

**NAPHTHYLISOCHINOLIN-ALKALOIDE:
TOTALSYNTHESE UND
BIOSYNTHEUNTERSUCHUNGEN**

**DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
NATURWISSENSCHAFTLICHEN DOKTORGRADES
DER BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
WÜRZBURG**

**vorgelegt von
Stefan Rüdener
aus
Stuttgart**

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 August 2004 bis Januar 2008
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Bringmann danke ich für
die hervorragende Unterstützung dieser Arbeit,
die dabei gewährten Freiräume
und die exzellenten Arbeitsbedingungen

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von
Publikationen,^[52,59,89,136,247,260] eines Patents^[98] sowie von Postern und Vorträgen

Für Lena und Amélie

ALLGEMEINER TEIL.....	1
1 Einleitung	1
2 Untersuchungen zur Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide.....	6
2.1 Einführung.....	6
2.2 Fütterungsexperimente zur Biogenese der Isochinolinhälfte	8
2.3 Bedeutung der Ergebnisse für den postulierten Biosyntheseweg	17
3 Isolierung der Inhaltsstoffe aus soliden Kalluskulturen von <i>Triphyophyllum peltatum</i> und <i>Ancistrocladus abbreviatus</i>	18
3.1 Kenntnisstand über die Inhaltsstoffe von <i>Triphyophyllum peltatum</i> und <i>Ancistrocladus abbreviatus</i>	18
3.2 Isolierung der Verbindungen.....	20
3.3 Isolierung und Strukturaufklärung der Inhaltsstoffe solider Kalluskulturen von <i>T. peltatum</i>	20
3.3.1 Strukturaufklärung von Dioncochinon A (44)	20
3.3.2 Strukturaufklärung von Dioncochinon B (45)	23
3.3.3 Derivatisierungen	26
3.3.4 Identifizierung von Habropetalin A (33).....	28
3.3.5 Isolierung von Dioncophyllin A (16)	28
3.3.6 Identifizierung von Droseron (14).....	29
3.4 Isolierung und Strukturaufklärung der Inhaltsstoffe solider Zellkulturen von <i>A. abbreviatus</i>	29
3.4.1 Isolierung und Identifizierung von Dioncochinon B (45).....	29
3.4.2 Strukturaufklärung von Ancistrochinon B (54)	30
3.4.3 Strukturaufklärung von Ancistrochinon C (51)	31
3.4.4 Identifizierung von Malvon A (55)	32
3.4.5 Strukturaufklärung von Ancistrochinon D (56)	33
3.4.6 Identifizierung von Nepenthon A (57)	34
3.4.7 Strukturaufklärung von Ancistrochinon E (58).....	35
3.4.8 Strukturaufklärung von Ancistrochinon F (59).....	35
3.4.9 Isolierung von Plumbagin (13).....	37

3.4.10	Bioaktivitäten der isolierten Naphthochinone	37
4	Totalsynthese von 5-<i>epi</i>-4'-<i>O</i>-Demethylancistrobertsonin C durch asymmetrische Suzuki-Kupplung	40
4.1.	Grundlagen und retrosynthetische Betrachtung	40
4.2	Darstellung der benötigten Bausteine	43
4.3	Synthese von 5- <i>epi</i> -4'- <i>O</i> -Demethylancistrobertsonin C durch Suzuki-Kupplung und stereochemische Analyse der Atrop-Diastereomeren	44
4.4	Biologische Aktivitäten der beiden Atrop-Diastereomeren	48
4.5	Atropselektive Synthese	49
4.6	Zusammenfassung und Diskussion	52
5	Beiträge zur Totalsynthese von Ancistroretorin und Dioncophyllin E nach dem 'Lacton-Konzept'	54
5.1	Retrosynthetische Überlegungen	54
5.2	Darstellung der Isochinolin-Bausteine	57
5.3	Versuche zur DoM-Reaktion und Entwicklung eines alternativen Zuganges zu Naphthalinen mit Funktionalisierung an C-3	58
5.4	Erste Kupplungsreaktionen und Beweis der Kompatibilität des 'Lacton-Konzepts' mit <i>cis</i> -konfigurierten Tetrahydroisochinolin	62
5.5	Variation der Kupplungsparameter und Anwendung eines Konzeptes 'inverser Halogenierung'	66
5.6	Selektive Hydrodebromierung an C-8 und Lacton-Ringschluss	69
6	Synthese eines ersten intrinsisch axial-chiralen Bisporphyrins	71
6.1	Kenntnisstand zu axial-chiralen Bisporphyrinen	71
6.2	Darstellung des Octaphenylbisporphyrins, seine Enantiomer-Analytik und Zuordnung der absoluten Konfigurationen	72
6.3	Versuch der Darstellung eines Octaphenylbisporphyrins mit zusätzlichen <i>ortho</i> -Substituenten an der Biarylachse	78
7	Zusammenfassung	81
8	Summary	87

EXPERIMENTELLER TEIL	93
1 Allgemeine Methoden	93
1.1 Verwendete Messgeräte und Apparaturen	93
1.2 Chromatographische Methoden	94
1.3 Vorbereitung der Versuche	95
1.4 Präparative Grundoperationen.....	96
2 Untersuchungen zur Biosynthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden.....	97
2.1 Synthese des Dihydroisochinolins 20 in $^{13}\text{C}_2$ -markierter Form	97
2.1.1 (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenol)-2-aminopropan (28)	97
2.1.2 [1,1'- $^{13}\text{C}_2$]-(<i>3R</i>)-6,8-Dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (29)	98
2.1.3 [1,1'- $^{13}\text{C}_2$]-(<i>3R</i>)-6-Hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (30)	99
2.1.4 [1,1'- $^{13}\text{C}_2$]-(<i>3R</i>)-8-Hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin	100
2.1.5 [1,1'- $^{13}\text{C}_2$]-(<i>3R</i>)-8-Methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin-6-yl trifluoromethansulfonat (31)	100
2.1.6 [1,1'- $^{13}\text{C}_2$]-(<i>3R</i>)-8-Methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (32).....	101
2.1.7 [1,1'- $^{13}\text{C}_2$]-(<i>3R</i>)-8-Hydroxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (20)	102
2.1.8 [1,1'- $^{13}\text{C}_2$]-(<i>1R,3R</i>)-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (isoliert aus Kallus-Kulturen von <i>T. peltatum</i>) (24)	103
2.2 Synthese des Tetrahydroisochinolins 24 in $^{13}\text{C}_2$ -markierter Form.....	104
2.2.1 [1,1'- $^{13}\text{C}_2$]-(<i>1R,3R</i>)-8-Methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (35)	104
2.2.2 [1,1'- $^{13}\text{C}_2$]-(<i>1R,3R</i>)-8-Hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (24)	105
2.3 Fütterungsexperimente an Kalluskulturen von <i>Triphyophyllum peltatum</i>	106
3 Isolierung der Inhaltsstoffe aus soliden Kalluskulturen von <i>Triphyophyllum peltatum</i> und <i>Ancistrocladus abbreviatus</i>	107
3.1 Extraktion und Isolierung der Inhaltsstoffe.....	107
3.2 Dioncochinon A (44).....	107
3.3 Dioncochinon B (45).....	108

3.3.1	Derivatisierung von Dioncochinon B (45) zu 3-Hydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Ancistrochinon C, 51).....	110
3.4	Habropetalin A (33)	111
3.5	Dioncophyllin A (16)	112
3.6	Droseron (14)	113
3.7	Ancistrochinon B (54).....	114
3.8	Ancistrochinon C (51).....	115
3.9	Malvon A (55).....	115
3.10	Ancistrochinon D (56).....	117
3.11	Nepenthon A (57).....	118
3.12	Ancistrochinon E (58)	119
3.13	Ancistrochinon F (59)	120
4	Totalsynthese von 5-<i>epi</i>-4'-<i>O</i>-Demethylancistrobertsonin C (60).....	122
4.1	Synthese der Naphthalin-Hälfte 66	122
4.1.1	5-Brom-8-methoxy-3-hydroxymethylen-naphthalin-1-ol (74)	122
4.1.2	8-Methoxy-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-naphthalin-1-ol (66)	123
4.2	Synthese der Isochinolin-Hälfte 65	124
4.2.1	<i>N</i> -Carboxymethyl-(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (77)	124
4.2.2	<i>N</i> -Methyl-(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (78)	125
4.2.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -Methyl-5-iodo-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (65)	126
4.3	Suzuki-Kreuzkupplung zu 5- <i>epi</i> -4'- <i>O</i> -Demethylancistrobertsonin C [(<i>M</i>)- 60] und seinem (<i>P</i>)-Atrop-Diastereomer	127
4.3.1	5- <i>epi</i> -4'- <i>O</i> -Demethylancistrobertsonin C [(<i>M</i>)- 60]	128
4.3.2	(<i>P</i>)- 60	129
5	Beiträge zur Totalsynthese von Dioncophyllin E und Ancistroretorin nach dem 'Lacton-Konzept'	131
5.1	Darstellung der Isochinolin-Bausteine 101 und 90	131

5.1.1	<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (101)	131
5.1.2	<i>O</i> -Demethylierung mit NaSMe	132
5.1.2.1	<i>N</i> -Methyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-8-hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (90)	132
5.1.2.2	<i>N</i> -Methyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (102)	133
5.2	Versuche zur DoM-Reaktion und Entwicklung eines alternativen Zuganges zu Naphthalinen mit Funktionalisierung an C-3	134
5.2.1	5-Methoxy-4-methoxymethoxy-naphthalin-2-methanol (92)	134
5.2.2	3-Brom-5-methoxy-4-methoxymethoxy-naphthalin-2-methanol (93)	135
5.2.3	Methoxymethyl-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (105)	136
5.2.4	Methoxymethyl-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat (106)	137
5.2.5	5-Methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthalincarbonsäure (107)	137
5.2.6	6-(Methoxycarbonyl)-1-methoxynaphthalin-8-yl-diethylcarbammat (108)	138
5.2.7	Durchführung der Metallierung an 106 und 107	139
5.2.7.1	5-(1'-Methoxy-8'-(methoxymethoxy)naphthalin-6'-yl)-nonan-5-ol (110b)	139
5.2.7.2	4-[1'-Methoxy-8'-(methoxymethoxy)-naphthalin-6'-yl]-2,6-dimethylheptan-4-ol (110c)	140
5.2.8	Methyl-8-brom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (111)	141
5.2.9	Methyl-3,8-Dibrom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (113)	142
5.2.10	3,8-Dibromo-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthalincarbonsäure (114)	143
5.2.11	Schützen der phenolischen Funktion und Verseifung zu 115	144
5.2.11.1	Methyl-3,8-dibrom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat	144
5.2.11.2	Methoxymethyl-3,8-dibrom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat	145
5.2.11.3	3,8-Dibrom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (115)	146
5.3	Erste Kupplungsreaktionen und Beweis der Kompatibilität des 'Lacton-Konzepts' mit <i>cis</i> -konfigurierten Tetrahydroisochinolin	147
5.3.1	[<i>N</i> -Methyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-5'-methoxy-4'-methoxymethoxy-2'-naphthoat (116)	147
5.3.2	[<i>N</i> -Methyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-5'-methoxy-4'-methoxymethoxy-2'-naphthoat	149
5.3.3	<i>O</i> -Demethylierung mit NaSMe	149

5.3.3.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (119)	150
5.3.3.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-8-hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (120)	150
5.3.4	[<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-1'-brom-2'-naphthoat (122)	151
5.3.5	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -Benzyl-13-methoxy-6 <i>H</i> -2,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolino-[8,7- <i>b</i>]-naphthalino[1,2- <i>d</i>]-pyran-6-on (123)	152
5.3.6	Öffnung des Lactons 123 mit <i>H</i> -Nucleophilen:	154
5.3.6.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>M</i>)-7-(2'-Hydroxymethyl-1'-naphthyl)- <i>N</i> -benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisochinolin [(<i>M</i>)- 124]	155
5.3.6.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>P</i>)-7-(2'-Hydroxymethyl-1'-naphthyl)- <i>N</i> -benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisochinolin [(<i>P</i>)- 124]	156
5.3.7	Zweistufige Reduktion zur Methylgruppe an C-2':	156
5.3.7.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>M</i>)-7-(2'-Methyl-1'-naphthyl)- <i>N</i> -benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisochinolin [(<i>M</i>)- 125]	157
5.3.7.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>P</i>)-7-(2'-Methyl-1'-naphthyl)- <i>N</i> -benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisochinolin [(<i>P</i>)- 125]	158
5.4	Variation der Kupplungsparameter und Anwendung eines Konzeptes 'inverser Halogenierung'	159
5.4.1	Synthese der Benzyl-geschützten Naphthalincarbonsäure 115c	159
5.4.1.1	Methyl-4-benzyloxy-3,8-dibrom-5-methoxy-2-naphthoat	159
5.4.1.2	4-(Benzyloxy)-3,8-dibrom-5-methoxy-naphthalin-2-carbonsäure (115c)	160
5.4.2	[<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-5'-methoxy-4'-methoxymethoxy-2'-naphthoat (128a)	161
5.4.3	[<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (128b)	162
5.4.4	[<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-5'-methoxy-4'-benzyloxy-2'-naphthoat (128c)	163
5.4.5	(3,5-dimethoxyphenol-1-yl)-3',8'-dibrom-4'-methoxymethoxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (131a)	164
5.4.6	Methyl-5-methoxy-4-methoxymethoxy-2-naphthoat (134)	165
5.4.7	Methyl-8-brom-5-methoxy-4-methoxymethoxy-2-naphthoat (135)	165
5.4.8	8-Brom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (136)	166

5.4.9	(2-Iodphenol-1-yl)-4'-methoxymethoxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (138)	167
5.4.10	(2-Iodphenol-1-yl)-8'-brom-4'-methoxymethoxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (139)	169
5.4.11	(2-Iodphenol-1-yl)-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (140)	170
5.4.12	(2-Iodphenol-1-yl)-8'-brom-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (141).....	170
5.4.13	Ringschluss zu den beiden regioisomeren Lactonen 142 und 144	171
5.4.13.1	12-Hydroxy-11-methoxy-6 <i>H</i> -naphtho[1,2- <i>b</i>]benzopyran-6-on (142)	172
5.4.13.2	8-Hydroxy-9-methoxy-6 <i>H</i> -naphtho[1,2- <i>c</i>]benzopyran-6-on (144)	173
5.4.14	<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-8-methoxymethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (146)	174
5.4.15	<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-brom-8-methoxymethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4- tetrahydroisochinolin (95)	175
5.4.16	<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-brom-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin (147)	177
5.4.17	[<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-brom--1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-4'- hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (148)	178
5.5	Selektive Hydrodebromierung an C-8 und Lacton-Ringschluss.....	179
5.5.1	Methyl-3-brom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (150)	179
5.5.2	Methyl-3-brom-5-methoxy-4-methoxymethoxy-2-naphthoat (151).....	180
5.5.3	3-Brom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (91).....	180
5.5.4	[<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3'-brom-4'- hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (153)	181
5.5.5	Palladium-katalysierter Ringschluss zum Lacton 154	183
5.5.5.1	[<i>N</i> -Benzyl-(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-4'-hydroxy-5'- methoxy-2'-naphthoat (155)	183
5.5.5.2	<i>N</i> -Benzyl-(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-12-hydroxy-11-methoxy-6 <i>H</i> -2,4-dimethyl-1,2,3,4- tetrahydroisochinolino[8,7- <i>b</i>]-naphthalino[2,3- <i>d</i>]-pyran-6-on (154) ^[272]	184
6	Synthese eines ersten intrinsisch axial-chiralen Bisporphyrins.....	186
6.1	2-Brom-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin (159)	186
6.2	2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,10,15,20-tetraphenyl-porphyrin (160)	186
6.3	Synthese des Ringannelierungsprodukts 161	187
6.4	β,β -Bis(5,10,15,20-tetraphenylporphyrin) (162)	189

6.5	Bis[(5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)zinc(II)] (<i>rac</i> - 157).....	190
6.6	3,4-Dibrom-1-(triisopropylsilyl)-1 <i>H</i> -pyrrol (167)	191
6.7	3-Brom-1-(triisopropylsilyl)-4-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol (168).....	192
6.8	2-Brom-3-methyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin (170).....	193
6.9	2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-methyl-5,10,15,20- tetraphenylporphyrin (171)	194

LITERATUR UND ANMERKUNGEN.....	196
---------------------------------------	------------

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Das Wissen über die pharmakologische Wirksamkeit von Pflanzen und deren Extrakte reicht zumindest zurück bis in die Jungsteinzeit. So wurden beispielsweise seit Jahrhunderten der Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) als Schlaf- und Schmerzmittel, Blüten der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) zur Therapie von Gicht, die Samen der Gewöhnlichen Brechnuss (*Strychno nux-vomica*) aufgrund ihrer Giftwirkung oder die Rinde von Cinchona-Bäumen zur Linderung von Fieber genutzt. Doch erst die Isolierung der darin wirksamen Alkaloide Morphin (**1**),^[1] Colchicin (**2**),^[2] Strychnin (**3**)^[3] und Chinin (**4**)^[4] (Abb. 1) im frühen 19. Jahrhundert legte den Grundstein für die Entwicklung der Pharmakologie und im Zuge dessen auch der Naturstoffchemie.

Nach der Isolierung der Reinstoffe aus den Pflanzen bedeutete die Strukturaufklärung einen essentiellen Schritt in Richtung auf die synthetische Darstellung und Derivatisierung der pharmakologisch wirksamen Verbindungen. Die heutzutage so hoch entwickelten Methoden (1D- und 2D-NMR, Massenspektrometrie, Circular dichroismus (CD) und Röntgenstrukturanalyse) stehen erst seit Anfang bis Mitte des letzten Jahrhunderts zur Verfügung und so war die Strukturaufklärung der Alkaloide **1-4** ungleich schwieriger als heutzutage, erfolgte größtenteils über Derivatisierungen und benötigte die jahrzehntelange Arbeit vieler namhafter Chemiker.^[5- 8]

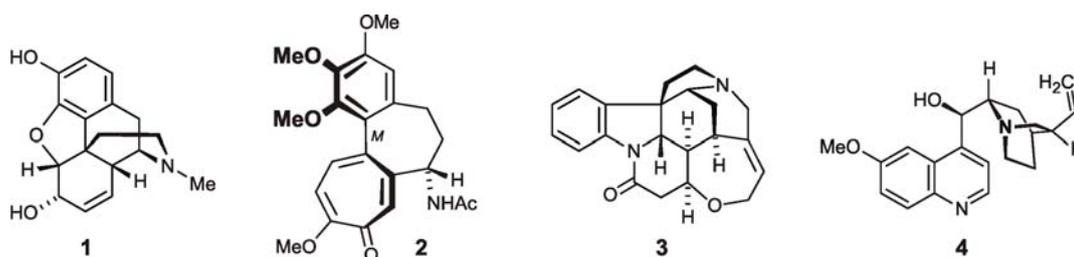
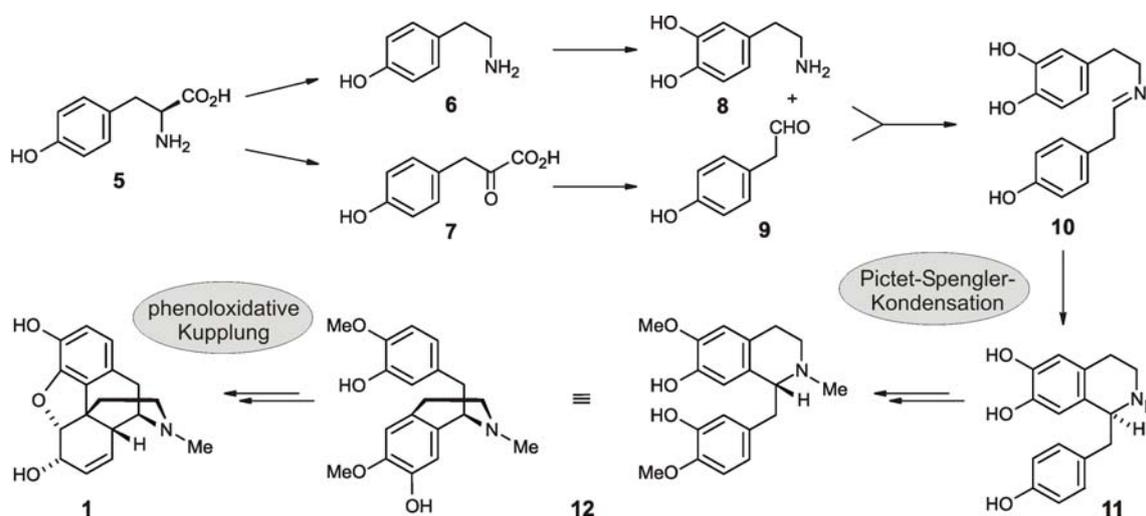


Abb.1. Strukturen der Alkaloide Morphin (**1**), Colchicin (**2**), Strychnin (**3**) und Chinin (**4**).

Die Kenntnis der exakten Strukturen erlaubte nun auch eine synthetische Erschließung der Verbindungen und der rasante Fortschritt der Synthesechemie in den 40er und 50er Jahren des 20. Jahrhunderts (insbesondere verbunden mit dem Namen von R. B. Woodward) mündete in den ersten, monumentalen Totalsynthesen von **1-4**,^[9- 12] die nicht nur die Entwicklung neuer Methoden mit sich brachten, sondern auch in den folgenden Jahren eine Vielzahl weiterer Totalsynthesen inspirierten.^[13- 16]

Neben der Isolierung, Strukturaufklärung und totalsynthetischen Bereitstellung pharmakologisch aktiver Substanzen rückt in neuester Zeit auch immer mehr die Aufklärung des Biosynthesewegs und der darin involvierten Enzyme – insbesondere verbunden mit neuen, hochentwickelten molekularbiologischen Methoden – in den Fokus interdisziplinärer Forschung. Die Biosynthese der Klasse der Isochinolin-Alkaloide (mit über 2500 Vertretern, wie z.B. **1** und **2**) wurde lange Zeit generell ausgehend von aromatischen Aminosäuren beschrieben.^[17,18] So werden beispielsweise in der Biosynthese von Morphin (**1**)^[19,20] sowohl Dopamin (**8**) als auch der Aldehyd **9** aus Tyrosin (**5**) aufgebaut (Schema 1) und dann im entscheidenden Schritt zum Aufbau des Tetrahydroisochinolins nach Bildung des Imins **10** mittels einer Pictet-Spengler-Kondensation zu (*S*)-Norcoclaurin (**11**) verknüpft. Der zweite Schlüsselschritt zum Aufbau des pentacyclischen Morphingerüsts ist die phenoloxidative Verknüpfung der beiden Arylreste, ausgehend von (*R*)^[21]-Reticulin (**12**), bevor nach einer Reihe später Transformationen der Naturstoff **1** entsteht.

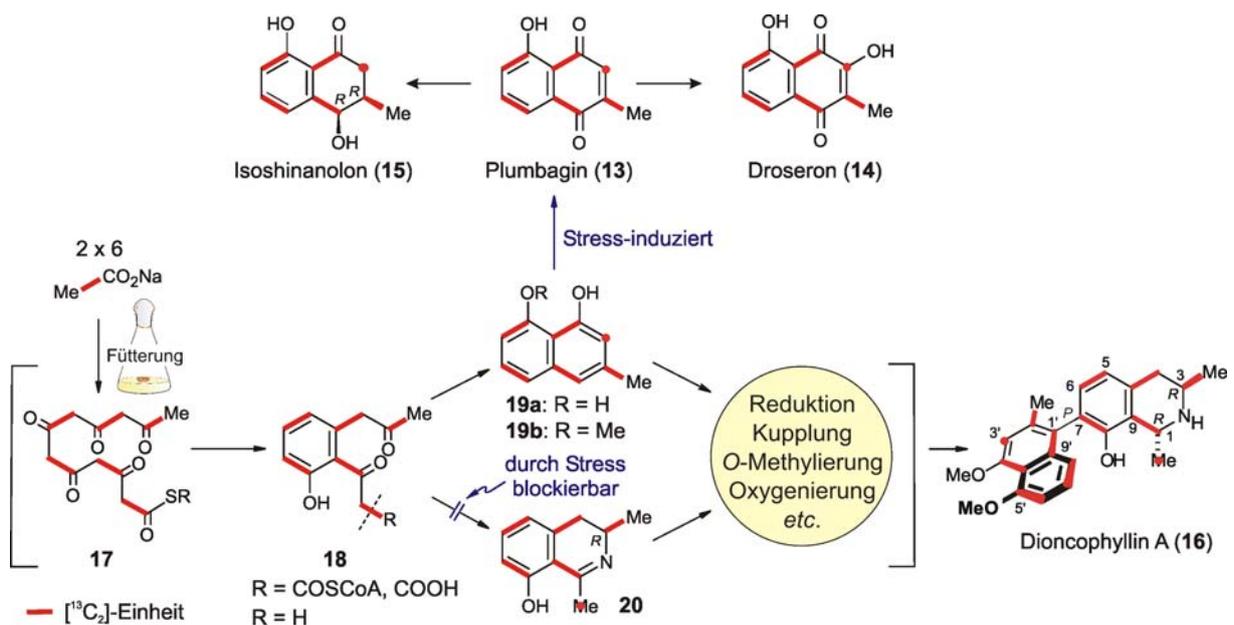


Schema 1. Biosynthese von Morphin (**1**), ausgehend von Tyrosin (**5**).

Die phenoloxidative Kupplung ist auch offensichtlich ein Schlüsselschritt in der Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide,^[22] bei denen eine Naphthalin- mit einer Isochinolinhälfte über eine in den meisten Fällen rotationsgehinderte (und damit axial-chirale) Biarylachse verknüpft ist. Mit der Isolierung und Strukturaufklärung dieser relativ jungen Naturstoffklasse aus tropischen Lianen der Familien Dioncophyllaceae und Ancistrocladaceae begann sich jedoch ein Bruch des Paradigmas des biosynthetischen Ursprungs von Isochinolin-Alkaloiden aus aromatischen Aminosäuren abzuzeichnen, da das Vorliegen einer Methylgruppe an C-3 des Isochinolins, das ungewöhnliche *meta*-Oxygenierungsmuster der Ancistrocladaceae-Typ-Alkaloide^[22] sowie die Struktur der Naphthalinhälfte sehr viel besser

mit einem Aufbau aus Acetat-Einheiten anstatt aus aromatischen Aminosäuren übereinstimmen.

Unser Arbeitskreis stellte als erster die Hypothese eines acetogeninen Biosyntheseweges auf und untermauerte diese Vermutung mit der biomimetischen Darstellung sowohl der Isochinolin- als auch der Naphthalinhälfte aus identischen β -Polyketiden.^[23] Für einen gezielten Nachweis mussten jedoch zunächst geeignete biologische Systeme zur Verfügung stehen. Die Etablierung steriler *In-vitro*-Kalluskulturen von *Ancistrocladus heyneanus*,^[24] *A. abbreviatus*^[25] und *Triphyophyllum peltatum*^[26] erlaubte daher die erstmalige erfolgreiche Durchführung von Inkorporationsexperimenten. So wurde zunächst an *A. heyneanus* eindeutig der Aufbau der (unter Stress von den Pflanzen gebildeten)^[27] Naphthochinone Plumbagin (**13**) (bereits erwiesenermaßen^[28] acetogenin) und Droseron (**14**) sowie des Tetralons Isohinanolon (**15**) aus je sechs Acetateinheiten durch Fütterung von $^{13}\text{C}_2$ -Acetat an Zellkulturen von *A. heyneanus* nachgewiesen (siehe Schema 2).^[24,26] Da jedoch diese Kulturen nur unzureichende Quantitäten an (kompletten) Naphthylisochinolin-Alkaloiden produzierten, war eine Aufklärung der Naphthylisochinolin-Biosynthese erst durch die Verwendung von Zellkulturen von *T. peltatum* möglich. Nach Verfütterung von $^{13}\text{C}_2$ -markiertem Acetat zeigte die Aufnahme eines 2D-INADEQUATE^[29]-Spektrums des isolierten Hauptmetabolites Dioncophyllin A (**16**) klar die Inkorporation der $^{13}\text{C}_2$ -Einheiten sowohl in die Naphthalin- als auch in die Isochinolinhälfte und bewies somit endgültig deren acetogeninen Ursprung.^[30]



Schema 2. Nachweis des acetogeninen Ursprungs von Plumbagin (**13**), Droseron (**14**), Isoshinanolon (**15**) und Dioncophyllin A (**16**) durch Verfütterung von $^{13}\text{C}_2$ -markiertem Acetat.

Neben dieser einzigartigen Biosynthese zeichnen sich die Naphthylisochinolin-Alkaloide durch ihre pharmakologischen Wirksamkeiten aus: so wurden neben antiprotozoischen (*in vitro*^[31-33] und *in vivo*^[34]) und anti-HIV-Wirkungen^[35] auch larvizide,^[36] molluskizide,^[37] fungizide^[38] und insektizide^[39-41] Aktivitäten nachgewiesen. Diese viel versprechenden Eigenschaften führten zu einer intensiven Suche nach neuen Vertretern dieser Alkaloid-Klasse und insbesondere unserer Gruppe ist es zu verdanken, dass bis heute über 120 solcher Alkaloide bekannt sind, deren große strukturelle Diversität sich durch unterschiedliche Kupplungspositionen bei der phenoxidativen Verknüpfung der beiden Hälften sowie durch die Konfiguration der Stereozentren im Isochinolin und an der stereogene Biarylachse erklärt.

Die ausgezeichneten Bioaktivitäten der Alkaloide, verbunden mit der geringen natürlichen Verfügbarkeit, machten zudem eine totalsynthetische Erschließung höchst attraktiv. Erneut war es unsere Gruppe, die einen ersten atropselektiven Zugang entwickelte^[42,43] und mit dieser Methodik bis heute über 30 stereoselektive Totalsynthesen von Naphthylisochinolin-Alkaloiden erfolgreich durchführte.^[44,45]

Die grundlegende Erkenntnis eines für Isochinolin-Alkaloide ganz neuen, polyketidischen Biosynthesewegs sowie die Isolierung neuer, bioaktiver Naphthylisochinolin-Alkaloide ergaben für die hier vorliegende Arbeit folgende Aufgabenstellungen:

- Untersuchungen zum detaillierten Ablauf der Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide durch Verfütterung synthetisch dargestellter $^{13}\text{C}_2$ -markierter postulierter Intermediate an Zellkulturen von *T. peltatum* und Analyse der Inkorporation nach Isolierung der Hauptmetabolite.
- Phytochemische Untersuchung der Zellkulturen von *T. peltatum* und *A. abbreviatus* durch Isolierung und strukturelle Charakterisierung der Inhaltsstoffe.
- Stereoselektive Totalsynthese neuer strukturell und pharmakologisch hochinteressanter Naphthylisochinolin-Alkaloide durch *inter*- oder *intramolekulare* Kupplung.

In Erweiterung einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Balaban (Universität Karlsruhe) zu zentrochiralen Porphyrinen^[46] stellte sich zudem die Frage nach der Erschließung einer neuen Klasse axial-chiraler Bisporphyrine, im Speziellen die

-
- Etablierung einer variablen Syntheseroute zu den ersten intrinsisch axial-chiralen Bisporphyrinen durch *intermolekulare* Kupplung zweier Tetraarylbisporphyrine.

2 Untersuchungen zur Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide

2.1 Einführung

Die ersten, orientierenden Fütterungsexperimente zur Biosynthese der Naphthylisochinoline wurden in unserem Arbeitskreis durchgeführt,^[47] bei denen ¹⁴C-markiertes Acetat an *Ancistrocladus hamatus* appliziert und ein schwacher Einbau in Ancistrocladin (**21**, Abb. 2) festgestellt wurde. In Analogie dazu versuchte H. Reuscher, ¹³C-markiertes Acetat über die Wurzeln unsteriler Pflanzen von *A. heyneanus* einzuführen.^[48] Neben Ancistrocladin isolierte er größere Mengen des stressbedingt gebildeten^[27] Naphthochinons Plumbagin (**13**), jedoch wies er weder im Naphthylisochinolin noch im (bekanntermaßen acetogeninen^[28]) Naphthochinon **13** einen Einbau der ¹³C-Markierung nach. F. Pokorny setzte diese Arbeiten fort durch Applikation markierter Vorstufen an unsterile Pflanzen mittels einer Infusionsmethode sowie durch Anzucht keimfrei kultivierter Pflanzen von *A. heyneanus* auf ¹³C₂-Acetat-angereichertem Medium^[49] – allerdings auch hier ohne einen signifikanten Einbau nachweisen zu können.

Nach dem Durchbruch hinsichtlich der Durchführung von Inkorporationsexperimente mit der Etablierung steriler *In-vitro*-Kalluskulturen von *A. heyneanus*,^[24] *A. abbreviatus*^[25] und *Triphyophyllum peltatum*^[26] und dem Nachweis des acetogeninen Ursprungs von Dioncophyllin A (**16**)^[30] stellte sich der für die Naphthylisochinolin-Alkaloide postulierte Biosyntheseweg wie folgt dar (siehe Schema 2, Seite 3): Beide Hälften (Naphthalin und Isochinolin) werden aus je sechs Acetat-Einheiten aufgebaut – vermutlich über zwei zentrale gemeinsame Vorläufer: das Polyketid **17** sowie das sich hieraus durch Aldolkondensation ergebende aromatische Diketon **18**. Ausgehend von diesem Diketon divergiert nun der Biosyntheseweg. Einerseits wird durch eine weitere Aldolkondensation die Naphthalinhälfte **17** aufgebaut und andererseits durch Stickstoff-Inkorporation mittels einer Transaminase das Isochinolin **18** erzeugt. Die beiden Hälften **17** und **18** werden dann im Sinne einer phenoxidativen Kupplung zu den vollen Alkaloiden gekuppelt, die schließlich noch weitere „späte“ Transformationen (wie Methylierung, Seitenkettenoxygenierung oder Reduktion) erfahren können. Dass die Biarylkupplung enzymatisch abläuft, wird nicht nur dadurch untermauert, dass diese (chemisch nur bei hohen Temperaturen stattfindende oder durch den Einsatz hochreaktiver Reagenzien zu vermittelnde) Reaktion bei Umgebungstemperatur vollzogen wird, sondern vor allem auch durch die Tatsache, dass bislang immer nur Biaryle vom Typ Isochinolin-Naphthalin gefunden wurden (und nie homogegekuppelte Bisisochinoline oder Bisnaphthaline).

Experimentelle Evidenzen für das Vorkommen der postulierten Intermediate **15-18** und für ihre Beteiligung am postulierten Ablauf der Biosynthese fehlten jedoch bislang, daher waren Untersuchungen zur Involvierung solcher „höher entwickelter“ Präkursoren von großem Interesse, um die bislang existierende „Lücke“ zwischen Acetat und den vollen Naphthylisochinolin-Alkaloiden zu füllen. Erste Versuche zur Aufklärung des Ablaufes des vorgeschlagenen Biosyntheseweges wurden durch Synthese und Applikation des aromatischen Diketons **22** (von Wenzel^[50]) und des Tetrahydroisochinolins **23** (von Wohlfahrt^[51]) an Zellkulturen von *A. heyneanus* unternommen (Abb. 2a). Es wurde in beiden Fällen kein signifikanter Einbau in das Hauptalkaloid, Ancistrocladin (**21**), festgestellt – allerdings erschwerten die geringen isolierten Mengen des Alkaloids (< 1 mg) die Analytik beträchtlich. Viel versprechend erschien aus diesem Grund die Verwendung der Kalluskulturen von *T. peltatum*, da diese zuverlässig das Hauptalkaloid Dioncophyllin A (**16**) in größeren Quantitäten produzierten (Abb. 2b; eine detaillierte Untersuchung des Metabolitspektrums der Kalluskulturen von *T. peltatum* findet sich in Kapitel 3).

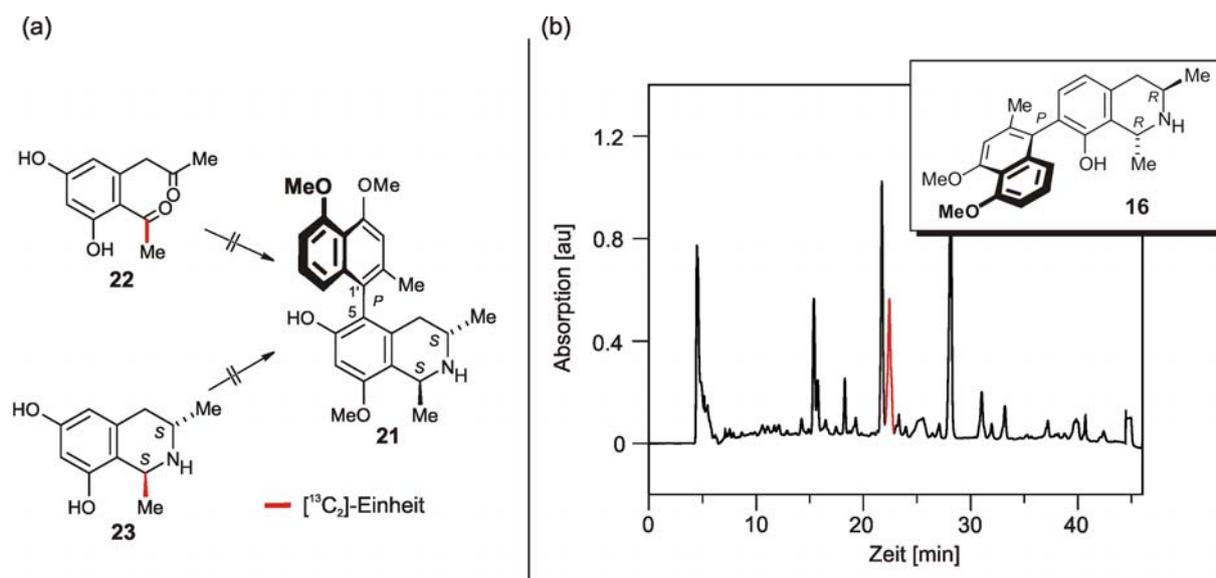
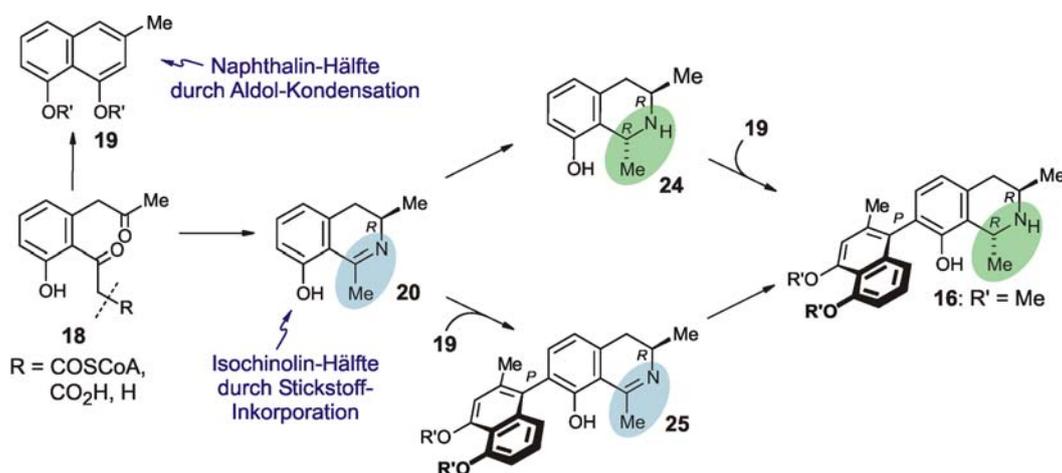


Abb. 2. (a) Erste, erfolglose Inkorporationsexperimente ¹³C₂-markierter „höher entwickelter“ Biosynthesestufen von Wenzel^[50] und Wohlfahrt^[51] an Zellkulturen von *A. heyneanus*. (b) HPLC-UV-Chromatogramm eines CH₂Cl₂/MeOH-Extraktes von Kalluskulturen von *T. peltatum* [in rot markiert: der Peak des Hauptalkaloids Dioncophyllin A (**16**)].

2.2 Fütterungsexperimente zur Biogenese der Isochinolinhälfte

Der oben dargelegte postulierte acetogenine Biosyntheseweg (siehe Schema 2, Seite 3) erklärt die Bildung der Isochinolinhälfte in der Pflanze durch Stickstoff-Inkorporation an **18** mittels einer Transaminase und anschließendem Aufbau des Stereozentrums an C-3 durch eine stereoselektiv verlaufende Reduktion. Der darauf folgende Ringschluss durch erneute, nun intramolekulare Imin-Bildung sollte dann das Dihydroisochinolin **20** als Schlüsselintermediat liefern. Da in Dioncophyllin A (**16**) ein *trans*-konfigurierter Tetrahydroisochinolin-Rest vorliegt (siehe Schema 3, grün hinterlegt), muss ausgehend vom Dihydroisochinolin **20** (blau hinterlegt) zusätzlich zur Biaryl-Kupplung (mit der Naphthalinhälfte **19**) eine diastereoselektiv verlaufende Reduktion stattfinden. Die tatsächliche Involvierung der postulierten Schlüsselintermediate **20**, **24** und **25** sowie die genaue Abfolge der beiden Reaktionen (Reduktion und Biaryl-Kupplung, siehe Schema 3) im Biosyntheseweg war zu Beginn dieser Arbeit ungeklärt.



Schema 3. Möglicher Ablauf der Biogenese der Isochinolinhälfte von Dioncophyllin A (**16**): nach Stickstoff-Inkorporation zu **20** erfolgt entweder zunächst Reduktion zum Tetrahydroisochinolin **24** und anschließend die phenoxidative Kupplung mit **19** oder erst die Biaryl-Kupplung zu **25**, welches dann *trans*-selektiv reduziert wird.

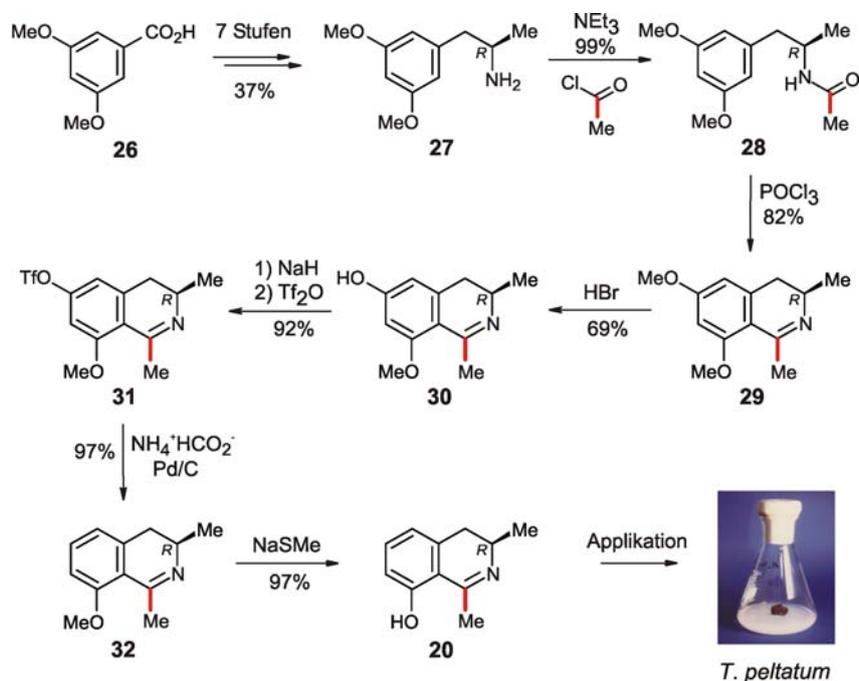
Ein Nachweis des Einbaus dieser Präkursoren in Dioncophyllin A erschien in hohem Maße interessant, da somit zum ersten Mal die Involvierung eines – im Vergleich zu Acetat – fortgeschrittenen Intermediates nachgewiesen werden könnte, was wichtige Einblicke in die Biosynthese der Alkaloide gewährleisten würde.

Entscheidende Faktoren für eine erfolgreiche Durchführung solcher Inkorporationsexperimente waren neben der Stabilität des verwendeten Präkursors unter den Kultivierungsbedingungen vor allem die Polarität der Substanz (um eine Aufnahme in die Zellen zu gewährleisten) sowie eine fehlende oder allenfalls geringe Toxizität sowohl des Lösungsmittels als auch des Präkursors (da dieser in unphysiologisch hohen Konzentrationen verabreicht wurde). Einen sicheren und spezifischen Nachweis des Einbaus des Präkursors in die Alkaloide sollte die Verwendung einer $^{13}\text{C}_2$ -Markierung der Substrate erbringen. Im Falle einer Inkorporation des Präkursors würden die charakteristischen Dubletts der ^{13}C - ^{13}C -Kopplungen klar vom Singulett des natürlichen ^{13}C -Signals unterscheidbar sein und zudem durch Integration der Signale die Bestimmung der Einbaurrate ermöglichen.

Für das erste Inkorporationsexperiment wurde daher in Zusammenarbeit mit J. Mutanyatta-Comar das Dihydroisochinolin **20** in $^{13}\text{C}_2$ -markierter Form synthetisiert.^[52] Die Einführung der $^{13}\text{C}_2$ -Markierung erfolgte durch Acetylierung des primären Amins **27** [welches aus 3,5-Dimethoxybenzoesäure (**26**) in sieben Stufen und einer Gesamtausbeute von 37 % dargestellt wurde]^[53,54] mit kommerziell erhältlichem, uniform markiertem $[1,2-^{13}\text{C}_2]$ -Acetylchlorid (siehe Schema 4). Die weitere Syntheseroute folgte bis zur Verbindung **30** einer im Arbeitskreis bereits gut etablierten Route.^[54] Die Ausbeuten der weiteren vier neuen Stufen bis zum Zielmolekül **20** optimierte man zunächst mit unmarkiertem Material. Auf diese Weise wurden die Verluste an teurem ^{13}C -markiertem Material im Verlauf der Markierungssynthese möglichst gering gehalten.

So wurde das aus der Acetylierung erhaltene Amid **28** direkt mit POCl_3 umgesetzt und man erhielt durch Bischler-Napieralski-Cyclisierung das Dihydroisochinolin **29** in guten Ausbeuten.^[55] Die Deoxygenierung an C-6 begann mit einer regioselektiven *O*-Demethylierung an **29** mit HBr ,^[55] wobei das in geringeren Quantitäten erhaltene 8-Hydroxy-Regioisomer durch Säulenchromatographie abgetrennt wurde. Die Triflierung des 6-Hydroxydihydroisochinolins **30** erfolgte durch quantitative Deprotonierung der phenolischen Funktion mit NaH und anschließender Zugabe von Tf_2O . Eine Verdünnung des Anhydrids war hierbei zur Unterdrückung der konkurrierend erfolgenden *N*-Triflierung zwingend notwendig und so wurde das gewünschte *O*-triflierte Produkt **31** in sehr guten Ausbeuten erhalten. Bei der darauf folgenden Hydrierung zum C-6-deoxygenierten Produkt **32** wurden ebenfalls die Reaktionsbedingungen sorgfältig kontrolliert: Vortemperieren des Ölbad sowie sehr kurze Reaktionszeiten ermöglichten den Abbruch der Hydrierung auf der Stufe des Dihydroisochinolins **32**, da bei zu langer Reaktionsdauer die Bildung des unerwünschten entsprechenden *cis*-konfigurierten Tetrahydroisochinolins eintrat. Eine abschließende zweite

O-Demethylierung mit NaSMe ergab den gewünschten Präkursor **20** nach siebenstufiger Markierungssynthese in einer Gesamtausbeute von 49% und mit einem Markierungsgrad >98.5% (gemäß ^1H - und ^{13}C -NMR).



Schema 4. Synthese des $^{13}\text{C}_2$ -markierten Präkursors **20** und Applikation an Zellkulturen von *T. peltatum*.

Für das Inkorporationsexperiment wurde der erhaltene Präkursor **20** in einem Wasser/Ethanol-Gemisch (15:2) gelöst und von T. Noll und A. Irmer nach Sterilfiltration direkt auf die Kalluskulturen von *T. peltatum* appliziert. Da aus vorangegangenen Arbeiten^[30,48,50,51] bekannt war, dass die Quantität an isoliertem Alkaloid entscheidend den Erfolg der Analyse des Inkorporationsmusters bestimmt, verwendete man zwölf Erlenmeyerkolben und verfütterte pro Kolben 1.0 mg des markierten Dihydroisochinolins **20**. Nach drei und nach sechs Wochen Fütterungsdauer wurde die Applikation wiederholt, bevor nach insgesamt neun Wochen die Zellkulturen mit CH₂Cl₂/MeOH (1:1) extrahiert wurden. Die Inhaltsstoffe des so erhaltenen Extraktes wurden mittels präparativer HPLC voneinander getrennt.

Neben dem erwarteten Hauptalkaloid Dioncophyllin A (**16**) gelang es, zwei weitere Naphthylisochinolin-Alkaloide, Habropetalin A (**33**)^[56] und 5'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**34**)^[57] zu isolieren (siehe Abb. 3) – wobei sich letzteres zunächst als chromatographisch identisch mit **16** erwies und erst durch weitere HPLC-Chromatographie eine Trennung der beiden Naturstoffe möglich war. Die Strukturen der drei Alkaloide wurden durch Vergleich

ihrer physikalischen und spektroskopischen Daten (1D- und 2D-NMR-Spektren, hochauflösende Masse, IR, Schmelzpunkt, Drehwert und UV) mit den in der Literatur berichteten Werten^[56,57] sowie – im Falle von **16** und **34** – durch HPLC-Koelution mit authentischem Material abgesichert. Als polarste Komponente des Metabolitspektrums wurde zudem der verfütterte Präkursor **20** reisoliert, welcher chromatographisch identisch im Verhältnis 1:1 mit einem weiteren Isochinolin eluierte, das nach Separation der beiden Substanzen als das *trans*-konfigurierte Tetrahydroisochinolin **24** identifiziert wurde (siehe Abb. 3).

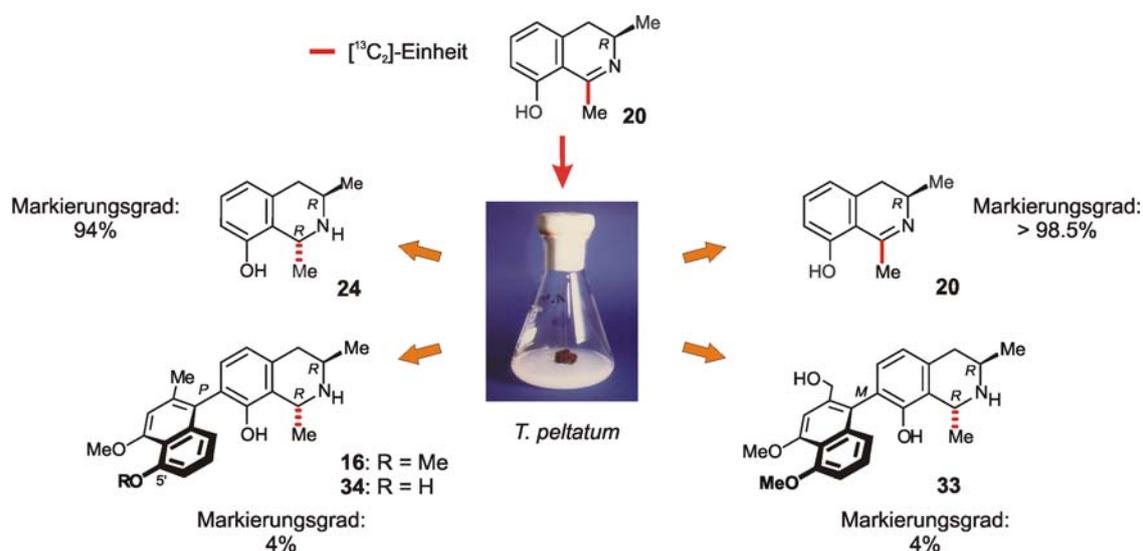


Abb. 3. Isolierte, $^{13}\text{C}_2$ -markierte Metabolite nach Fütterung von $^{13}\text{C}_2$ -**20** an Kalluskulturen von *T. peltatum*.

Dieses Tetrahydroisochinolin **24**, welches in einer unbehandelten Referenzprobe der Kalluskulturen nicht nachweisbar war und dessen Bildung daher durch die Applikation von **20** ausgelöst worden war, zeigte bei der Aufnahme von ^{13}C -NMR-Spektren einen hohen Markierungsgrad von 94%. Ein erster Hinweis darauf, dass **24** kein unnatürlicher Metabolit eines (ebenfalls unnatürlichen) Dihydroisochinolins **20** war, ergab sich aus der Tatsache, dass ausschließlich das *trans*-konfigurierte **24** gefunden wurde, das zugehörige *cis*-Isomer jedoch nicht detektiert wurde. Dies ist insofern erstaunlich, da die chemische Reduktion solcher Dihydroisochinoline durch Übergangsmetall-katalysierte Hydrierungen oder mittels reaktiver Hydrid-Transfer-Reagenzien (wie beispielsweise NaBH_4) normalerweise kinetisch kontrolliert zur bevorzugten Bildung des *cis*-Produktes führt,^[54] während die selektive Synthese des (thermodynamisch stabileren) *trans*-Isomers deutlich schwieriger zu erreichen ist und spezielle Reaktionsbedingungen benötigt.^[43] Die Reduktion von **20** in den Zellkulturen erfolgte hingegen hochspezifisch *trans*-selektiv und daher vermutlich enzymatisch. Das

Dihydroisochinolin **20** scheint Zugang zu den Enzymen der Zelle zu haben und ist somit ein Substrat dessen Redoxsystems, was stark auf eine Involvierung von **20** und **24** im Biosyntheseweg der Naphthylisochinoline hinweist. Eine solche Beteiligung wird weiterhin durch den reduzierten Markierungsgrad des isolierten Tetrahydroisochinolins **24** (94% gegenüber >98.5% im verfütterten Präkursor **20**) untermauert. Die Verdünnung der Markierung durch natürliches, unmarkiertes Material zeigte, dass es sich bei **24** um einen normalen (wenn auch nur in Spuren detektierbaren) Metabolit der Kalluskulturen handelte.

Im Gegensatz dazu erwies sich der reisolierte Präkursor **20** als immer noch vollständig markiert (gemäß ^{13}C -NMR) – hier war also interessanterweise keine Verdünnung der ^{13}C -Markierung nachweisbar, was allerdings ein natürliches Vorkommen dieses postulierten Biosyntheseintermediats nicht ausschließt. Durchaus denkbar war, dass das Dihydroisochinolin **20** lediglich in geringen stationären Quantitäten auftrat (und damit unter der Detektionsgrenze lag) und direkt weiter umgesetzt wurde. Diese Hypothese wurde unterstützt durch die sehr effiziente Reduktion zum Tetrahydroisochinolin **24**, bei der ein großer Teil des in unphysiologisch hohen Mengen applizierten **20** umgesetzt wurde. Dass dies nicht lediglich zur Entgiftung geschah, bewies sowohl die Isolierung immer noch unphysiologisch hoher Mengen an **20** als auch die Tatsache, dass selbst bei der verhältnismäßig langen Fütterungsdauer von neun Wochen keine Veränderungen der Kalluskulturen oder des Metabolitspektrums auftraten.

Die spannendste Frage jedoch war – insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass **20** Zugang zu den Enzymen der Zelle hat – ob auch ein Einbau in die kompletten Naphthylisochinolin-Alkaloide stattgefunden hatte. Dioncophyllin A (**16**) und sein 5'-*O*-Demethylanalogon **34** waren zunächst aufgrund ihrer sehr ähnlichen chromatographischen Eigenschaften gemeinsam als eine 89:11-Mischung isoliert worden, jedoch zeigte bereits das Gemisch bei Aufnahme eines ^{13}C -Spektrums den Einbau der $^{13}\text{C}_2$ -Einheit in beide Alkaloide. Die beiden Dubletts der $^{13}\text{C}_2$ -Einheit an C-1 und 1- CH_3 bei 50.0 ppm und 18.1 ppm (für **16**) überragten den Peak des Zentralsignals des natürlichen, unmarkierten **16** und durch Integration der Signale wurde der Minimalwert der Einbaurate zu 4% bestimmt. Sehr schön belegt wurde dies zudem durch die Aufnahme eines 2D-INADEQUATE-Spektrums (siehe Abb. 4). Die beiden Alkaloide wurden anschließend durch erneute HPL-Chromatographie voneinander getrennt; im Falle von Dioncophyllin A (**16**) bewiesen ^{13}C - und INADEQUATE-Spektren auch für das aufgereinigte Produkt die Inkorporation, während die erhaltene Menge an 5'-*O*-demethyliertem Derivat **34** nicht für eine Charakterisierung der aufgereinigten Substanz ausreichte.

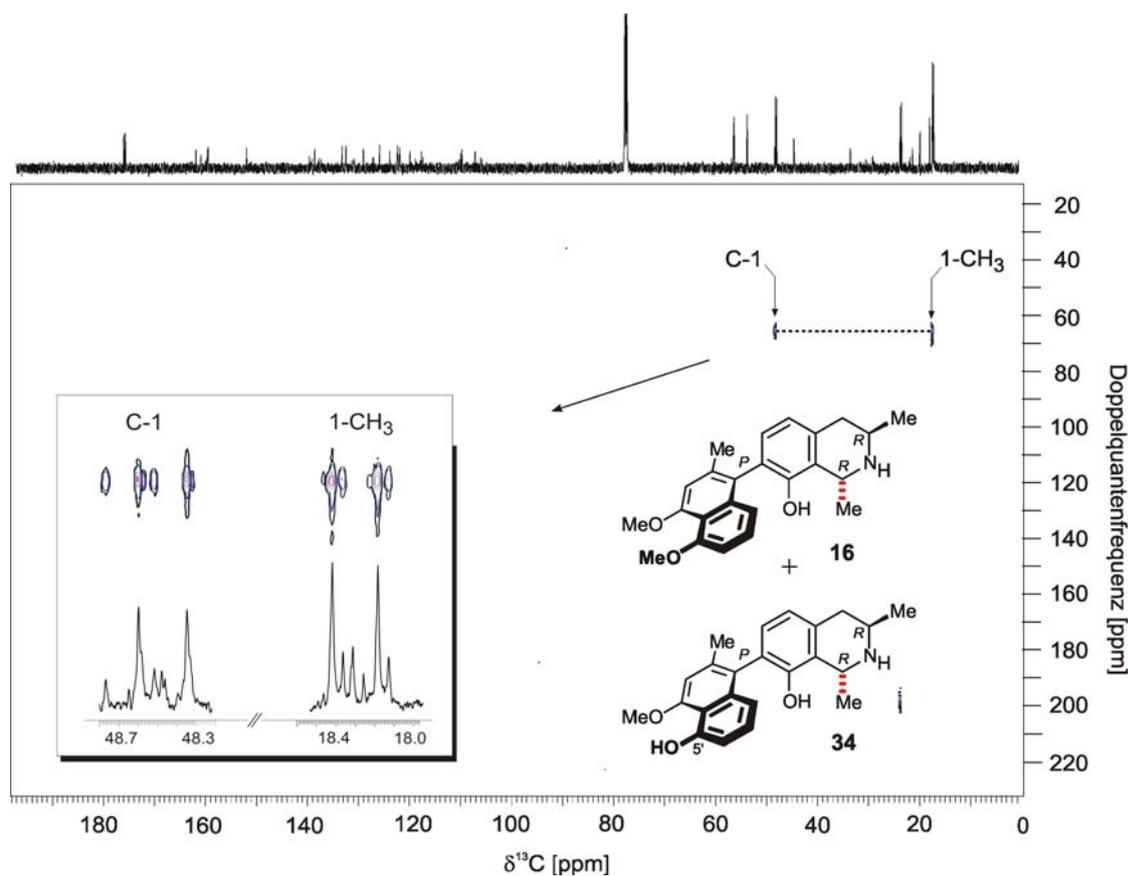
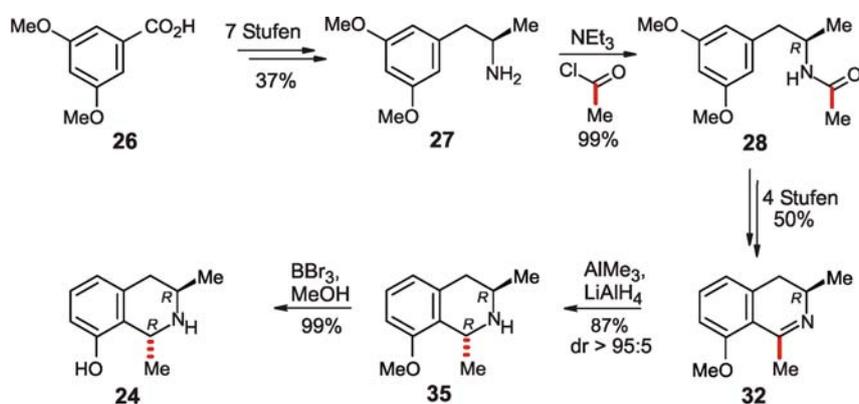


Abb. 4. 2D-INADEQUATE-Spektrum (MeOH- d_4 , 600 MHz) von Dioncophyllin A (**16**) und 5'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**34**) nach der Fütterung des $^{13}\text{C}_2$ -markierten Dihydroisochinolins **20**. Der vergrößerte Teil des Spektrums zeigt die beiden Dubletts der $^{13}\text{C}_2$ -Einheit an C-1 und 1-CH₃ bei 48.5 ppm und 18.2 ppm.

Im Falle des dritten Alkaloids, Habropetalin A (**33**), wurde mittels ^{13}C -Spektroskopie ebenfalls eindeutig der Einbau der $^{13}\text{C}_2$ -Einheit nachgewiesen – die minimale Einbaurrate wurde zu 4% berechnet. Aufgrund der geringen Substanzmenge und einer langsam eintretenden Zersetzung der NMR-Probe wurde jedoch kein INADEQUATE-Spektrum erhalten, selbst eine Messung bei der Fa. *Bruker* erbrachte kein Ergebnis.^[58]

Der Einbau des Dihydroisochinolins **20** in die Alkaloide **16**, **33** und **34** sowie die Bildung des *trans*-konfigurierten Tetrahydroisochinolins **24** bewies nicht nur die Involvierung zumindest einer der beiden Vorstufen **20** und **24** in der Biosynthese, sondern auch, dass die Zellkulturen in der Lage sind, höher entwickelte Vorstufen (verglichen mit Acetat) aufzunehmen und zu metabolisieren. Die festgestellte Verdünnung des Markierungsgrades in **24**, nicht jedoch im verfütterten Präkursor **20**, ließ allerdings die Frage offen, welches der beiden Isochinoline der authentischen Kupplungspartner ist. Weitere Erkenntnisse erhoffte

man sich daher von der Synthese und Verfütterung des ebenfalls $^{13}\text{C}_2$ -markierten Tetrahydroisochinolins **24**.^[59] Die Markierungssynthese wurde bis zum 8-Methoxydihydroisochinolin **32** analog zur oben dargestellten ersten Synthese durchgeführt (vergleiche Schema 4). Die diastereoselektive Reduktion von **32** mit AlMe_3 und LiAlH_4 ^[43] (siehe Schema 5) ergab das *trans*-konfigurierte Tetrahydroisochinolin **35** in sehr guter Ausbeute (87%) und exzellenter Diastereoselektivität (das entsprechende *cis*-konfigurierte Diastereomer wurde im Rahmen der NMR-Messgenauigkeit nicht detektiert). Eine abschließende, quantitativ verlaufende *O*-Demethylierung mit BBr_3 lieferte das $^{13}\text{C}_2$ -markierte Zielmolekül **24** in einer Gesamtausbeute von 43% über sieben Stufen. Die Umkehrung der Reihenfolge der beiden letzten Stufen (zuerst *O*-Demethylierung zu **20** und dann Reduktion zu **24**) führte zu einer drastischen Abnahme der Stereoselektivität der Reduktion aufgrund der hohen Polarität des Substrats und der damit verbundenen schlechten Löslichkeit in THF bei tiefen Temperaturen.



Schema 5. Synthese des Tetrahydroisochinolins **24** in $^{13}\text{C}_2$ -markierter Form.

Die Verfütterung des Präkursors **24** an Kalluskulturen von *T. peltatum* erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie bei der Applikation des Dihydroisochinolins beschrieben und nach insgesamt neun Wochen Fütterungsdauer wurden die Kalli extrahiert und die Inhaltsstoffe mittels präparativer HPLC aufgetrennt (siehe Abb. 5).

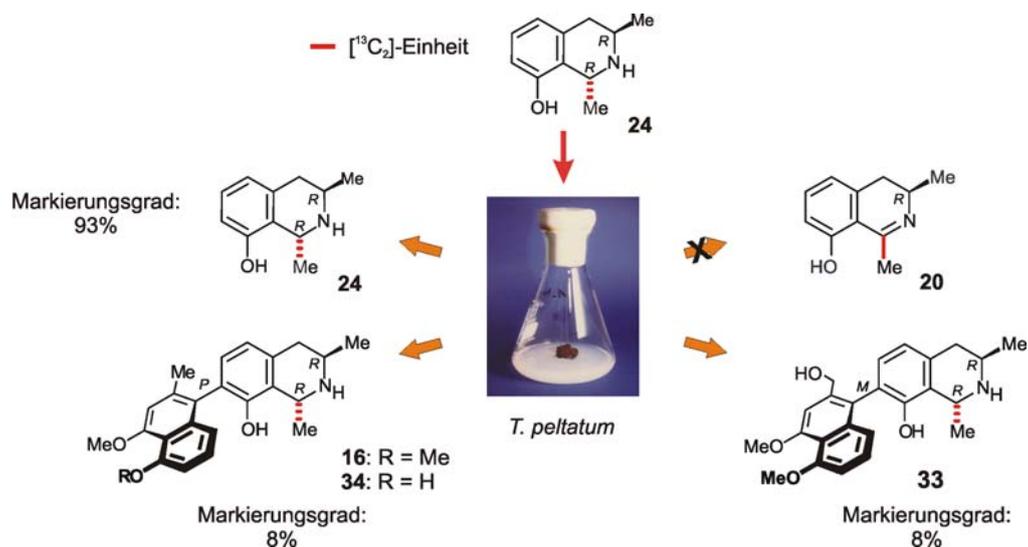


Abb. 5. Isolierte, $^{13}\text{C}_2$ -markierte Metabolite nach Fütterung von $^{13}\text{C}_2$ -**24** an Kalluskulturen von *T. peltatum*.

Erneut gelang es, den eingesetzten Präkursor zu reisolieren und dieser wies, wie bereits im Falle des ersten Inkorporationsexperiments, eine Verdünnung der $^{13}\text{C}_2$ -Markierung durch natürliches unmarkiertes **24** auf (93 % Markierungsgrad). Die Existenz eines natürlichen Dihydroisochinolins **20** hingegen wurde auch dieses Mal nicht festgestellt (Analyse durch HPLC-Koelution). Die somit festgestellte Irreversibilität der *trans*-selektiven Reduktion zu **24** stand in perfektem Einklang mit literaturbekannten Versuchen zur – schwierigen – Re-Oxidation *trans*-konfigurierter Tetrahydroisochinolone,^[54] da im energetisch günstigeren Konformer des Sechsrings das H-1 eine äquatoriale Position einnimmt und die daraus resultierende *syn*-Stellung (relativ zum Proton am Stickstoff) die Eliminierung verhindert. Wie schon im Falle der Verfütterung des Dihydroisochinolins **20** (siehe Abb. 3) wurde die Inkorporation des Präkursors in die Alkaloide **16**, **33** und **34** eindeutig durch Aufnahme von ^{13}C -NMR-Spektren nachgewiesen. Es gelang zudem, von Habropetalin A (**33**) ein 2D-INADEQUATE-Spektrum aufzunehmen, welches sehr schön die Wechselwirkung der beiden ^{13}C -markierten C-Atome bei 48.9 ppm (C-1) und 18.0 ppm (1-CH₃) zeigte (siehe Abb. 6).

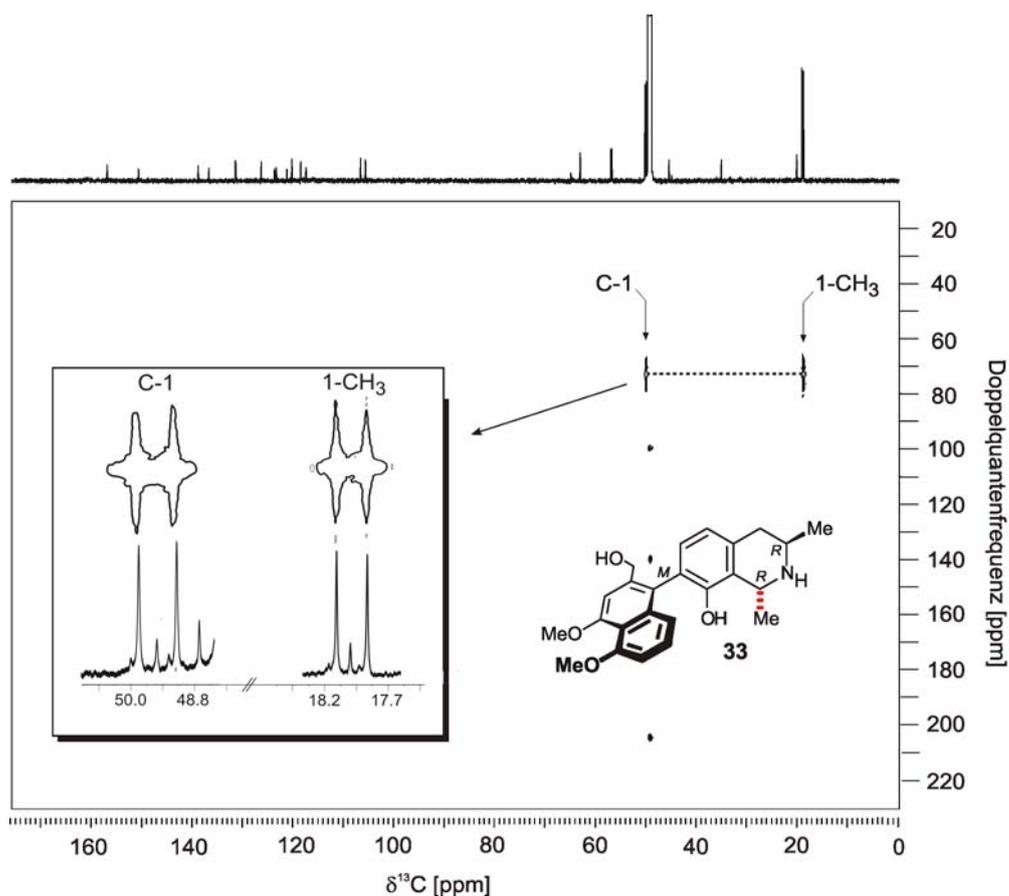
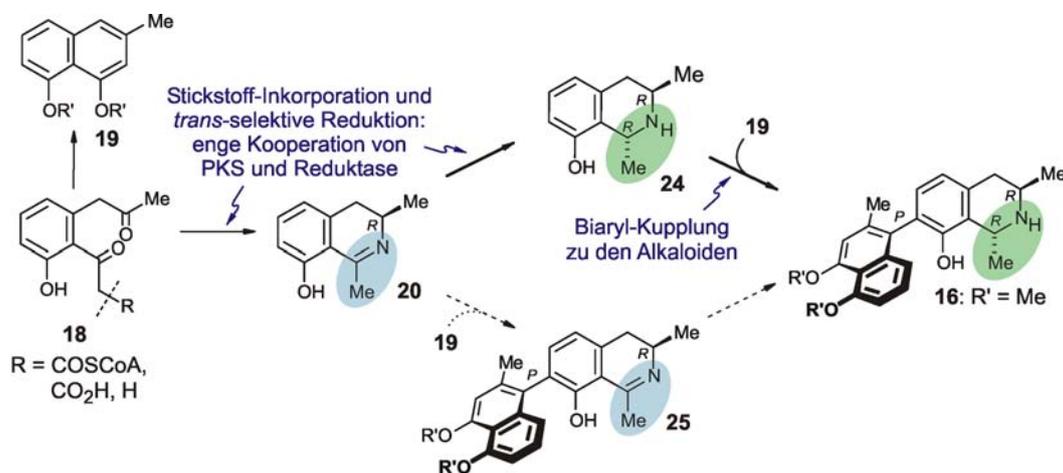


Abb. 6. 2D-INADEQUATE-Spektrum (MeOH- d_4 , 600 MHz) von Habropetalin A (**33**) nach der Fütterung des $^{13}\text{C}_2$ -markierten **24**. Der vergrößerte Teil des Spektrums zeigt die beiden Dubletts der $^{13}\text{C}_2$ -Einheit an C-1 und 1- CH_3 bei 48.9 ppm und 18.0 ppm.

Alle drei isolierten Alkaloide wiesen einen Markierungsgrad von ca. 8% auf (siehe Abb. 5). Die Verdoppelung der Einbaurrate gegenüber der Verfütterung des Dihydroisochinolins **20** korrelierte gut mit der Tatsache, dass beim ersten Inkorporationsexperiment 50% des verfütterten **20** zu **24** reduziert wurden. Dieses Ergebnis, kombiniert mit der Tatsache, dass kein natürliches **20** im Extrakt nachweisbar war, deutete stark darauf hin, dass das Tetrahydroisochinolin der authentische Kupplungspartner ist, während das zunächst gebildete Dihydroisochinolin **20** direkt weiter zu **24** reduziert wurde.

2.3 Bedeutung der Ergebnisse für den postulierten Biosyntheseweg

Aufbauend auf die (den acetogeninen Biosyntheseweg etablierenden) Verfütterung von $^{13}\text{C}_2$ -Acetat^[30] ermöglichte die hier beschriebene erste erfolgreiche Inkorporation höher entwickelter Biosyntheseintermediate in die Naphthylisochinolin-Alkaloide detaillierte Erkenntnisse über den Ablauf der Biogenese der Isochinolinhälfte (siehe Schema 6). So wird das nach Transaminierung gebildete Dihydroisochinolin **20** sehr schnell und effizient stereoselektiv zum *trans*-Tetrahydroisochinolin **24** reduziert. Dass **20** nicht als Naturstoff in den Zellkulturen gefunden wurde, deutet darauf hin, dass die Schritte der Stickstoff-Inkorporation und der anschließenden Reduktion zum Tetrahydroisochinolin aneinander gekoppelt sind und somit die Polyketid-Synthase (PKS) und die Reduktase räumlich eng miteinander kooperieren. Das entstandene Tetrahydroisochinolin **24** liegt in kleinen stationären Konzentrationen in der Zelle vor und dient als Substrat für das Biaryl-Kupplungs-Enzym, welches die (langsamer ablaufende) phenoloxidative Kupplung mit dem entsprechenden Naphthalin **19** vermittelt. Nicht endgültig auszuschließen ist aber auch ein in geringen Quantitäten statt findender paralleler Ablauf eines alternativen Mechanismus (siehe Schema 6, gepunktete Pfeile), bei dem zuerst **20** phenoloxidativ gekuppelt wird und das entstandene Biaryl **25** stereoselektiv reduziert wird.



Schema 6. Ergebnisse der Untersuchungen zur Biogenese der Isochinolinhälfte von Dioncophyllin A (**16**): Nach Transaminierung wird das primär gebildete **20** schnell und effizient *trans*-selektiv zu **24** reduziert und anschließend (langsamer) mit der Naphthalinhälfte **19** zu den vollen Alkaloiden gekuppelt.

3 Isolierung der Inhaltsstoffe aus soliden Kalluskulturen von *Triphyophyllum peltatum* und *Ancistrocladus abbreviatus*

3.1 Kenntnisstand über die Inhaltsstoffe von *Triphyophyllum peltatum* und *Ancistrocladus abbreviatus*

Die westafrikanische tropische Liane *Triphyophyllum peltatum* (Hutch. & Dalz.) Airy Shaw ist eine von nur drei Arten der Familie der Dioncophyllaceae.^[60] Die erste phytochemische Untersuchung durch Bruneton *et al.* führte zur Isolierung des Naphthylisochinolin-Alkaloids „Triphyophyllin“,^[61] das jedoch stereochemisch nur unzureichend charakterisiert war und daher nach Aufklärung der absoluten Konfiguration durch unsere Gruppe (mittels 2D-NMR-Experimenten,^[62,63] CD-Spektroskopie,^[64] Totalsynthese^[65] sowie Röntgenstrukturanalyse^[66,67]) aufgrund wesentlicher Inkonsistenzen im Vergleich zu verwandten Alkaloiden in Dioncophyllin A (**16**) umbenannt wurde. Umfangreiche Studien der Inhaltsstoffe von *T. peltatum* durch unsere Gruppe resultierten in der Isolierung einer ganzen Reihe weiterer Naphthylisochinolin-Alkaloide (siehe Abb. 7),^[68-70] die anhand ihrer unterschiedlichen Biaryl-Kupplungstypen zur Klassifizierung der Dioncophyllaceae-Alkaloide in die Typen „A“ (7,1', **16**),^[62] „B“ (7,6', **36**),^[71] „C“ (5,1', **37**)^[72] und „D“ (7,8', **38**)^[73] führten^[74] (wobei im Fall von Dioncophyllin D die Struktur des tatsächlichen Naturstoffs später zu einem 7,6'-Kupplungstyp revidiert wurde^[69]). Diese Klassifizierung wurde nach der Isolierung des 7,3'-gekuppelten Alkaloids **39** aus der ebenfalls zu den Dioncophyllaceae gehörenden Pflanze *Habropetalum dawei* sogar auf einen „E“-Typ ausgeweitet.^[75] Als charakteristische Merkmale für Alkaloide des Dioncophyllaceae-Typs gilt die *R*-Konfiguration an C-3 sowie die fehlende Oxygenierung an C-6 des Isochinolins.^[76]

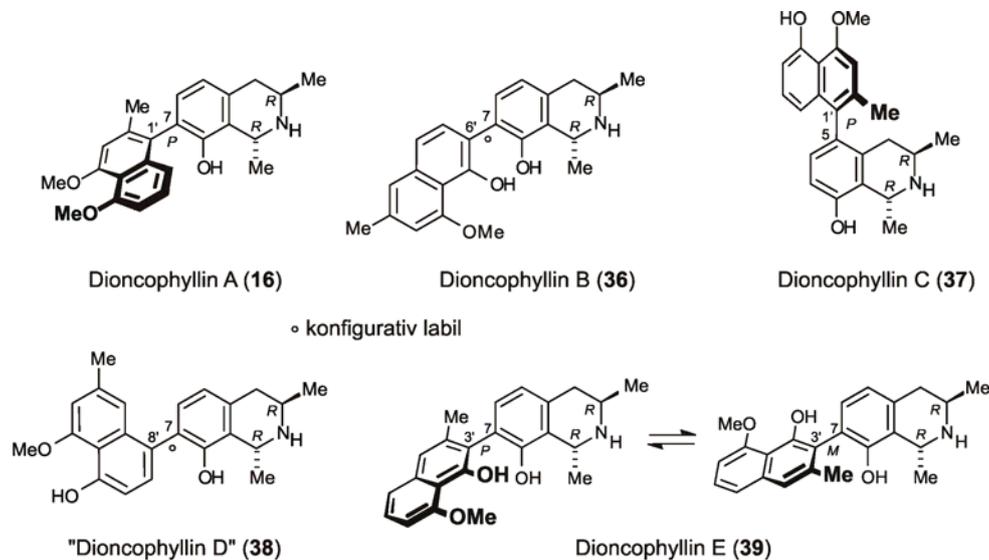


Abb. 7. Alkaloide des Dioncophyllaceae-Typs.

Im Gegensatz dazu gilt für Alkaloide des Ancistrocladaceae-Typs – wie beispielsweise Ancistrobrevin A (**40**)^[77] – eine 3*S*-Konfiguration und eine 6-*O*-Funktion als charakterisierend (siehe Abb. 8). Die phytochemische Analyse von *Ancistrocladus abbreviatus* Airy Shaw jedoch machte eine Aufweitung dieser Klassifizierung notwendig, da hier aus einer Ancistrocladaceae auch Strukturen des Dioncophyllaceae-Typs gefunden wurden.^[76,77] So führte die Isolierung von Ancistrobrevin C (**41**)^[78] und Dioncolin A (**42**)^[79] – ebenfalls aus *A. abbreviatus* – zur Definition des Hybrid- (*R*-Konfiguration an C-3, aber oxygeniert an C-6) sowie des inversen Hybrid-Typs (*S*-Konfiguration an C-3, fehlende Oxygenierung an C-6).

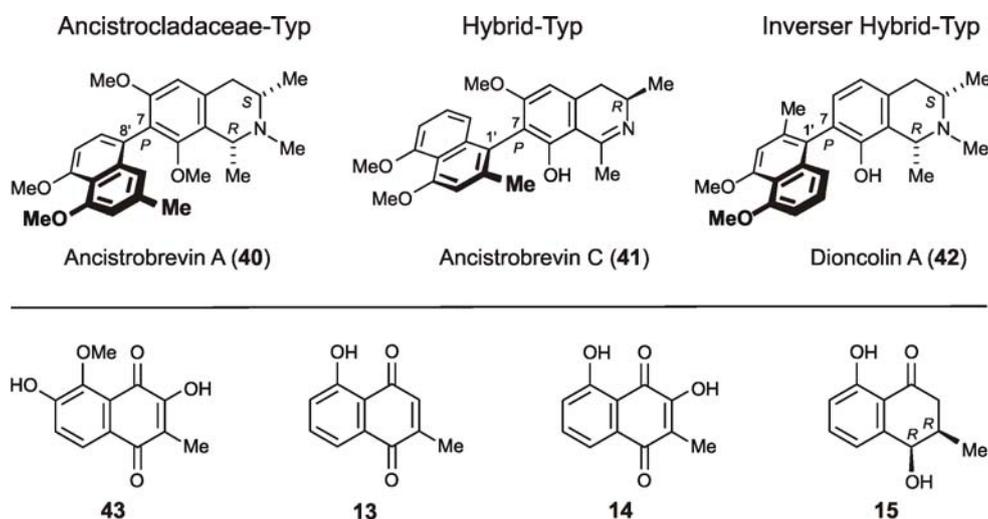


Abb. 8. Alkaloide des Ancistrocladaceae-, des Hybrid- und des inversen Hybrid-Typs aus *A. abbreviatus* (oben) sowie die bislang aus Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae bekannten Naphthochinone Ancistrochinon (**43**), Plumbagin (**13**) und Droseron (**14**) und das Tetralon Isoshinanolon (**15**) (unten).

Aus diesem Grund wurde *A. abbreviatus* als phylogenetisches Bindeglied zwischen den Familien der Dioncophyllaceae und Ancistrocladaceae betrachtet^[49,76] und umfangreiche Untersuchungen zur Aufklärung des Metabolitspektrums trugen zur Entdeckung einer Vielzahl unterschiedlichster Naphthylisochinolin-Alkaloide bei.^[76-81]

Die Etablierung solider Kalluskulturen sowohl von *A. abbreviatus*^[25] als auch von *T. peltatum*^[26] zur Durchführung von Biosynthese-Untersuchungen setzte die Zellen chemischem und physikalischem Stress aus und resultierte daher in der stress-induzierten^[27] (vgl. Schema 2, Seite 3) Bildung der Naphthochinone **13**^[24] und **14**^[26] sowie des Tetralons **15**^[24] (Abb. 8). Die Extrakte beider Zellkulturen zeigten im Rahmen der Experimente zur Biosynthese der Naphthylisochinoline (siehe Kapitel 2) in der HPLC-Analyse eine ganze

Reihe Signale bislang unbekannter Naphthochinone, die eine detaillierte Analyse der Sekundärmetaboliten dieser Kalluskulturen durch Isolierung und Strukturaufklärung als höchst interessant erscheinen ließen.

3.2 Isolierung der Verbindungen

Die schwarzen Kalli wurden mechanisch von der Oberfläche des Nährmediums entfernt, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und gefriergetrocknet. Nach anschließender Zerkleinerung des Materials in einer Reibschale mazerierte man das entstandene Pulver mit Dichlormethan/Methanol 1:1, da dies bei Analyse der HPLC-Chromatogramme eine gute Extraktion der Inhaltsstoffe gewährleistete. Es wurde von unlöslichem Material abfiltriert und der Extrakt nach destillativem Entfernen der Lösemittel in Methanol aufgenommen. Nach Filtration über PTFE wurden die Inhaltstoffe mittels präparativer HPLC an einer RP₁₈-Phase (Waters Symmetry 19x300 mm, 7 µm) aufgetrennt. Da nicht alle Verbindungen sofort in reiner Form gewonnen wurden, erzielte man die weitere Auftrennung durch Gradienten, die an die jeweilige Polarität der zu separierenden Substanzen angepasst waren.

3.3 Isolierung und Strukturaufklärung der Inhaltsstoffe solider Kalluskulturen von *T. peltatum*

Bei der Betrachtung des Chromatogramms des Rohextrakts (Abb. 2b) fielen neben drei intensiven Peaks mit dem UV-Profil von Naphthochinonen zwei Peaks mit dem UV-Spektrum von Naphthylisochinolin-Alkaloiden auf. Ein Abgleich mit einer UV-Datenbank sowie eine Koelution mit authentischem Material ergaben, dass von den bislang aus *T. peltatum* bekannten Naphthochinonen Plumbagin (**13**) und Droseron (**14**) lediglich **14** vorhanden war, was eine Isolierung und Strukturaufklärung der weiteren Naphthochinone viel versprechend erscheinen ließ.

3.3.1 Strukturaufklärung von Dioncochinon A (**44**)

Für die erste, sehr polare Hauptkomponente wurde anhand der Anzahl der Kohlenstoffatome im ¹³C-NMR sowie ausgehend von der hochauflösenden Masse (HRESIMS) von *m/z* 381.0827 eine Summenformel von C₁₇H₁₈O₁₀ ermittelt. Die Betrachtung des Fragmentierungsmusters bei der Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektroskopie (EI-MS) zeigte ein Fragment bei *m/z* 220.1, was auf die Abspaltung eines Hexose-Restes

hindeutete. Die gelbe, kristalline Substanz erwies sich als ausgesprochen unlöslich in fast allen gebräuchlichen Lösungsmitteln - offensichtlich hervorgerufen durch das Wechselspiel eines polaren Molekülteils (der Hexose) mit einer unpolaren Einheit (des Naphthochinons) - erst die Verwendung von DMSO- d_6 ermöglichte die weitere Analytik.

Das Vorliegen der Signale zweier quartärer Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 184.4 und 183.3 ppm bestätigte die Annahme einer 1,4-Naphthochinon-Grundstruktur, jedoch wurden im Gegensatz zu den Spektren von Plumbagin (keine Substitution) und Droseron (Monosubstitution) lediglich zwei aromatische CH-Signale detektiert, was eine Disubstitution am aromatischen Ring anzeigte. Drei Tieffeld-verschobene quartäre Kohlenstoffatomsignale (bei 155.0, 150.3 und 150.0 ppm) wiesen auf das Vorhandensein dreier phenolischer C-Atome hin (siehe Abb. 9).

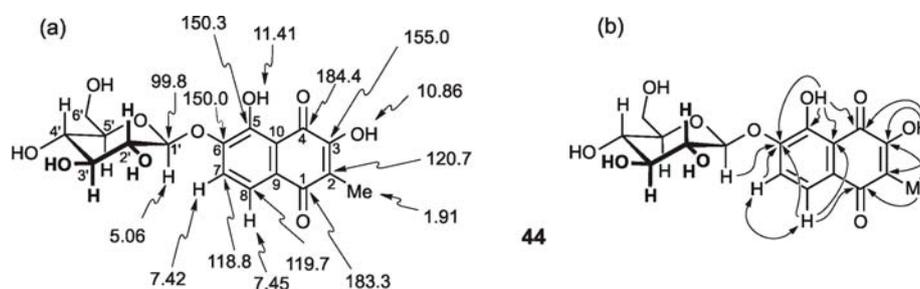


Abb. 9. Ausgewählte (a) chemische Verschiebungen [ppm] in ^1H - und ^{13}C -NMR und (b) NOESY- (Doppelpfeile) und HMBC-Wechselwirkungen (einfache Pfeile) zur Strukturaufklärung von Dioncochinon A (44).

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte zwei mit D_2O austauschbare Signale bei 11.41 und 10.86 ppm. Die starke Verschiebung dieser beiden freien phenolischen OH-Protonensignale zu tiefem Feld deutete auf eine Chelatisierung beider Protonen mit einem Carbonyl-Sauerstoffatom hin. Dass beide Signale bei Werten < 13 ppm detektiert wurden, indizierte, dass beide Protonen mit dem selben Carbonyl-Sauerstoffatom chelatisierten^[82,83] und somit eine 3,5-diphenolische Substitution analog zu der in Droseron vorliegt, was durch entsprechende HMBC-Korrelationen von 3-OH und 5-OH mit C-4 bestätigt wurde. Das Vorliegen zweier aromatischer Protonensignale bei 7.45 und 7.42 ppm erlaubte es, weitere Aussagen zur Struktur zu treffen. So bestätigte die verhältnismäßig große Kopplungskonstante dieser beiden Protonen von 8.6 Hz die Substitution des aromatischen Ringes mit Elektronen-Donoren und deutete zudem auf eine *ortho*-Substitution hin. Die sehr ähnlichen chemischen Verschiebungen dieser beiden Protonen wiesen zunächst auf eine 5,8-Disubstitution hin, da ein mögliches *peri*-Proton ein Signal bei tieferem Feld hätte erwarten lassen.

Das zu vergleichsweise hohem Feld verschobene Signal einer mit einem sp^2 -Kohlenstoffatom verknüpften Methylgruppe bei 1.91 ppm lieferte einen weiteren Hinweis auf die Substitution des chinoiden Rings mit einem Elektronen-Donor.^[82] Die Auswertung der HMBC-Korrelationen am chinoiden Ring erlaubten so sicher die Zuordnung der Teilstruktur als 3-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon. Nun blieb noch das exakte Substitutionsmuster am aromatischen Ring des Naphthochinons zu klären. Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten hatten auf eine 5,8-Disubstitution hingedeutet, jedoch bedeutete dies zwei unwahrscheinliche 4J -HMBC-Korrelationen von 7-H zu C-1 sowie von 5-OH zu C-8. Eine eindeutige Strukturaufklärung zu 6-Hydroxydroseron-6-*O*- β -glucosid wurde erst im Einklang mit den Ergebnissen der Strukturaufklärung des Aglycons Dioncochinon B (**41**) (Kapitel 3.3.2) und dessen Derivatisierung möglich und die beiden oben erwähnten HMBC-Interaktionen wurden dann eindeutig 8-H/C-1 bzw. 5-OH/C-6 zugeordnet.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Hexose-Einheit standen in perfektem Einklang mit den bei 8-Hydroxydroseron-5-*O*- β -glucosid berichteten Werten,^[84] was das Vorliegen einer Glucose-Einheit andeutete, und entsprechende COSY- und HMBC-Wechselwirkungen bestätigten diese Vermutung. Die große Kopplungskonstante von 7.4 Hz des 1'-H der Glucose-Einheit erlaubte die sichere Zuordnung der Konformation des Zuckerrestes als β -Anomer, da sich der Winkel zwischen 1'-H und 2'-H am Zuckerrest für das α - und das β -Diastereomer deutlich unterscheiden und sich die 3J -Kopplungskonstante nach Karplus als Funktion des Torsionswinkels darstellt. Dass die Glucose-Einheit mit dem aromatischen Ring des Aglycons verbunden war, bestätigte eine HMBC-Wechselwirkung des H-1' mit dem phenolischen C-Atom bei 150.0 ppm. Zur Absicherung der Konformation und Konfiguration des Glucose-Restes wurde das Glucosid gespalten. Die Behandlung entweder mit halbkonzentrierter Salzsäure oder mit einer β -Glucosidase ergaben D-Glucose als weißen Feststoff (identisch in Bezug auf Schmelzpunkt, Drehwert, $^1\text{H-NMR}$ sowie Cochromatographie mit einer käuflich erworbenen Probe). Das ebenfalls entstandene Aglycon wurde durch Extraktion mit CH_2Cl_2 aus der Reaktionsmischung entfernt und erwies sich in allen spektroskopischen, physikalischen und chromatographischen Eigenschaften als identisch mit dem zweiten, aus *T. peltatum* isolierten Naphthochinon (siehe Kapitel 3.3.2).

3.3.2 Strukturaufklärung von Dioncochinon B (45)

Für die zweite isolierte Verbindung wurde anhand der exakten Masse von m/z 219.0203 (HRESIMS, negative Detektion) sowie der ^{13}C -NMR-Daten eine Summenformel von $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_5$ ermittelt. Das UV-Spektrum sowie das Auftreten zweier Signale quartärer Kohlenstoffe bei 185.0 und 184.7 ppm im ^{13}C -NMR ließen erneut auf ein 1,4-Naphthochinon schließen.

Im ^1H -NMR wurden drei austauschbare Signale bei 11.22, 7.04 und 6.04 ppm beobachtet (siehe Abb. 10). Das einzige cheliert vorliegende OH-Proton bei 11.22 ppm musste sich also in 5-Position befinden, da der Einfluss der 3-OH-Substitution zu einer Hochfeld-Verschiebung des Signals um etwa 1 ppm führt,^[82] und diese Vermutung wurde durch HMBC-Interaktionen der beiden OH-Gruppen mit C-4 bestätigt. Interessanterweise wurde das Signal der zweiten, an C-3 gebundenen OH-Gruppe deutlich Hochfeld-verschoben (verglichen mit dem entsprechenden Signal des 3-OH im Glucosid **44**) bei 7.04 ppm aufgefunden. Diese Diskrepanz war auf einen Lösungsmittelleffekt zurückzuführen, da das Glucosid **44** lediglich in DMSO-d_6 gut löslich war. Im ^1H -NMR-Spektrums des Aglycons **45** in DMSO-d_6 war das Signal der 3-OH-Gruppe ebenfalls deutlich Tieffeld-verschoben, bei 10.70 ppm. Weiterhin bedeutete die Existenz des dritten OH-Signals bei 6.04 ppm, dass dieses zwar aromatisch gebunden, jedoch nicht chelatisiert vorlag.

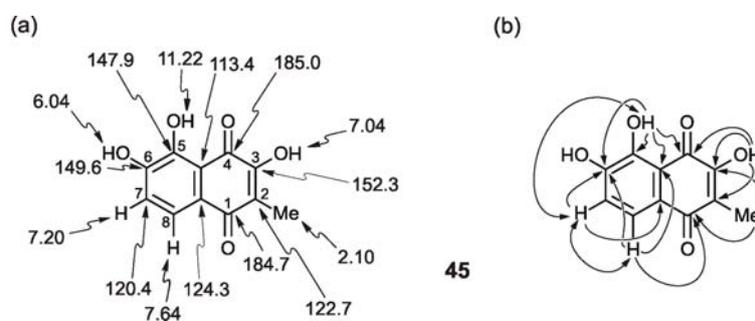


Abb. 10. Für die Strukturaufklärung von Dioncochinon B (**45**) relevante, ausgewählte (a) ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten [ppm] sowie (b) NOESY- (Doppelpfeile) und HMBC-Wechselwirkungen (einfache Pfeile).

Wie schon bei Dioncochinon A (**44**, Kapitel 3.3.1) zeigte das ^1H -NMR zudem zwei aromatische CH-Signale (bei 7.20 und 7.65 ppm) mit einer großen *ortho*-Kopplung von 8.3 Hz. Der nun evidente große Unterschied in den Verschiebungen der beiden Protonen bedeutete, dass eine 5,6-Disubstitution vorlag, da bei einer 5,8-Substitution die beiden aromatischen Protonen mit ähnlicher chemischer Verschiebung zu erwarten wären,^[84] und da

der Ringstromeffekt der Osthälfte des Naphthochinons das Signal des *peri*-Protons deutlich zu tieferem Feld verschob (7.64 ppm).^[85] Bestätigt wurde diese Hypothese zudem durch die Lage der Signale der Kohlenstoffatome an C-9 und C-10 im ¹³C-NMR bei 124.3 und 113.4 ppm.

HMQC- und HMBC-Spektren erlaubten weitere Rückschlüsse auf die Konstitution: Das Vorliegen eines 2-Methyl-3-hydroxy-1,4-naphthochinons belegten die HMBC-Korrelationen von 2-CH₃ zu C-1 und C-3 sowie von 3-OH zu C-2 und C-4. HMBC-Wechselwirkungen von 8-H zu C-1 sowie von 5-OH zu C-4, C-6 und C-10 zeigten eindeutig das Vorliegen einer 5,6-Disubstitution an (das Signal der 6-OH-Gruppe ergab aufgrund von Austausch-Wechselwirkungen keine Signale in den 2D-NMR-Experimenten). Zur weiteren Klärung des Substitutionsmusters wurden im Folgenden von Dr. T. Bruhn quantenchemische NMR-Rechnungen durchgeführt (Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1. Vergleich der experimentell ermittelten chemischen Verschiebungen im ¹³C-NMR mit den mit B3LYP/aug-ccpVDZ//B3LYP/6-31G* berechneten Werte (alle in ppm und relativ zu Tetramethylsilan) für die Strukturen **45** und **46** und die hieraus resultierende mittlere Abweichung (RMSE = root mean square error).

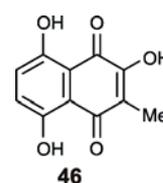
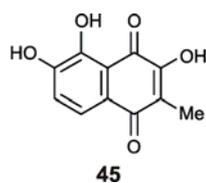


Position	45			46		
	exp.	ber.	ber. - exp.	exp.	ber.	ber. - exp.
1	183.4	183.9	0.5	183.4	187.9	4.5
2	122.7	123.2	0.5	122.7	123.9	1.2
3	152.3	151.9	-0.4	152.3	153.4	1.1
4	185.0	186.6	1.6	185.0	180.4	-4.6
5	147.9	146.9	-1.0	147.9	158.6	10.7
6	149.6	150.0	0.4	120.4	125.3	5.0
7	120.4	117.7	-2.7	121.3	132.2	10.9
8	121.3	120.9	-0.4	149.6	157.8	8.2
9	124.3	124.7	0.4	113.4	110.3	-3.1
10	113.4	114.6	1.2	124.3	109.7	-14.6
RMSE			1.1			7.7

Die Minimum-Konformere wurden für die Struktur des 6-Hydroxy-Derivats **45** ermittelt (Optimierung auf B3LYP/6-31G*-Level). Für diese wurden nun NMR-Berechnungen (B3LYP/aug-ccp VDZ) durchgeführt, die die in Tabelle 1 angegebenen berechneten chemischen ^{13}C -NMR-Verschiebungen ergaben. Mit einer durchschnittlichen Abweichung der Werte von 1.1 ppm ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung der experimentell ermittelten chemischen Verschiebungen mit den quantenchemisch berechneten Werten. Im Gegensatz dazu ergaben die Berechnungen für das 8-Hydroxy-Derivat **46**^[84] eine durchschnittliche Abweichung von 7.7 ppm (siehe Tabelle 1).

Für die chemischen Verschiebungen im ^1H -NMR wurden B3LYP/6-31++G**-Berechnungen auf Basis einer mit MP2/TZVP optimierten Struktur durchgeführt (siehe Tabelle 2). Erneut waren die für die 6-substituierte Verbindung **45** berechneten Werte deutlich besser im Einklang mit den experimentell ermittelten Werten (durchschnittliche Abweichung 0.3 ppm) als diejenigen, die für das 8-substituierte Naphthochinon **46** berechnet wurden (durchschnittliche Abweichung 2.7 ppm).

Tabelle 2. Vergleich der experimentell ermittelten chemischen Verschiebungen im ^1H -NMR mit den mit B3LYP/6-31++G**//MP2/TZVP berechneten Werte (alle in ppm und relativ zu Tetramethylsilan) für die Strukturen **45** und **46** und die hieraus resultierende mittlere Abweichung (RMSE = root mean square error).



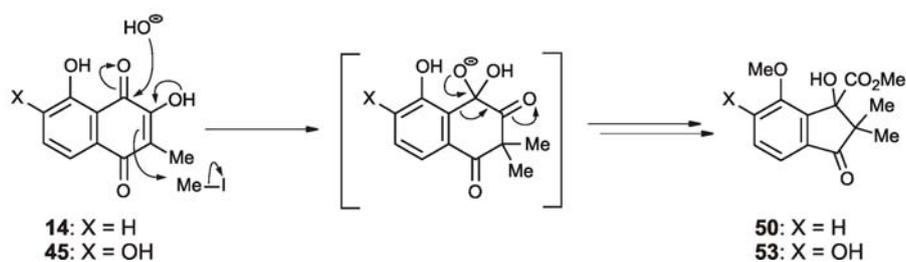
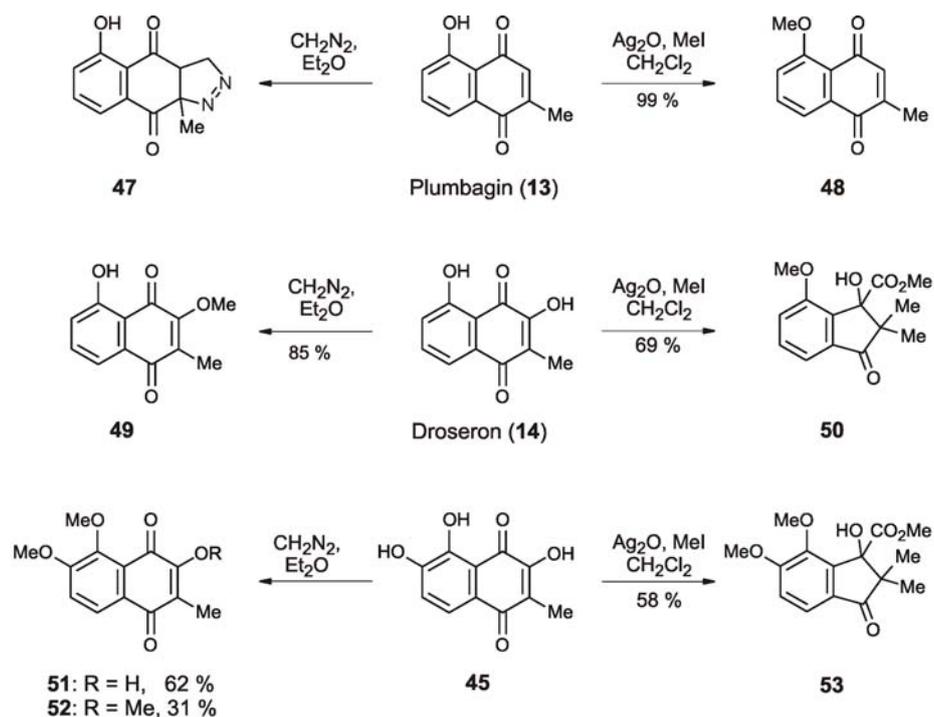
Position	45			46		
	exp.	ber.	ber. - exp.	exp.	ber.	ber. - exp.
6	-	-	-	7.20	7.62	0.42
7	7.20	7.35	0.15	7.65	7.42	-0.23
8	7.65	8.09	0.44	-	-	-
3-OH	7.04	7.25	0.21	7.04	7.55	0.51
5-OH	11.22	11.85	0.63	11.22	12.08	0.86
6-OH	6.04	6.08	0.04	-	-	-
8-OH	-	-	-	6.04	13.59	7.55
2-CH ₃	2.10	2.16	0.06	2.10	2.22	0.12
RMSE			0.30			3.1

Die quantenchemischen Berechnungen deuteten somit auf das Vorliegen eines an C-6 Hydroxy-substituierten Naphthochinons hin. Einen letzten, eindeutigen Beweis erbrachte schließlich eine Derivatisierung von **45** (s. Kapitel 3.3.3).

3.3.3 Derivatisierungen

Die noch vorhandenen Uneindeutigkeiten bezüglich des Substitutionsmusters des Glucosids **44** sowie des Aglycons **45** gründeten sich insbesondere auf die chemischen Verschiebungen der Protonen im $^1\text{H-NMR}$ sowie auf die zum Teil aufgrund von Austauschverbreiterungen fehlenden Wechselwirkungen der freien Hydroxy-Gruppen in den 2D-NMR-Experimenten. Eine Methylierung dieser phenolischen Funktionen sollte daher zu klaren NOESY-Korrelationen und somit zu einer eindeutigen Zuordnung der Konstitution führen. Aufgrund der geringen vorhandenen Menge an **45** visierte man zunächst die Methylierung von Plumbagin (5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon, **13**) und Droseron (3,5-Dihydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon, **14**) an. Die so erhaltenen Einblicke in die Reaktivitäten der Naphthochinone sollten dann eine Optimierung der Methylierung des Trihydroxy-substituierten **45** ermöglichen (siehe Schema 7).

Da Plumbagin im Gegensatz zu Droseron und **45** in 3-Position unsubstituiert ist, führt eine Behandlung mit Diazomethan in einer [2+3]-Cycloaddition zum Tricyclus **47**,^[86] daher wurde auf die literaturbekannte Methylierung mit MeI und Ag₂O zurück gegriffen,^[87] welche das 5-Methoxy-Derivat **48**^[87] in 85 % Ausbeute lieferte. Die Anwendung dieser Methode auf Droseron^[88] lieferte jedoch neben der Bildung geringer Mengen (28 %) des monomethylierten **49**^[88] das Indanon **50**^[87] in 69 % Ausbeute, welches durch Methylierung an C-2 mit anschließender Ringverkleinerung im Sinne einer Benzilumlagerung und nachfolgender *O*-Methylierung an C-5 gebildet wurde (siehe Schema 7).^[87] Die Reaktion mit Diazomethan in Et₂O^[88] hingegen ergab **49** in guter Ausbeute (85 %). Die so gewonnenen Erkenntnisse wurden nun auf die Derivatisierung des Trihydroxy-substituierten **45** übertragen: lediglich in einem Testansatz wurde mit MeI und Ag₂O behandelt und das $^1\text{H-NMR}$ zeigte eindeutig die Bildung des ringkontrahierten Indanons **53** an. Die Methylierung einer größeren Menge an **45** mit Diazomethan in Et₂O führte zu vollständigem Umsatz des Eduktes und nach säulenchromatographischer Aufreinigung an SiO₂ wurde in 62 % Ausbeute das in 5- und 6-Position *O*-methylierte **51** und in 31 % Ausbeute das vollständig methylierte **52** erhalten.



Schema 7. Derivatisierungen von Plumbagin (13), Droseron (14) und 45 mit Diazomethan und mit MeI/Ag₂O (oben). Mechanismus der Bildung der ringkontrahierten Indanone 50 und 53 (unten).

Durch Aufnahme eines NOESY-Spektrums der bismethylierten Verbindung 51 wurde anhand von Korrelationen in der Reihe 5-OCH₃↔6-OCH₃↔7-H↔8-H eindeutig das Vorliegen eines Trioxygenierungs-Musters in den Positionen 3, 5 und 6 nachgewiesen (siehe Abb. 11).

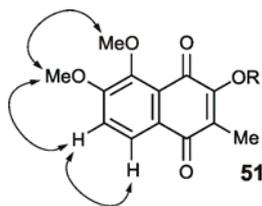


Abb. 11. Relevante NOESY-Wechselwirkungen für die Bestimmung der Konstitution des Dimethoxy-Derivats 51 des Aglycons 45.

Somit wurden die beiden aus *T. peltatum* isolierten neuen Naphthochinone als 3,5,6-Trihydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon und als das zugehörige 6-*O*- β -Glucosid identifiziert. Beide Substanzen waren nicht aus der Literatur bekannt, daher wurden die beiden neuen Naturstoffe in Anlehnung an die sie produzierende Pflanzenfamilie Dioncochinon A (**44**) und Dioncochinon B (**45**) genannt.^[89]

3.3.4 Identifizierung von Habropetalin A (**33**)

Als dritte, vergleichsweise polare Komponente wurde ein hellbrauner Feststoff mit UV-Profil eines Naphthylisochinolin-Alkaloides isoliert. Das ¹H-NMR wies sechs aromatische Protonen auf, zwei davon aus der Isochinolin- und vier aus der Naphthalinhälfte. Ein Singulett bei 7.24 ppm ließ bereits auf eine Kupplung des Naphthalins in 1'-Position schließen und tatsächlich wurde anhand der NOESY- und HMQC-Daten das Vorliegen einer 7,1'-Kupplung bestätigt. Ein auffälliges, für zwei Protonen integrierendes Singulett bei 4.40 ppm bedeutete das Vorhandensein eines benzylichen Alkohols, zudem erlaubten die typischen chemischen Verschiebungen der Protonen an C-1 und C-3 die Zuordnung einer *trans*-Relativkonfiguration im Tetrahydroisochinolin.

Die Gesamtheit der NMR-Daten sowie die Bestimmung der Summenformel der Verbindung durch die Aufnahme eines exakten ESI-Massenspektrums (*m/z* 394.2013) zu C₂₄H₂₇NO₄ legten die Vermutung nahe, dass es sich bei der isolierten Substanz um das von K. Messer bereits aus *Dioncophyllum tholloni* isolierte Habropetalin A (**33**)^[56] handelte und tatsächlich erwiesen sich alle spektroskopischen und physikalischen Daten (¹H- und ¹³C-NMR, MS, IR, Schmelzpunkt und $[\alpha]_D^{20}$) als identisch mit den zuvor berichteten Werten.^[56]

3.3.5 Isolierung von Dioncophyllin A (**16**)

Das chromatographische Laufverhalten des Hauptalkaloides des Extraktes sowie dessen UV-Profil deuteten bei Abgleich mit einer in der Arbeitsgruppe vorhandenen HPLC-Datenbank auf das bereits aus *T. peltatum* bestens bekannte^[62] und auch durch eine Totalsynthese^[65] erschlossene Dioncophyllin A hin. Die aus der hochauflösenden Masse bestimmte Summenformel von C₂₄H₂₇NO₃ stimmte mit dieser Beobachtung überein. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten Signale eines 7,1'-gekuppelten Alkaloid des Dioncophyllaceae-Typs mit einer *trans*-Konfiguration im Tetrahydroisochinolineteil und mit zwei Methoxyfunktionen am Naphthalin. Ein Vergleich der spektroskopischen und

physikalischen Daten mit den aus der Literatur bekannten Werten sowie eine HPLC-Koelution mit authentischem Referenzmaterial erlaubten die eindeutige Identifikation der gefundenen Verbindung als Dioncophyllin A (**16**).

3.3.6 Identifizierung von Droseron (**14**)

Als unpolarste Komponente des Extraktes wurden gelbe Kristalle erhalten, die bei 178-180 °C schmolzen. Das ¹H-NMR wies zwei austauschbare Protonen bei 11.09 und 7.19 ppm sowie drei aromatische Protonen auf, was auf ein 3,5-dihydroxyliertes 1,4-Naphthochinon schließen ließ. Dies wurde durch die Aufnahme eines ¹³C-NMR-Spektrums bestätigt und ein Vergleich der physikalischen Daten mit denen aus der Literatur^[90,91] sowie eine HPLC-Koelution mit authentischem Material erlaubten die Bestimmung der Verbindung als Droseron (**14**).

3.4 Isolierung und Strukturaufklärung der Inhaltsstoffe solider Zellkulturen von *A. abbreviatus*

Im Gegensatz zum vergleichsweise übersichtlichen HPLC-Chromatogramm des Extraktes von *T. peltatum* erwies sich der Extrakt von *A. abbreviatus* als deutlich komplexer. So waren im sehr polaren Bereich des Chromatogrammes eine ganze Reihe freier Isochinolinhälften nachweisbar (durch HPLC-MS sowie Koelution mit synthetisch dargestelltem Material), die jedoch nur in analytischen Quantitäten vorlagen. Neben einigen wenigen Peaks mit dem UV-Profil von Naphthylisochinolin-Alkaloiden waren insbesondere eine ganze Reihe an Naphthochinonen erkennbar, die sich durch ein zusätzliches, charakteristisches UV-Maximum um 400 nm auszeichneten.

3.4.1 Isolierung und Identifizierung von Dioncochinon B (**45**)

Die polarste Hauptkomponente im HPLC-Chromatogramm wurde nach der Auswertung aller spektroskopischen und physikalischen Daten als das an 6-Position hydroxylierte Derivat des Droserons, Dioncochinon B (**45**), identifiziert, welches bereits aus den Zellkulturen von *T. peltatum* isoliert worden war. Die ausführliche Strukturaufklärung dieses Naphthochinons ist in Kap. 3.3.2 zu finden. Interessanterweise war das zugehörige, ebenfalls aus *T. peltatum* isolierte, Glucosid **44** im Extrakt von *A. abbreviatus* nicht vorhanden (Nachweis durch Koelution mit authentischem Material).

3.4.2 Strukturaufklärung von Ancistrochinon B (54)

Für die zweitpolarste Komponente des Extrakts mit einem UV-Profil von Naphthochinonen wurde aus dem ESI-HRMS (m/z 233.0455) die Summenformel $C_{12}H_{10}O_5$ gefolgert. Im 1H -NMR waren Signale einer sp^2 -gebundenen CH_3 -Gruppe (2.01 ppm, siehe Abb. 12), einer ebenfalls sp^2 -gebundenen Methoxygruppe (3.91 ppm) sowie zweier benachbarter aromatischer Protonen (7.00 und 7.59 ppm mit typischer Kopplungskonstante für *ortho*-ständige Protonen von 8.3 Hz) und eines mit D_2O austauschbaren, chelatisierten OH-Protons (11.38 ppm) sichtbar. Das zweite austauschbare OH-Proton bei 7.10 ppm lag deutlich verbreitert vor und gab daher in den 2D-NMR-Experimenten keinerlei Signale.

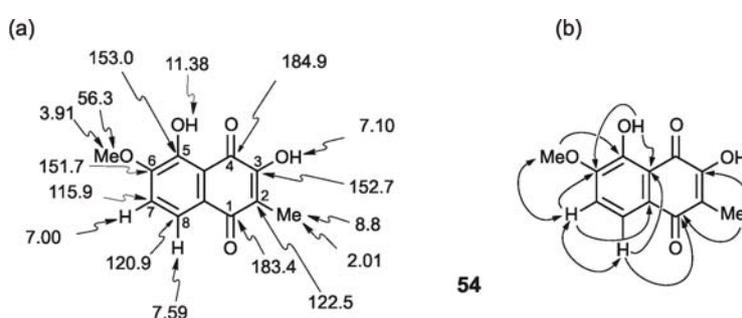


Abb. 12. Wichtige (a) chemische Verschiebungen (1H - und ^{13}C -NMR, in ppm) und (b) NOESY- (Doppelpfeile) und HMBC-Wechselwirkungen (einfache Pfeile) für die Strukturaufklärung von Ancistrochinon B (54).

Das ^{13}C -NMR zeigte die beiden für 1,4-Naphthochinone erwarteten stark tieffeldverschobenen Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe bei 184.9 und 183.4 ppm. Weiterhin waren drei Signale quartärer, aromatischer Kohlenstoffe im typischen Bereich *O*-substituierter C-Atome (151.7, 152.7 und 153.0 ppm) sichtbar. Durch Aufnahme eines HMQC-Spektrums wurden drei weitere ^{13}C -Signale den Kohlenstoffatomen an den beiden aromatischen Protonen (115.9 und 120.9 ppm), der Methoxygruppe (56.3 ppm) sowie der Methylgruppe (8.8 ppm) zugeordnet. Aus den chemischen Verschiebungen im 1H - und ^{13}C -NMR war schnell klar, dass es sich erneut um ein dreifach *O*-substituiertes 2-Methyl-1,4-naphthochinon handelte. Zur Aufklärung des exakten Substitutionsmusters (5,6 vs. 7,8) sowie der Position der *O*-Methylierung wurden HMBC- und NOESY-Spektren aufgenommen. Die HMBC-Wechselwirkung des *peri*-ständigen Protons 8-H mit C-1 sowie die Lage des 5-OH-Signals bei 11.38 ppm (Hinweis auf die α -Position der 3-OH-Gruppe zum chelatisierenden Carbonyl-Kohlenstoff) bewiesen eindeutig ein 5,6-Disubstitutionsmuster. Die 6-Position der Methoxygruppe wurde aufgrund einer NOESY-Wechselwirkung mit 5-H belegt, was die HMBC-Kopplungen 7-H/C-5 sowie 5-OH/C-6 bestätigten. Die Auswertung aller 2D-NMR-

Experimente erlaubte die Zuordnung sämtlicher ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale und führte zur eindeutigen Bestimmung der Struktur als 3,5-Dihydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (**54**). In der Literatur war diese Verbindung bereits als Abbauprodukt bei der alkalischen Hydrolyse der Rubromycine^[82] sowie als Intermediat bei der Synthese von Ancistrochinon^[92] beschrieben worden. Als Naturstoff und mit allen physikalischen Daten wurde 3,5-Dihydroxy-6-methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon jedoch erstmals im Rahmen dieser Arbeit beschrieben^[89] und in Anlehnung an das durch Govindachari aus *Ancistrocladus heyneanus* isolierte Ancistrochinon (**43**, siehe Abb. 8) Ancistrochinon B (**54**) genannt.

3.4.3 Strukturaufklärung von Ancistrochinon C (**51**)

Etwas unpolarer eluierte auf der RP-HPLC ein weiteres Naphthochinon, dem mit einer exakten Masse von m/z 247.0612 eine Summenformel von $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$ zugeordnet wurde. Im ^1H -NMR waren im aliphatischen Bereich neben einem Signal einer sp^2 -gebundenen Methylgruppe (1.99 ppm, siehe Abb. 13) zwei OCH_3 -Signale bei 3.87 und 3.89 ppm sichtbar.

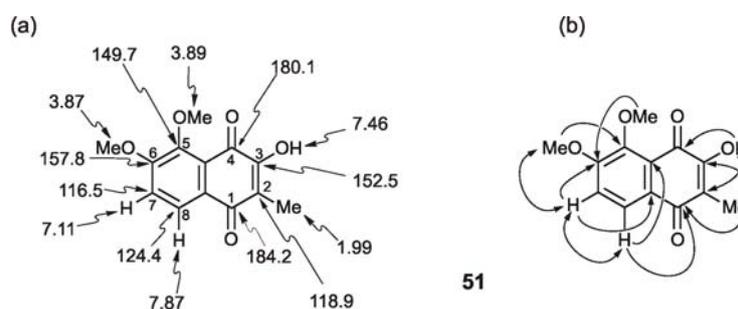


Abb. 13. Ausgewählte (a) chemische Verschiebungen [ppm] in ^1H - und ^{13}C -NMR und (b) NOESY- (Doppelpfeile) und HMBC-Wechselwirkungen (einfache Pfeile) für die Strukturaufklärung von Ancistrochinon C (**51**).

Dass die westliche Hälfte des 1,4-Naphthochinons erneut dreifach *O*-substituiert war, wurde aus den Signalen quartärer Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR bei 149.7, 152.5 und 157.8 ppm sowie aus dem Vorliegen lediglich zweier aromatischer Protonen (7.11 und 7.46 ppm) mit einer für *ortho*-substituierte Aromaten typischen Kopplungskonstante von 8.6 Hz ersichtlich. Das einzige mit D_2O austauschbare Proton bei 7.46 ppm zeigte im HMBC-Spektrum eindeutige Wechselwirkungen mit C-2 und C-4 und erlaubte daher die Zuordnung der östlichen, chinoiden Hälfte zu einem 2-Methyl-3-hydroxy-1,4-chinon. Dass es sich wiederum um eine 5,6-disubstituierte Verbindung handelte, belegten die HMBC-Wechselwirkungen von 8-H/C-1 und 2- CH_3 /C-1. Nach Zuordnung aller Kohlenstoff- und

Wasserstoffatome im ^1H - und ^{13}C -NMR mittels NOESY-, HMBC- und HMQC-Spektren wurde die isolierte Substanz als 3-Hydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (**51**) identifiziert, welches sich in allen spektroskopischen und physikalischen Daten als identisch mit dem bei der Derivatisierung von Dioncochinon B (**45**) synthetisch erhaltenen **51** erwies. Dieses Naphthochinon war bereits von Govindachari als Syntheseintermediat auf dem Weg zu Ancistrochinon in der Literatur beschrieben worden.^[92] Als Naturstoff und mit sämtlichen physikalischen Daten wurde **51** erstmalig in dieser Arbeit beschrieben und in Fortsetzung der oben angeführten Nomenklatur Ancistrochinon C genannt.^[89]

3.4.4 Identifizierung von Malvon A (**55**)

Nur wenig unpolarer als **51** eluierte auf der RP-HPLC ein weiteres 1,4-Naphthochinon, welches als roter Feststoff anfiel. Neben zwei aromatischen Protonen in *ortho*-Position zueinander (7.62 und 7.17 ppm mit einer Kopplungskonstante von 8.3 Hz) fiel im ^1H -NMR ein austauschbares OH-Proton bei 12.05 ppm mit einer 5J -Kopplung von 0.6 Hz auf (Abb. 14).

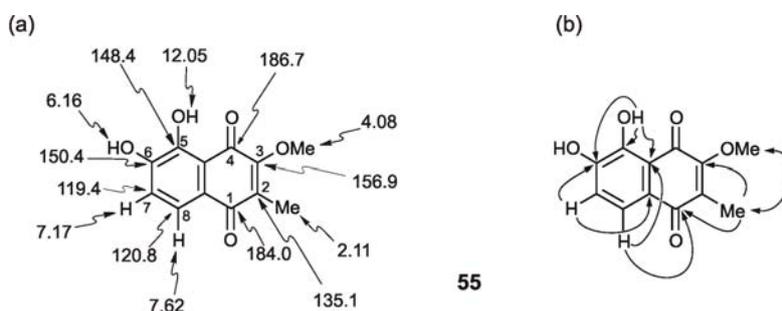


Abb. 14. Ausgewählte (a) chemische Verschiebungen [ppm] in ^1H - und ^{13}C -NMR und (b) NOESY- (Doppelpfeile) und HMBC-Wechselwirkungen (einfache Pfeile) für die Strukturaufklärung von Malvon A (**55**).

Desweiteren zeigten sich Signale eines nicht-chelatisierten OH-Protons bei 6.16 ppm, einer Methoxygruppe bei 4.08 ppm sowie einer Methylgruppe im chinoiden Ring bei 2.11 ppm. Anhand der ^{13}C -NMR-Daten sowie der Aufnahme eines hochauflösenden ESI-Massenspektrums mit einem Molekülpeak von m/z 233.0457 (negativer Detektionsmodus) wurde eine Summenformel von $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5$ ermittelt, was einem dreifach *O*-substituierten 2-Methyl-1,4-naphthochinon entsprach. Es blieb nun also noch das genaue Substitutionsmuster zu klären. Die starke Verschiebung des aromatischen Protons bei 7.62 ppm zu tiefem Feld deutete bereits auf eine *peri*-Lage hin und dies wurde durch die HMBC-Wechselwirkungen

H-8/C-1 und 2-CH₃/C-1 bestätigt. Nachdem eine NOESY-Interaktion der Methoxygruppe mit der Methylgruppe an C-2 die Position des Methylethers eindeutig bestimmte, führte die Zuordnung aller ¹H- und ¹³C-NMR-Signale mittels HMBC- und HMQC-Wechselwirkungen zur Bestimmung der Struktur der isolierten Verbindung als 5,6-Dihydroxy-3-methoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (**55**), welches bereits 2006 aus *Malva sylvestris* isoliert und Malvon A genannt worden war.^[93] Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten gut mit den in der Literatur^[93] berichteten Werten überein.

3.4.5 Strukturaufklärung von Ancistrochinon D (**56**)

Ein vierfach *O*-substituiertes 1,4-Naphthochinon der Summenformel C₁₃H₁₂O₆ (hochauflösende Feinmassenbestimmung von *m/z* 265.0709) eluierte deutlich weniger polar als das vorangegangene Malvon A (**55**) und wies im ¹H-NMR neben dem Peak der Methylgruppe an C-2 bei 2.07 ppm zwei Signale aromatisch gebundener Methoxygruppen bei 3.89 und 3.94 ppm auf (siehe Abb. 15). Zwei mit D₂O austauschbare Signale freier Hydroxygruppen wurden bei 7.64 und 13.44 ppm detektiert und anhand von HMBC-Wechselwirkungen (3-OH/C-2, 3-OH/C-4 sowie 8-OH/C-1) den Positionen 3 und 8 zugeordnet.

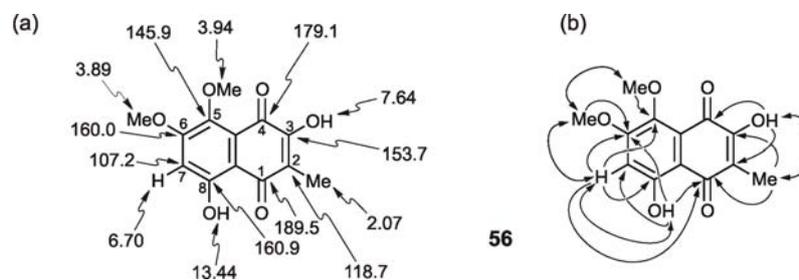


Abb. 15. Für die Strukturaufklärung von Ancistrochinon D (**56**) relevante, ausgewählte a) ¹H- und ¹³C-NMR-Daten [ppm] sowie b) NOESY (Doppelpfeile) und HMBC-Wechselwirkungen (einfache Pfeile).

NOESY-Korrelationen in der Folge 5-OCH₃↔6-OCH₃↔7-H↔8-OH, die chemische Verschiebung des einzigen aromatischen Protons bei 6.70 ppm sowie die HMBC-Wechselwirkungen 7-H/C-1 und 7-H/C-5 erlaubten eine vollständige Zuordnung des Substitutionsmusters am aromatischen Ring. Nach Auswertung aller spektroskopischer Daten wurden sämtliche ¹H- und ¹³C-NMR-Signale zugeordnet und die Struktur der isolierten Verbindung als 3,8-Dihydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (**52**) bestimmt. Da diese Verbindung bislang nicht bekannt war, wurde der Name Ancistrochinon D vergeben.

3.4.6 Identifizierung von Nepenthon A (57)

Das $^1\text{H-NMR}$ des nächsten 2-Methyl-1,4-naphthochinons zeigte bei 6.21 ppm ein für zwei Protonen integrierendes Singulett (siehe Abb. 16). Das zugehörige Kohlenstoffatom wurde im $^{13}\text{C-NMR}$ bei 104.0 ppm detektiert und die Aufnahme eines HMBC-Spektrums deutete auf das Vorliegen einer verbrückenden Methylenacetal-Einheit hin. Weiterhin wurde ein deutlich Tieffeld-verschobenes, mit D_2O austauschbares Signal bei 13.21 ppm beobachtet, welches mittels HMBC-Kreuzpeaks mit C-6, C-7, C-8 und C-9 einer chelierten Hydroxy-Gruppe an C-8 zugeordnet wurde. Ein zweites austauschbares OH-Signal bei 7.84 bedeutete das Vorliegen einer nicht-chelierten OH-Funktion und deren Position wurde durch HMBC-Wechselwirkungen mit C-2 und C-4 zu 3-OH bestimmt. Da im $^1\text{H-NMR}$ nun nur noch ein Signal einer aromatischen Methoxygruppe (4.10 ppm) sowie eines der sp^2 -gebundenen Methylgruppe (2.04 ppm) am chinoiden Ring beobachtet wurde, lag eine vollständige *O*-Substitution des aromatischen Rings vor. Dies bestätigte die Auswertung des hochauflösenden ESI-MS mit einer Feinmassenbestimmung von m/z 277.0352, woraus eine Summenformel von $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_7$ ermittelt wurde.

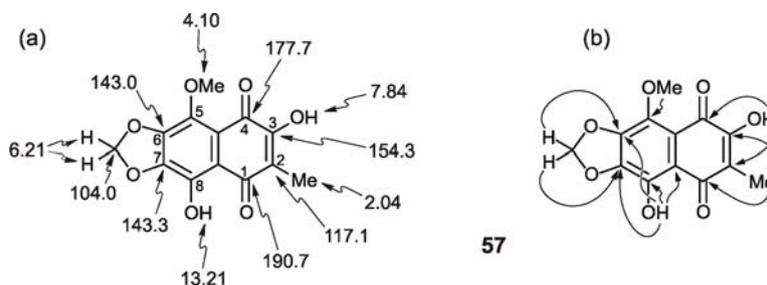


Abb. 16. Für die Strukturaufklärung von Nepenthon A (57) relevante, ausgewählte (a) $^1\text{H-}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten [ppm] sowie (b) HMBC-Wechselwirkungen.

Somit blieb noch das genaue Substitutionsmuster am aromatischen Ring zu klären. HMBC-Wechselwirkungen sowohl von 8-OH als auch der Methylenacetal-Protonen mit C-6 und C-7 erlaubten die vollständige Zuordnung aller Signale und ein Vergleich der physikalischen und spektroskopischen Daten mit den in der Literatur^[94] berichteten Werten erlaubte eine sichere Bestimmung der isolierten Substanz als Nepenthon A (57), welches bereits 1980 aus *Nepenthes rafflesiana* isoliert worden war.

3.4.7 Strukturaufklärung von Ancistrochinon E (58)

Als eine weitere im unpolaren Bereich des Chromatogramms eluierende Verbindung fiel ein roter Feststoff an, der bei 242 °C sublimierte. Aus der Anzahl der Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR sowie aus der Feinmassenbestimmung zu m/z 264.0266 wurde eine Summenformel von $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_7$ ermittelt. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten zeigten eine große strukturelle Ähnlichkeit zu Nepenthon A, mit vollständiger Substitution des Naphthochinons und Vorliegen einer Methylenacetal-Einheit. Zwei mit D_2O austauschbare Signale chelierter Hydroxygruppen im ^1H -NMR bei 11.48 ppm und 12.94 ppm bedeuteten eine 5,8-Dihydroxysubstitution (siehe Abb. 17).

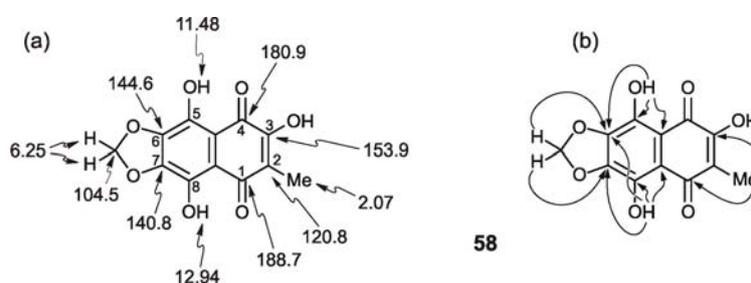


Abb. 17. Ausgewählte (a) chemische Verschiebungen [ppm] in ^1H - und ^{13}C -NMR und (b) HMBC-Wechselwirkungen für die Strukturaufklärung von Ancistrochinon E (58).

Die Verschiebung des Signales bei 11.48 ppm zu höherem Feld um mehr als 1 ppm deutete auf eine 3-Hydroxy-Substitution hin,^[82] was durch die HMBC-Korrelation 2- $\text{CH}_3/\text{C}-3$ bestätigt wurde, da das Kohlenstoffatom an C-3 mit einem ^{13}C -NMR-Signal von 153.9 ppm eindeutig *O*-substituiert vorlag. Das Signal des Protons der 3-OH-Gruppe wurde jedoch im ^1H -NMR aufgrund von Austauschphänomenen nicht detektiert. Somit blieb für die Methylenacetal-Gruppe erneut die Verbrückung der Positionen 6 und 7 und dies bestätigten die HMBC-Wechselwirkungen 5-OH/C-6, $\text{OCH}_2\text{O}/\text{C}-6$ und $\text{OCH}_2\text{O}/\text{C}-7$, 8-OH/C-7. Somit wurde die Verbindung nach Auswertung aller spektroskopischer und physikalischer Daten als neuer Naturstoff identifiziert, welcher Ancistrochinon E (58) genannt wurde und auch als das 5-*O*-Demethylderivat von Nepenthon A beschrieben werden kann.

3.4.8 Strukturaufklärung von Ancistrochinon F (59)

Für die letzte aus *A. abbreviatus* isolierte Verbindung wurde anhand der Anzahl der Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR sowie der hochauflösenden Masse (HRESIMS) von m/z 261.0402 eine Summenformel von $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_{16}$ ermittelt. Das ^{13}C -NMR zeigte neben den

beiden chinoiden, quarternären Kohlenstoffatomen (183.6 und 178.9 ppm) vier *O*-substituierte, aromatische Kohlenstoffatome bei 154.0, 153.4, 144.4 und 140.6 ppm. Das ^1H -NMR erwies sich als ausgesprochen übersichtlich: nur Singulets, keine Signale chelatisierter OH-Protonen, dafür ein mit D_2O austauschbares Proton bei 7.67 ppm sowie ein aromatisches Proton bei 7.39 ppm (siehe Abb. 18).

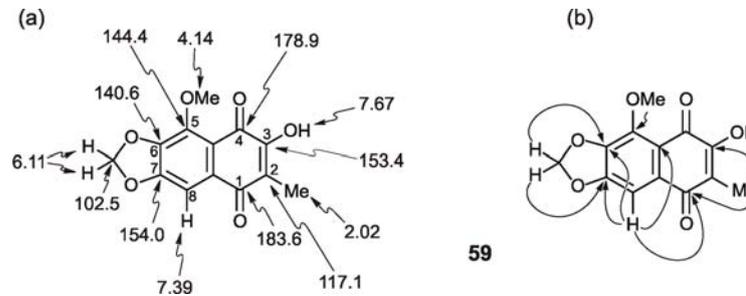


Abb. 18. Wichtige a) chemische Verschiebungen (^1H - und ^{13}C -NMR, in ppm) und b) HMBC-Wechselwirkungen für die Strukturaufklärung von Ancistrochinon F (**59**).

Weiterhin zeigten sich ein für zwei Protonen integrierendes Singulett bei 6.11 ppm, ein Signal einer OCH_3 - (4.14 ppm) sowie einer am chinoiden Ring gebundenen CH_3 -Gruppe (2.02 ppm). Für das einzige aromatische Proton bei 7.39 ppm wurde mittels einer HMBC-Interaktion mit C-1 eine *peri*-Position an C-8 bestimmt. Dass die beiden benachbarten phenolische OH-Gruppen an C-6 und C-7 über ein Methylenacetal verbrückt waren, zeigten die HMBC-Wechselwirkungen der OCH_2O -Gruppe mit C-6 und C-7 sowie von 8-H mit C-6 und C-7. Leider ergab das verbreiterte Signal der OH-Funktion bei 7.67 ppm keine Wechselwirkungen in den 2D-NMR-Experimenten, so dass die relative Lage der Hydroxy- sowie der Methoxygruppe lediglich aus deren chemischen Verschiebungen gefolgert werden konnte. Jedoch erlaubte ein Vergleich des Wertes der chemischen Verschiebung der OH-Gruppe mit denen aller im Rahmen dieser Arbeit isolierten Hydroxynaphthochinone eine sichere Zuordnung der phenolischen Gruppe an C-3 und damit der Methoxygruppe an C-5. Die Gesamtheit der HMBC- und HMQC-Experimente erlaubte somit die Zuordnung sämtlicher ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale und führte zur eindeutigen Zuordnung der Struktur zu 3-Hydroxy-5-methoxy-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,4-naphthochinon (**59**). Für dieses an C-8 desoxygenierte Derivat des Nepenthons A (**57**) wurde der Name Ancistrochinon F vergeben.

3.4.9 Isolierung von Plumbagin (13)

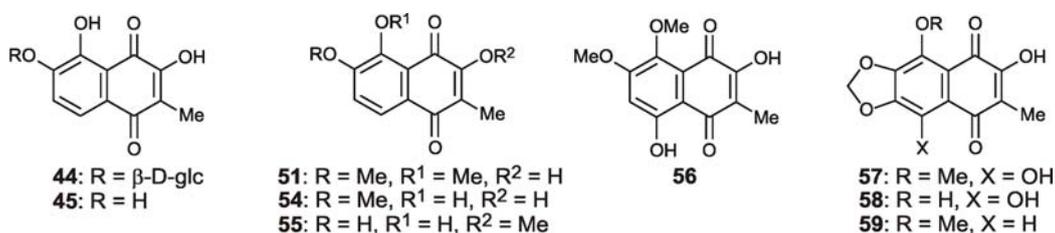
Die mit Abstand unpolarste Hauptkomponente des Extraktes wurde nach Auswertung aller spektroskopischer Daten als das literaturbekannte^[24] Plumbagin (**13**) identifiziert. Die Identität des isolierten Materials belegte zudem durch eine HPLC-Koelution mit authentischem Material.

3.4.10 Bioaktivitäten der isolierten Naphthochinone

Naphthochinone wie **13**, **14** und **55** werden bekanntermaßen^[24,26,93] von den jeweiligen Pflanzen unter Stress-Einfluss gebildet^[27] und dienen somit als Phytoalexine. Darüber hinaus waren aber auch pharmakologisch interessante Eigenschaften, wie etwa antitumorale^[95-97] und antimalariale^[87] Effekte nachgewiesen worden. Daher wurden alle aus *T. peltatum* und *A. abbreviatus* isolierten Naphthochinone von Prof. R. Brun am Schweizerischen Tropeninstitut in Basel auf ihre biologische Wirksamkeit gegen Pathogene der Gattungen *Plasmodium*, *Leishmania* und *Trypanosoma* untersucht.

Die beiden Dioncochinone A (**44**) und B (**45**) zeigten sehr gute Wirkungen gegen *Leishmania major*, den Erreger der kutanen Leishmaniose, während die restlichen Naphthochinone (**51** und **54-59**) mäßige bis gute Aktivitäten aufwiesen (siehe Tabelle 3). Im Gegensatz zu den guten antileishmanialen Aktivitäten zeigten sämtliche getestete Naphthochinone nur geringe oder gar keine antiplasmodiale und antitrypanosomale Effekte, so dass eine vergleichsweise selektive Wirkung gegen *L. donovani* festzustellen war und das Vorliegen einer generellen Zytotoxizität ausgeschlossen wurde.

Tabelle 3. Antiprotozoische Aktivitäten der Verbindungen **44**, **45**, **51** und **54-59** bei einer Konzentration von $0.8 \mu\text{g mL}^{-1}$ im Vergleich zum Standard des jeweiligen Testsystems.



	Wachstums-Inhibierung [%] bei $c = 0.8 \mu\text{g mL}^{-1}$								
	44	45	51	54	55	56	57	58	59
<i>P. falciparum</i> (strain: K1)	0.0	1.1 ^e	9.6	5.5	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0
Standard: Artemisinin ^a		75.2 ^b							
<i>T. cruzi</i>	2.5	3.8	0.0	16.1	9.6	0.0	0.0	0.0	17.1
Standard: Benznidazol ^c		57.6 ^b							
<i>T. b. rhodesiense</i>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	6.3	0.0	0.0
Standard: Melarsoprol ^a		40.0 ^b							
<i>L. donovani</i>	49.6	79.2	0.0 ^f	30.4	15.2	11.4	12.6	19.6	0.3
Standard: Miltefosin ^d		53.0 ^b							

^a $0.003 \mu\text{g mL}^{-1}$.

^b Wachstums-Inhibierung (%).

^c $0.2 \mu\text{g mL}^{-1}$.

^d $0.22 \mu\text{g mL}^{-1}$.

^e 97.4% bei einer Konzentration von $4.8 \mu\text{g mL}^{-1}$.

^f 88.4% bei einer Konzentration von $4.8 \mu\text{g mL}^{-1}$.

In einer sehr schönen nun darauf aufbauenden Kooperation mit der Abteilung für Hämatologie (Innere Medizin II) des Universitätsklinikums Würzburg wurden zudem alle isolierten Naphthochinone an zwei Zell-Linien des Aggressiven B-Zell-Lymphoms (SU-DHL-4, DOHH-2) und zwei Zell-Linien des Multiplen Myeloms (INA-6, RPMI8226) auf antitumorale Eigenschaften getestet (siehe Abb. 19).^[98] Die Ancistrochinone B-F (**51**, **54**, **56**, **58** und **59**) sowie Malvon A (**55**) und Nepenthon E (**57**) hemmten die Zell-Proliferation nur mäßig, daher wurden keine EC_{50} -Werte ermittelt. Die Dioncochinone A (**44**) und B (**45**) hingegen zeigten sehr gute Aktivitäten gegen alle vier Tumorzell-Linien mit EC_{50} -Werten für **44** von 29 bis $58 \mu\text{M}$ und für **45** von 7.6 bis $18 \mu\text{M}$ (siehe Abb. 19a und b). Besondere Bedeutung erhielten diese Aktivitäten durch die Tatsache, dass **44** und **45** gegenüber normalen, nicht malignen Blutzellen nicht toxisch waren (siehe Abb. 19c) und sich somit ein breites therapeutisches Fenster öffnet.

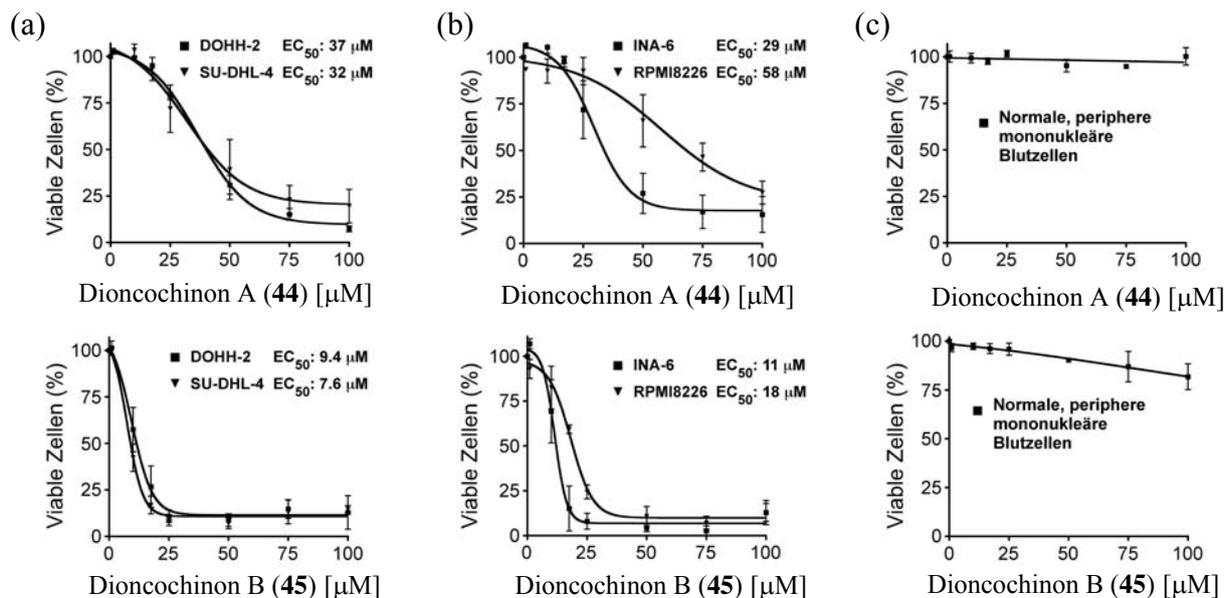


Abb. 19. Antitumorale Eigenschaften der Dioncochinone A (**44**) und B (**45**): Hemmung der Zell-Proliferation maligner Tumorzellen des a) Aggressiven B-Zell-Lymphoms und b) Multiplen Myeloms – ohne messbare Toxizität gegenüber c) normalen peripheren Blutzellen im selben Konzentrationsbereich.

Zur Aufklärung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) werden im Moment eine Reihe käuflich erwerbliche, mit den Dioncochinonen A und B strukturell verwandte 1,4-Naphthochinone auf antitumorale Effekte getestet. Diese SAR-Studien sollen in Zukunft durch die gezielte Synthese von **45** und struktureller Analoga ausgeweitet werden. Darüber hinaus laufen Experimente zur Aufklärung des antitumoralen Wirkmechanismus von **44** und **45** in der Gruppe um Prof. T. Mayer an der Universität Konstanz.

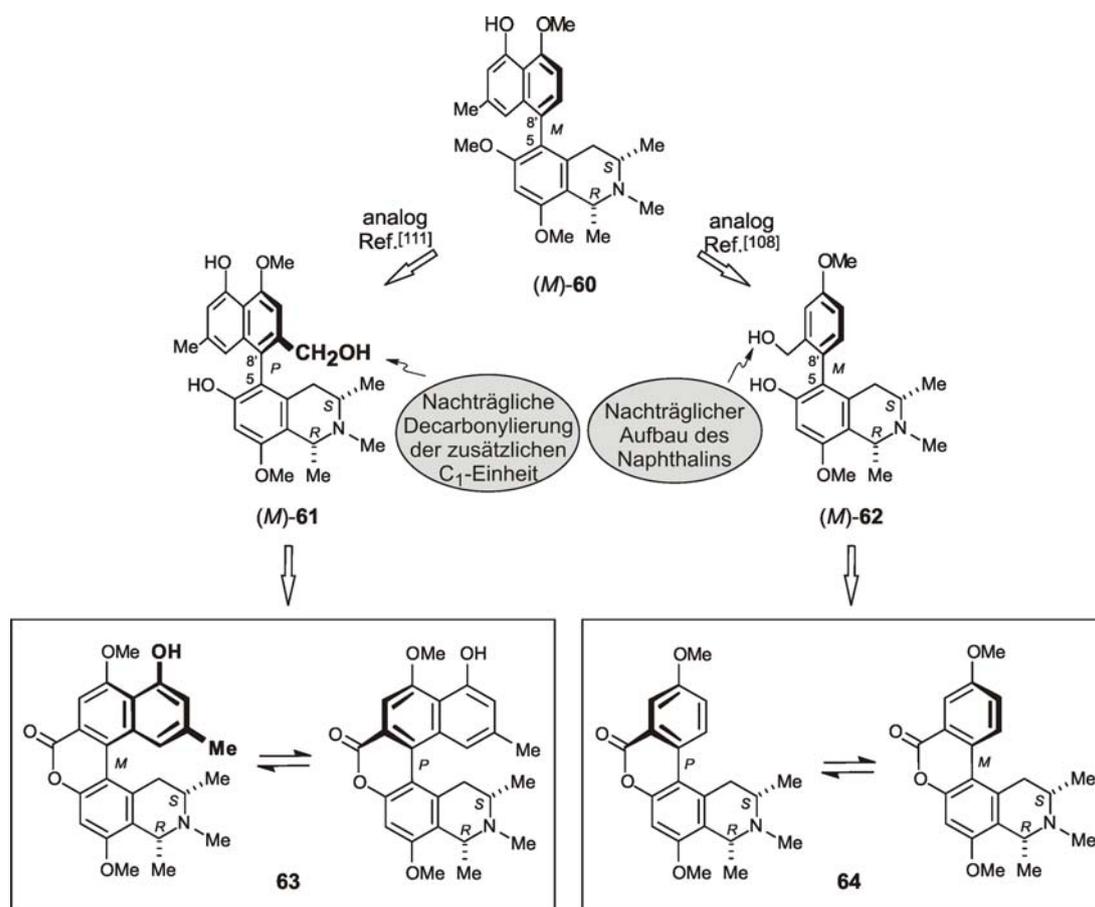
4 Totalsynthese von 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C durch asymmetrische Suzuki-Kupplung

4.1. Grundlagen und retrosynthetische Betrachtung

Seit der ersten Isolierung eines Naphthylisochinolin-Alkaloids aus tropischen Lianen der Familie Ancistrocladaceae durch Govindachari et al.^[99] im Jahre 1970 hat die phytochemische Analyse dieser Pflanzen zur Isolierung einer großen Anzahl neuer Naturstoffe geführt,^[22] darunter viele pharmakologisch interessanter Wirkstoffe^[31-33,35] sowie zahlreiche neue Kupplungstypen.^[100,101] Insbesondere der noch wenig erforschte tropische Regenwald in der Demokratischen Republik Kongo könnte Heimat weiterer, noch unerforschter *Ancistrocladus*-Arten oder -Unterarten sein. In Kooperation mit Prof. V. Mudogo von der Universität in Kinshasa gelang es kürzlich, aus einer mit *A. congolensis* verwandten *Ancistrocladus*-Art aus der Region Ikela im Zentralkongo eine ganze Reihe neuer Alkaloide zu isolieren und strukturell zu charakterisieren.^[102] Das hierbei gefundene 5,8'-gekuppelte Naphthylisochinolin 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C [(*M*)-**60**] erwies sich im Isochinolinteil als *cis*-konfiguriert und die Konfiguration an der stereogenen Biarylachse wurde mittels NOESY-Wechselwirkungen zu *M* bestimmt. In Bioaktivitätstests zeigte (*M*)-**60** gute antiprotozoische Wirkungen, insbesondere gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger der Malaria tropica, mit einem IC₅₀-Wert von 0.27 µg mL⁻¹. Obwohl *Ancistrocladus*-Arten oft beide Atrop-Diastereomere produzieren,^[22] wurde interessanterweise das zugehörige (*P*)-Isomer zu (*M*)-**60** nicht in den Extrakten gefunden, so dass ein Vergleich ihrer Bioaktivitäten – und damit auch eine Untersuchung des Einflusses der Konfiguration an der Biarylachse auf die biologische Wirksamkeit – lediglich durch eine totalsynthetische Erschließung möglich war.

Der stereoselektive Aufbau der rotationsgehinderten und somit axial-chiralen Biarylachse stellt die zentrale (und auch schwierigste) Aufgabe bei der Synthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden wie (*M*)-**60** dar. Die wichtigste *intramolekulare* Methode zur atropselektiven Synthese ist das in unserer Gruppe entwickelte 'Lacton-Konzept'^[44,45,103,104] (vgl. Kapitel 5.1), welches bereits in vielen Fällen erfolgreich zur regio- und stereoselektiven Synthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden unterschiedlichster Substitutionsmuster, Kupplungspositionen und Konfigurationen an Zentren und Achsen eingesetzt wurde.^[43,65,105-110] Der Aufbau 5,8'-gekuppelter Alkaloide mit Hilfe des 'Lacton-Konzepts' ist jedoch, aufgrund der „fehlenden“ C₁-Einheit *ortho* zur Biarylachse, deutlich erschwert. Retrosynthetisch betrachtet erfordert dies daher entweder eine weitgehend lineare Synthese (wie bei der Totalsynthese der

Korupensamine A und B erfolgreich realisiert^[108]), indem – ausgehend vom Lacton **64** – zunächst ein Phenylisochinolin **62** atropselektiv dargestellt wird (siehe Schema 9) oder man führt – nach Öffnung des Lactons **63** – eine nachträgliche Decarboxylierung der zusätzlichen C₁-Einheit an **61** mittels Baeyer-Villiger-Oxidation gefolgt von Deoxygenierung durch (siehe Schema 9). Letztere Methodik wurde von Hamm^[111] erfolgreich an einem Modellsystem vollzogen; die Anwendung auf die Totalsynthese von Ancistroelain A und Ancistrobertsonin A jedoch scheiterte noch vor dem Ringschluss zum Lacton.^[111]

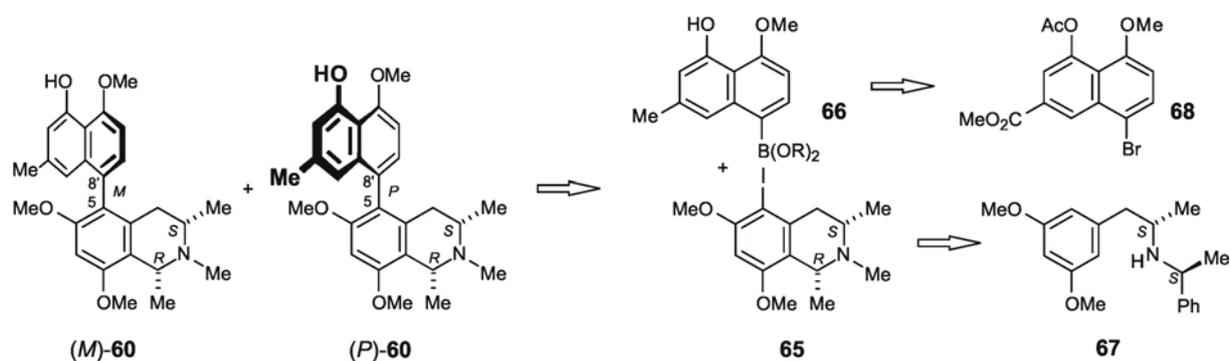


Schema 9. Überlegungen zum atropselektiven Aufbau von 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C [(*M*)-**60**] nach dem 'Lacton-Konzept'.

Alternativ zum *intramolekular* durchgeführten 'Lacton-Konzept' bietet der *intermolekulare* Zugang durch Metallierung der gewünschten Position (z.B. mit Hilfe von B,^[112] Sn,^[113] Zn,^[114] Mg,^[114] Al,^[114] Zr^[114] oder seit neuem dem halb-metallischen Si^[115]) ebenfalls die Möglichkeit einer regioselektiven Synthese. Insbesondere die Verwendung von Borverbindungen in der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung hat aufgrund der Tolerierung vieler funktioneller Gruppen sowie der einfachen Zugänglichkeit der stabilen, nicht-toxischen Eduktes breite Anwendung gefunden.^[116,117] Nichtsdestotrotz wurde erst im Jahre 2000

beinahe gleichzeitig durch Camidge^[118] und Buchwald^[119] über eine asymmetrische Variante berichtet. Die Anwendung dieser Methodik auf die Totalsynthese von Naturstoffen blieb bislang beschränkt auf wenige Beispiele^[120] – unter diesen auch die Totalsynthese der Naphthylisochinoline Ancistroalain A und Ancistrotanin B^[121] – insbesondere aufgrund der geringen erzielten Stereoselektivitäten^[121-125] oder auch als Folge der stereochemisch uneindeutigen Ergebnissen bei der Verwendung verschiedener Substrate^[126] oder Palladium-Ligand-Verhältnisse.^[127] Eine Anwendung dieses Konzeptes auf die hier vorgestellte Totalsynthese schien aus zwei Gründen trotzdem gerechtfertigt. Zum einen könnte so ein schneller Zugang zu beiden Atrop-Diastereomeren erzielt werden, so dass genügend Substanz für (weitere) Bioaktivitäts-Tests zur Verfügung stünde. Zum anderen erlaubte das Vorliegen lediglich dreier *ortho*-Substituenten an der Biarylachse die Anwendung des Suzuki-Konzeptes, das bei zu hohem sterischen Anspruch unter drastischen Ausbeuteverlusten leidet^[124] – im Gegensatz zum 'Lacton-Konzept', das auch bei sterisch sehr anspruchsvollen Substituenten hohe Ausbeuten erzielt.^[128]

Eine schutzgruppenfreie, hoch konvergente Synthese wurde anvisiert, bei der die stereochemisch entscheidende Verknüpfung der beiden Hälften **65** und **66** mittels einer asymmetrischen Suzuki-Kupplung den letzten Schritt darstellen sollte (Schema 10). Ermöglicht würde dies zum einen – auf der Seite des Isochinolins – durch die Synthese eines *N*-methylierten, *cis*-konfigurierten und an C-5 iodierten Tetrahydroisocholins **65**, welches seinerseits ausgehend vom literaturbekannten chiralen Amin **67**^[54] aufgebaut werden könnte. Auf der Seite des Naphthalins – zum anderen – gewährleistete die Verwendung des stabilen Pinakol-Boronsäureesters eine schutzgruppenfreie Synthese des metallierten Bau-steins **66**, der, in Analogie zur Synthese von Ancistroalain A,^[121] aus **68** erhältlich ist.

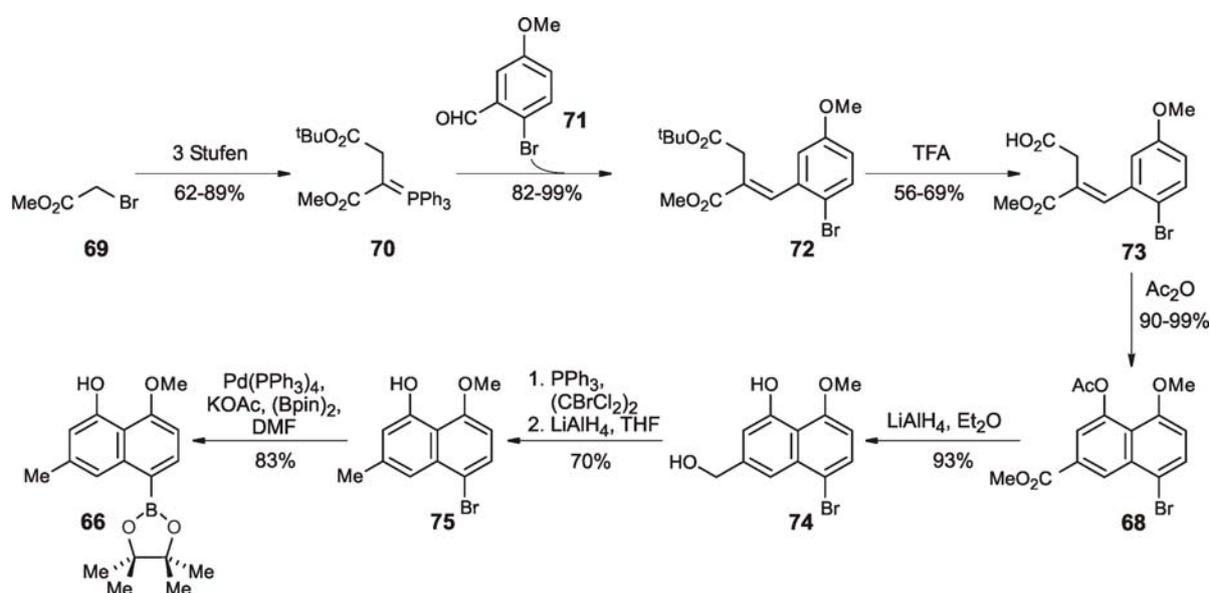


Schema 10. Retrosynthetische Analyse von [(*M*)-**60**] und seinem (*P*)-Atrop-Diastereomer bei Anwendung einer Suzuki-Kreuzkupplung.

4.2 Darstellung der benötigten Bausteine

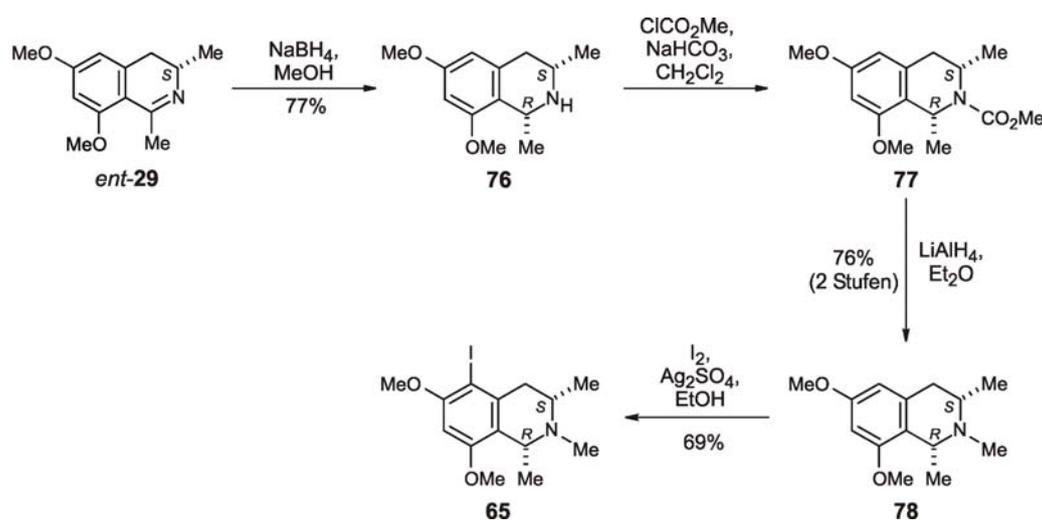
Der Aufbau des Boronsäureesters **66** sollte aus dem literaturbekannten^[129] bromierten Naphthalin **68** über eine neue Syntheseroute, die an die Darstellung des entsprechenden 4-*O*-Methylanalogon im Zuge der Totalsynthese von Ancistroalain A^[121] angelehnt war, erfolgen. So wurde zunächst das Wittig Reagenz **70**^[130] aus Bromessigsäuremethylester (**69**) in drei Stufen in sehr guten Ausbeuten dargestellt (siehe Schema 11). Die Wittig-Reaktion von **70** mit 4-Bromanisaldehyd (**71**), gefolgt von der Hydrolyse des *t*Butylesters **72** lieferte die Carbonsäure **73**^[131] in guten Ausbeuten. Der Ringschluss zum Naphthalin **68**^[131,132] erfolgte schließlich nahezu quantitativ durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid. Das im Multigramm-Maßstab dargestellte **68** war ein Schlüsselintermediat sowohl dieser als auch folgender (siehe Kapitel 5) Synthesen und wurde reproduzierbar in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten.

Reduktion der beiden Estergruppen an **68** mit LiAlH₄ (siehe Schema 11) ergab in sehr guten Ausbeuten den Dialkohol **74**, welcher in benzylicher Position (mittels Hydroxy-Halogen-Austausch, gefolgt von erneuter LiAlH₄-Reduktion)^[133] zu **75**^[129] deoxygeniert wurde. Die schutzgruppenfreie Durchführung der folgenden Schritte der Metallierung und anschließender Kreuzkupplung (unter Tolerierung der freien phenolischen Funktion an C-4), sollte durch Verwendung eines Luft- und Säulenchromatographie-stabilen Boronsäureesters an C-8 ermöglicht werden. Unter den von Miyaura berichteten Standardbedingungen^[134,135] lieferte eine effiziente Palladium-katalysierte Borylierung den gewünschten Boronsäure-Pinakolester **66** in ausgezeichneten Ausbeuten.^[136]



Schema 11. Darstellung des Naphthalin-Boronsäureesters **66**.

Die Synthese des iodierten Tetrahydroisochinolins **65** begann mit den literaturbekannteren^[54] Schritten der *cis*-selektiven Reduktion des Dihydroisochinolins *ent*-**29** (zur Darstellung von **29**, siehe Schema 4, Seite 9) und Überführung in das *N*-Methylderivat **78** durch Darstellung des Carbamats **77** aus **76** und anschließender LiAlH₄-Reduktion zum tertiären Amin **78**^[137] (siehe Schema 12). Da aus vorhergehenden Arbeiten an ähnlichen Systemen^[121,137] bekannt war, dass die Verwendung eines Bromids an C-5 zu schlechteren Kupplungsausbeuten führt, wurde eine Iodierung an **78** durchgeführt. Trotz des hohen Elektronenreichtums von **78** wurden anfänglich nur niedrige Iodierungsausbeuten erhalten – vermutlich aufgrund der Instabilität des iodierten Produktes **65**. Nach sorgfältiger Optimierung der Bedingungen führte die Verwendung von I₂ und Ag₂SO₄^[138] zur Darstellung von **65** in 69% Ausbeute. Die Verwendung milderer Iodierungsbedingungen – wie beispielsweise der Kombination aus *N*-Iodsuccinimid und TFA^[139] – führte lediglich zu keiner Reaktion oder zu Mischungen nicht-trennbarer, regioisomerer Produkte.

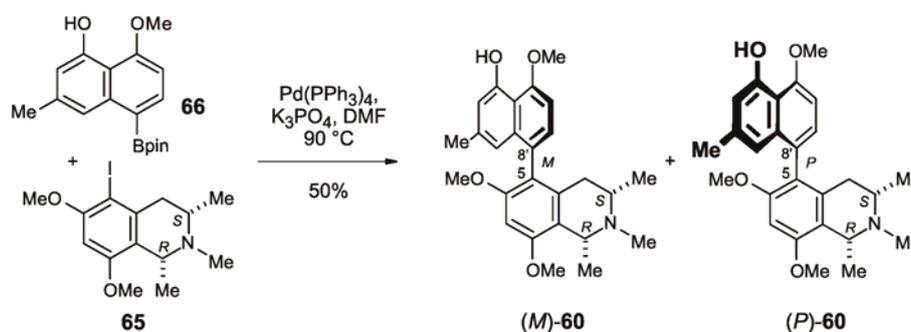


Schema 12. Synthese des iodierten Isochinolinbausteins **65**.

4.3 Synthese von 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C durch Suzuki-Kupplung und stereochemische Analyse der Atrop-Diastereomeren

Da die Suzuki-Kreuzkupplung der beiden Bausteine **65** und **66** eine Biarylachse mit drei *ortho*-Substituenten aufbauen sollte und ein erhöhter sterischer Anspruch an der Achse vermehrt zu konkurrierender Hydrodehalogenierung führen kann,^[112] wurde eine milde Base (hier: K₃PO₄ in DMF)^[140] eingesetzt. Die Anwendung dieser Bedingungen lieferte die beiden Atrop-Diastereomere (*M*)- und (*P*)-**60** in 50 % Ausbeute (siehe Schema 13) und einem

Verhältnis von 62:38 (vergleiche Schema 14, Seite 49). Obwohl diese beiden Diastereomere ein sehr ähnliches chromatographisches Verhalten in der HPLC auf C₁₈-Material zeigten, gelang die Trennung problemlos durch Säulenchromatographie an SiO₂. Dies war insofern zum Teil überraschend, da ähnliche Alkaloid-Diastereomerenpaare lediglich voneinander separiert wurden, indem sie wie Enantiomere behandelt und auf chiralem C₁₈-Material mittels präparativer HPLC getrennt werden mussten.^[121,76] Die gute Auftrennung von (*M*)- und (*P*)-**60** an SiO₂ war – wie bereits ebenfalls bei anderen Naphthylisochinolininen mit freien phenolischen Funktionen beobachtet^[65,106,153] – auf polare Wechselwirkungen der OH-Gruppe an C-4 mit dem Trägermaterial zurückzuführen, was auch das sehr ähnliche chromatographische Verhalten auf C₁₈-Material erklärt.



Schema 13. Darstellung von 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C [(*M*)-**60**] sowie seines (*P*)-Atrop-Diastereomers durch Suzuki-Kreuzkupplung von **65** und **66**.

Dass es sich bei den erhaltenen Diastereomeren tatsächlich um Atrop-Diastereomere handelte, zeigten die beiden zueinander spiegelbildlich verlaufenden CD-Spektren (siehe Abb. 20a).^[141] Die ausgezeichnete Übereinstimmung des CD-Spektrums des schneller eluierenden Isomers (Peak A) mit den Spektren des aus der Pflanze isolierten Naturstoffes (*M*)-**60** sowie des strukturell ähnlichen Ancistrobrevins B [(*M*)-**79**]^[142] ließ für das schneller eluierende Isomer eine Struktur mit (*M*)-Konfiguration an der Achse vermuten (siehe Abb. 20b).

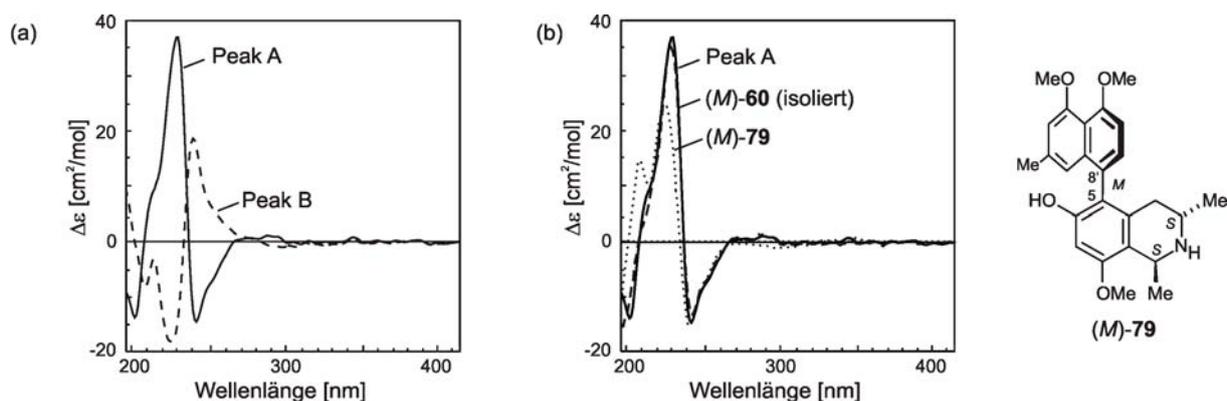


Abb. 20. (a) CD-Spektren der beiden Atrop-Diastereomere (Peak A = schneller eluierendes Isomer und Peak B = langsamer eluierendes Isomer) und (b) Vergleich des CD-Spektrums von Peak A mit den CD-Spektren des isolierten (*M*)-**60** und des (*M*)-konfigurierten Ancistrobrevin B (**79**).

Eine Bestätigung dieser Annahme gelang durch einen Vergleich der experimentell erhaltenen CD-Spektren mit den von Dr. T. Bruhn für die beiden Atrop-Diastereomere (*M*)- und (*P*)-**60** quantenchemisch berechneten CD-Kurven (siehe Abb. 21).^[143] Diese in unserem Arbeitskreis etablierte und weiterentwickelte Methode erlaubte bereits in zahlreichen Fällen die – sonst schwierige – Aufklärung der absoluten Konfiguration neuer oder auch (konstitutionell) bekannter Naturstoffe.^[101,144-148]

Konformationsanalysen der beiden Diastereomere (*M,R,S*)- und (*P,R,S*)-**60** auf DFT-Niveau [B3LYP/6-31G(d)],^[149-152] durchgeführt von Dr. T. Bruhn in unserer Arbeitsgruppe, resultierten in jeweils zwei Minimumstrukturen, die innerhalb eines Energiebereiches von 3 kcal/mol über dem globalen Minimum lagen und somit entscheidend zu den entsprechenden CD-Spektren beitragen sollten. Unter Anwendung des gleichen Basis- und Hybridsatzes wurden dann für diese Minimumkonformere die jeweiligen CD-Spektren berechnet. Die erhaltenen Einzelspektren wurden unter Berücksichtigung der Boltzmann-Verteilung zu den Gesamt-CD-Spektren addiert, für welche anschließend eine UV-Korrektur^[145] durchgeführt wurde. Das theoretisch vorhergesagte Spektrum für das (*M,R,S*)-Isomer stimmte sehr gut mit dem für Peak A gemessenen überein, was die (*M*)-Konfiguration für das schneller eluierende Isomer bestätigte. Eine ebenso klare Übereinstimmung zwischen dem für das (*P,R,S*)-Isomer berechneten und dem für Peak B erhaltenen CD-Spektrum ordnete dem langsamer eluierenden Isomer eine (*P*)-Konfiguration an der Biarylachse zu.

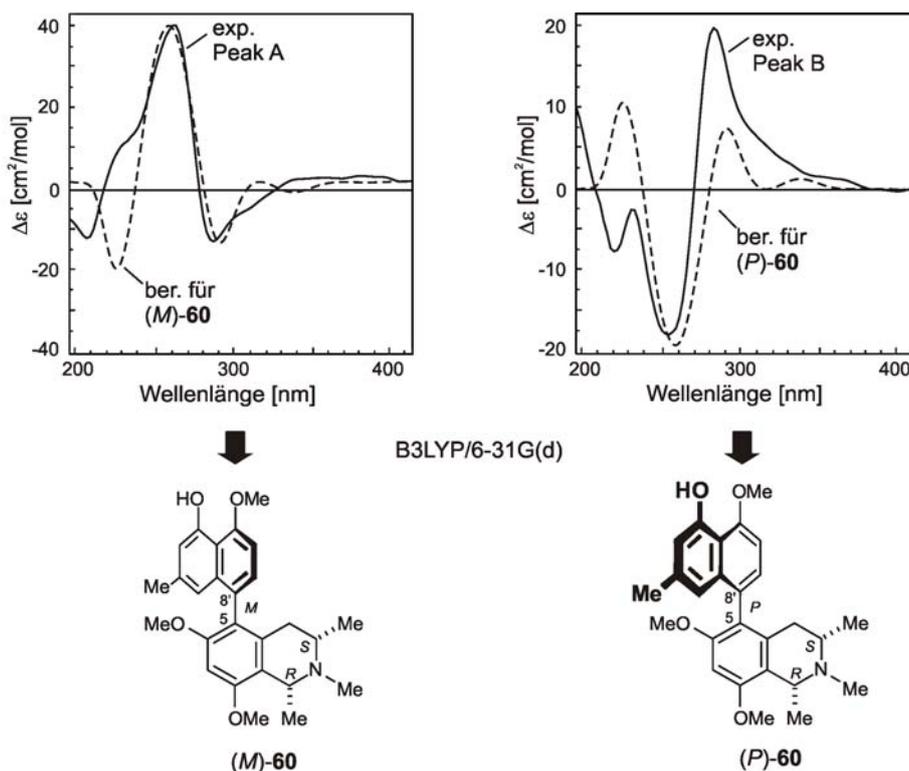


Abb. 21. Zuordnung der absoluten Konfigurationen der beiden Atrop-Diastereomere von **60** durch Vergleich ihrer experimentell erhaltenen CD-Spektren mit den für (*M*)- und (*P*)-**60** unter Verwendung des B3LYP/6-31G(d)-Ansatzes berechneten Kurven.

Eine letzte und eindeutige Zuordnung der absoluten Konfigurationen der beiden Diastereomere ergab sich aus der Auswertung von 2D-NOESY-Spektren. Ausgehend von der bekannten absoluten Konfiguration an C-3 wurde in beiden Fällen eines der beiden diastereotopen Protonen an C-4 durch NOESY-Interaktionen mit 3-H eindeutig als äquatorial zugeordnet. Dadurch war es nun auch möglich, für das schneller eluierende Isomer die absolute Konfiguration an der Biarylachse durch NOESY-Korrelationen von 4-H_{eq} mit 7'-H und 4-H_{ax} mit 1'-H zu *M* zu bestimmen (siehe Abb. 22, oben). Entsprechend dazu erlaubten im Falle des langsamer eluierenden Isomers Wechselwirkungen von 4-H_{eq} mit 1'-H und von 4-H_{ax} mit 7'-H die Zuordnung einer (*P*)-Konfiguration (siehe Abb. 22, unten).

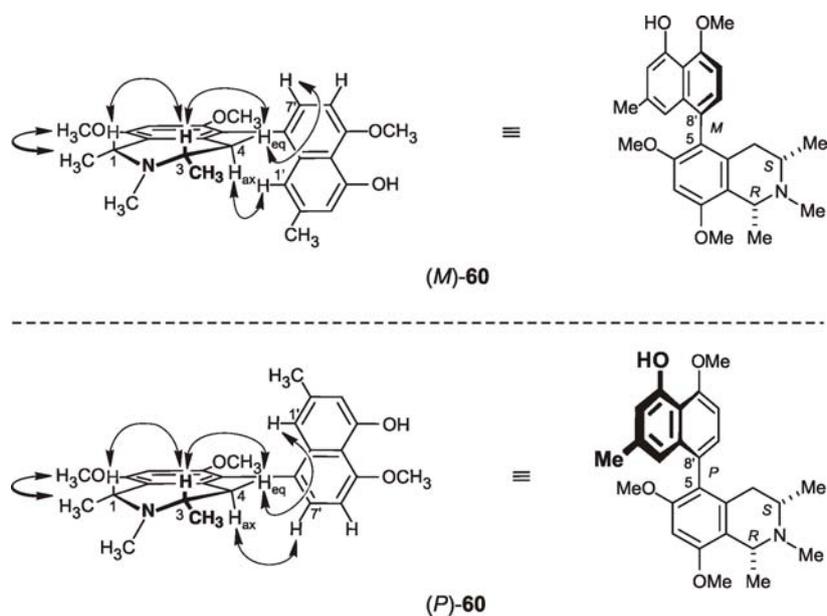


Abb. 22. Relevante NOESY-Wechselwirkungen der beiden Atropisomeren (*M*)- und (*P*)-**60** zur Bestimmung der relativen und absoluten Konfigurationen, ausgehend von der bekannten *S*-Konfiguration an C-3.

4.4 Biologische Aktivitäten der beiden Atrop-Diastereomeren

Angeichts der guten antiplasmodialen Aktivitäten des Naturstoffs (*M*)-**60** war insbesondere die Ermittlung der antiprotozoischen Effekte des synthetisch dargestellten (*P*)-**60** von großem Interesse (siehe Tabelle 4). So zeigte sich das (*P*)-Diastereomer im Hinblick auf die antiplasmodiale Aktivität als nur 2,5-fach weniger aktiv als der verwendete Standard Chloroquin und somit als deutlich aktiver als die ebenfalls 5,8'-gekoppelten Alkaloide Korupensamin A (**80**, Abb. 22)^[153] und Ancistroealain A (**81**)^[154] die Aktivität erreichte jedoch nicht die exzellenten Werte hochaktiver Naphthylisochinoline, wie beispielsweise Dioncopeltin A (**82**)^[155]. Die vergleichsweise hohe antiplasmodiale Aktivität ist bemerkenswert, da trotz eines erhöhten Methylierungsgrad (im Vergleich zu **80**), insbesondere trotz Vorliegens einer *N*-Methylierung, eine hohe Aktivität erzielt wurde, die nach den Ergebnissen bisheriger Bioaktivitätsstudien^[31,156] nicht zu erwarten war.

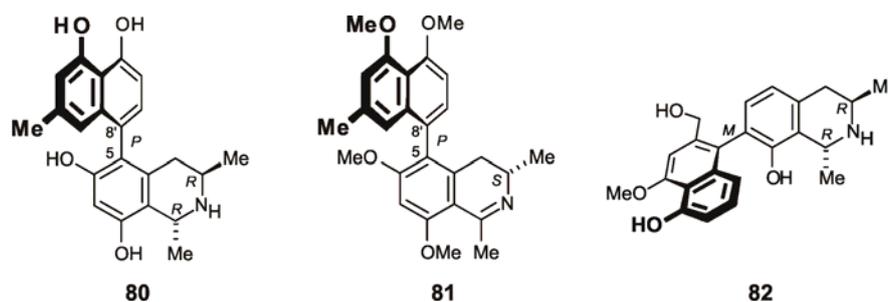


Abb. 22. Strukturen der ebenfalls 5,8'-gekuppelten Alkaloide Korupensamin A (**80**, IC_{50} (*P. falciparum*) = 0.31 $\mu\text{g mL}^{-1}$) und Ancistroalain A (**81**, IC_{50} (*P. falciparum*) = 1.2 $\mu\text{g mL}^{-1}$) und des gegen *Plasmodium falciparum* hochaktiven, 7,1'-gekuppelten Dioncopeltins A (**82**, IC_{50} = 0.005 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

Beide Verbindungen besaßen nur schwache oder keine Wirksamkeit gegen *Trypanosoma brucei rhodesiense* (den Erreger der Afrikanischen Schlafkrankheit) und *Leishmania donovani* (das Pathogen der viszeralen Leishmaniose). Der Naturstoff (*M*)-**60** war gegen den Erreger der Chagas-Krankheit (*Trypanosoma cruzi*) nur siebenmal weniger aktiv als der verwendete Standard Benznidazol; das synthetisch dargestellte (*P*)-Diastereomer hingegen zeigte eine deutlich geringere Aktivität. Beide Verbindungen offenbarten moderate Cytotoxizitätswerte, so dass die guten antiplasmodialen Werte nicht auf eine generelle Toxizität zurückzuführen war.

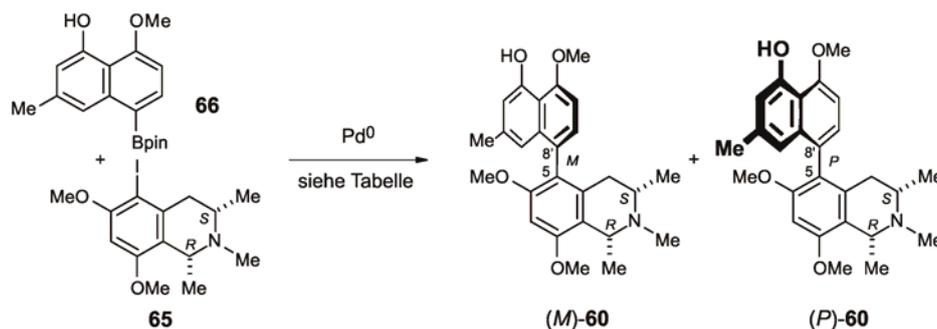
Tabelle 4. Biologische Aktivität in IC_{50} -Werten der Verbindungen (*M*)- und (*P*)-**60** [$\mu\text{g mL}^{-1}$] im Vergleich zum Standard des jeweiligen Testsystems.

	(<i>M</i>)- 60	(<i>P</i>)- 60
<i>Plasmodium falciparum</i> (Stamm: K1)	0.27	0.11
Standard: Chloroquin 0.042		
<i>Trypanosoma cruzi</i>	6.20	16.70
Standard: Benznidazol 0.87		
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	3.38	3.25
Standard: Melarsoprol 0.006		
<i>Leishmania donovani</i>	12.6	20.2
Standard: Miltefosin 0.08		
Zytotoxizität L-6	30.94	29.58
Standard: Podophyllotoxin 0.005		

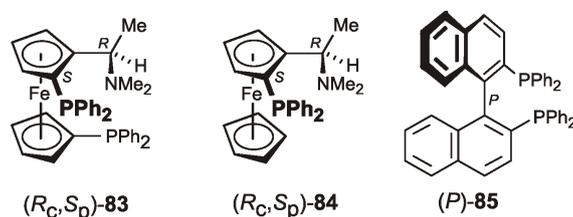
4.5 Atropselektive Synthese

Aufgrund der guten antiplasmodialen Aktivität von (*P*)-**60** wurde dieses zur *In-vivo*-Testung vorgeschlagen. Ausreichend Material für eine solche Untersuchung sollte durch

Etablierung eines atropselektiven Zugangs zur Verfügung gestellt werden. Obwohl frühere Untersuchungen an einem ähnlichen System nur mäßige Stereoinduktionen erzielt hatten,^[121,122] ließ die bereits etablierte, vergleichsweise kurze und effektive Syntheseroute über die Suzuki-Kreuzkupplung eine asymmetrische Durchführung unter Verwendung chiraler Liganden als viel versprechend erscheinen, da so in kurzer Zeit genügend Material verfügbar gemacht werden könnte. Die unter Verwendung verschiedener chiraler Liganden und Pd⁰-Katalysatoren erhaltenen Ergebnisse sind in Schema 14 zusammengefasst.



Katalysator	Ligand	Lösungsmittel	Base	T [°C]	dr [M:P] ^[157]	60 [%] ^[158]
Pd(PPh ₃) ₄	-	DMF	K ₃ PO ₄	90	38:62	50
Pd(PPh ₃) ₄	-	Toluol / H ₂ O	Na ₂ CO ₃	90	41:59	72
Pd ₂ (dba) ₃	(R _c ,S _p)- 83	Toluol / H ₂ O	Na ₂ CO ₃	80	50:50	69
Pd ₂ (dba) ₃	(R _c ,S _p)- 84	Toluol / H ₂ O	Na ₂ CO ₃	80	66:34	85
Pd ₂ (dba) ₃	(S _c ,R _p)- 84	Toluol / H ₂ O	Na ₂ CO ₃	80	48:52	69
Pd ₂ (dba) ₃	(R _c ,S _p)- 84	DME	Na ₂ CO ₃	80	59:41	51
Pd ₂ (dba) ₃	(P)- 85	Toluol / H ₂ O	Na ₂ CO ₃	80	74:26	17
Pd ₂ (dba) ₃	(M)- 85	Toluol / H ₂ O	Na ₂ CO ₃	80	46:54	24
Pd ₂ (dba) ₃	(P)- 85	Toluol / H ₂ O	Ba(OH) ₂	80	-	-



Schema 14. Asymmetrische Induktion durch Verwendung chiraler Liganden **83-85** in der Suzuki-Kreuzkupplung: Versuche zur atropselektiven Synthese von **60**.

Auch ohne die Verwendung solcher chiraler Katalysator-Liganden-Systeme induzierte das Stereozentrum an C-3 des Isochinolins bei der ersten Synthese der beiden Atrop-

Diastereomere (siehe Schema 13, Seite 44) die Bildung eines geringen Überschusses an (*P*)-**60**. Nach Steigerung der Ausbeute auf 72% (durch Verwendung einer wässrigen Na₂CO₃-Lösung und Toluol) wurde ein erster chiraler Ligand, das Ferrocendiphosphin (*R_C,S_P*)-**83** eingesetzt, welches jedoch lediglich zu einer 1:1-Mischung der beiden Diastereomere führte. Dieses Ergebnis war nicht unerwartet, da dieses Diphosphin bereits bei Cammidge zu einem deutlichen Abfall der beobachteten Stereoselektivitäten geführt hatte.^[118] Der Einsatz des entsprechenden Monophosphins (*R_C,S_P*)-**84** hingegen erschien viel versprechender,^[118,121] daher wurde zunächst der Palladium-Ligand-Komplex vorgebildet und nach Reinigung in die Kupplungsreaktion eingesetzt. Diese Vorgehensweise erzielte ein Diastereomerenverhältnis (*M*)-**60**:(*P*)-**60** von 66:34 in einer Ausbeute von 85%. Die Umkehr der Stereoselektivität unter Bevorzugung der Bildung des Naturstoffes (*M*)-**60** ließ sich mit dem Vorliegen eines „*mismatched*“-Falles erklären, bei dem die chirale Induktion des Katalysator-Ligand-Systems entgegengesetzt zur internen Stereokontrolle des chiralen Zentrums an C-3 wirkte. Daher ließ die Verwendung des zugehörigen Liganden-Enantiomers einen „*matched*“-Fall erwarten, der zu einer starken Bevorzugung des (*P*)-Atropisomers führen sollte. Experimentell wurde jedoch lediglich ein Diastereomeren-Verhältnis (*M*):(*P*) von 48:52 beobachtet. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine ungünstige Wechselwirkung der Stereozentren an C-1 und C-3 des Isochinolins mit den Liganden des Palladium-Komplexes im aktiven Komplex, so dass entweder der entsprechende Ligand vor der stereochemisch entscheidenden reduktiven Eliminierung abdissoziiert oder die Insertion des Palladiums in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung des Isochinolins erschwert worden war. Die Reaktion würde somit bevorzugt an Katalysatoren mit lediglich einem, weiter von den Reaktanden entfernt gebundenen Liganden erfolgen und zu schlechteren Stereoselektivitäten und geringeren Ausbeuten führen.

Bei Einsatz der chiralen BINAP-Liganden (*M*)- und (*P*)-**85** ergab sich ein ähnlicher Effekt, wenn auch mit deutlich schlechteren Ausbeuten: die Verwendung von (*P*)-**85** resultierte in einem Diastereomerenverhältnis von 74:26 zugunsten des (*M*)-Diastereomers, während der Komplex aus Pd⁰ und (*P*)-**85** lediglich eine leichte Bevorzugung an (*P*)-**60** erbrachte. Ein Versuch zur Steigerung der Ausbeuten an **60** durch Einsatz der stärkeren Base Ba(OH)₂ ergab lediglich Hydrodehalogenierung. Eine Beeinflussung der gefundenen Atrop-selektivitäten durch nachträgliche Racemisierung an der Achse bei den gewählten Reaktionstemperaturen von 80 bzw. 90 °C wurde ausgeschlossen, indem eine Lösung von (*P*)-**60** bei 90 °C 48 h lang unter den entsprechenden Reaktionsbedingungen gerührt wurde, ohne dass die Bildung von (*M*)-**60** detektierbar war (Nachweis durch ¹H-NMR-Spektroskopie).

4.6 Zusammenfassung und Diskussion

Die Totalsynthese von 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C [(*M*)-**60**] gelang in 14 Stufen und einer Gesamtausbeute von 10.4 % (gezählt wurde nur die längste lineare Syntheseroute). Der in der Suzuki-Kreuzkupplung eingesetzte Boronsäureester **66** wurde in zehn Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 32.5 % erhalten. Durch Säulenchromatographie an SiO₂ wurden die beiden Atrop-Diastereomeren voneinander getrennt und ihre absoluten Konfigurationen durch NOESY-Wechselwirkungen sowie durch den Vergleich der experimentell erhaltenen CD-Spektren mit den für (*P*)- und (*M*)-**60** quantenchemisch berechneten Kurven eindeutig zugeordnet.

Die Verwendung chiraler Phosphin-Liganden beim Palladium-katalysierten Aufbau der axial-chiralen Biaryl-Achse erzielte ein Diastereomerenverhältnis zugunsten des Naturstoffes (*M*)-**60** von maximal 2.8:1, während der Einsatz des achiralen Pd(PPh₃)₄-Katalysators aufgrund der chiralen Induktion des Stereozentrums an C-3 des Isochinolins zu einer Bevorzugung des (*P*)-Diastereomers von 1.6:1 führte. Sowohl der Ferrocen-Ligand (*R_C,S_P*)-**84** als auch (*P*)-BINAP (**85**) induzierten vergleichbare Stereoselektivitäten, während der Gebrauch des jeweiligen Ligand-Enantiomers [(*S_C,R_P*)-**84** bzw. (*M*)-**85**] nicht den erwarteten „*matched*“-Fall, sondern nur eine sehr geringe Selektivität ergab. Die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse bestätigen die Resultate der ersten Synthese von Naphthylisochinolininen unter Verwendung chiraler Palladium-Komplexe.^[121] Im Vergleich mit anderen Totalsynthesen 5,8'-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide^[121,159-164] zeigt sich deutlich, dass der Einsatz chiraler Katalysator-Komplexe zu einer Beeinflussung des stereochemischen Ergebnisses im Verlauf des Aufbaus der Biarylachse führt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Selektivität und Ausbeute mit weiteren Synthesen 5,8'-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide.

Zielmolekül	chirale Kontrolle	Kupplungstyp	dr	Ausbeute [%]
(<i>M</i>)- 60 ^[136]	chirale Liganden	<i>intermolekular</i>	2.8:1	85
Ancistroealain A (81) ^[121]	chirale Liganden	<i>intermolekular</i>	3:1	36
Korupensamin A (80) ^[159]	interne Stereozentren	<i>intermolekular</i>	1.4:1	15
Korupensamin A (80) ^[160]	interne Stereozentren	<i>intermolekular</i>	1.2:1	75
Korupensamin A (80) ^[161]	interne Stereozentren	<i>intermolekular</i>	1.5:1	82
Korupensamin A (80) ^[162]	chirale Auxiliare	<i>intermolekular</i>	>99:1	81
Korupensamin A (80) ^[163]	chirale Auxiliare	<i>intermolekular</i>	>99:1	88
Korupensamin A (80) ^[164]	'Lacton-Konzept'	<i>intramolekular</i>	>99:1	74

Allerdings vermochte die hier vorgestellten Methodik die interne asymmetrische Induktion durch das Stereozentrum an C-3 nicht zu steigern und es wurden – im Gegensatz zur Anwendung chiraler Auxiliare^[162,163] oder des 'Lacton-Konzeptes' (siehe Kapitel 5) – keine hohen Diastereomenüberschüsse erreicht. Eine weitergehende Untersuchung der Faktoren, die zu erhöhten Selektivitäten beitragen könnten, scheint nichtsdestotrotz gerechtfertigt, da bislang nur wenige Beispiele asymmetrischer Suzuki-Kupplungen in der Naturstoff-Totalsynthese existieren. Unerlässlich hierfür wäre jedoch die Synthese neuer Liganden, beginnend mit den jeweiligen Diastereomeren zu **84**, (*R*_C,*R*_P)-**84** und (*S*_C,*S*_P)-**84**, da sich die beiden konkurrierenden Übergangszustände am Palladium vor der β-Eliminierung diastereotop zueinander verhalten und somit durch die Komplettierung des Stereoisomeren-Satzes weitere Erkenntnisse über den genauen stereochemischen Ablauf gewonnen werden können.

5 Beiträge zur Totalsynthese von Ancistrocladidin und Dioncophyllin E nach dem 'Lacton-Konzept'

5.1 Retrosynthetische Überlegungen

Die enorme strukturelle Vielfalt der Naphthylisochinolin-Alkaloide^[22] mit der rotationsgehinderten Biarylachse als zentralem Strukturelement forderte einen ersten atropselektiven, breit anwendbaren synthetischen Zugang zu dieser außergewöhnlichen Naturstoff-Klasse und führte zur Ausarbeitung des 'Lacton-Konzepts' in unserer Arbeitsgruppe.^[42] Nach der erfolgreichen ersten Totalsynthese eines Naphthylisochinolins^[43] weitete sich die Anwendung dieser Methodik schnell auch auf andere Bereiche der organischen Chemie aus und ermöglichte bereits in zahlreichen Fällen die regio- und stereoselektive Synthese von axial-chiralen Naturstoffen oder Liganden.^[44,45,103,104]

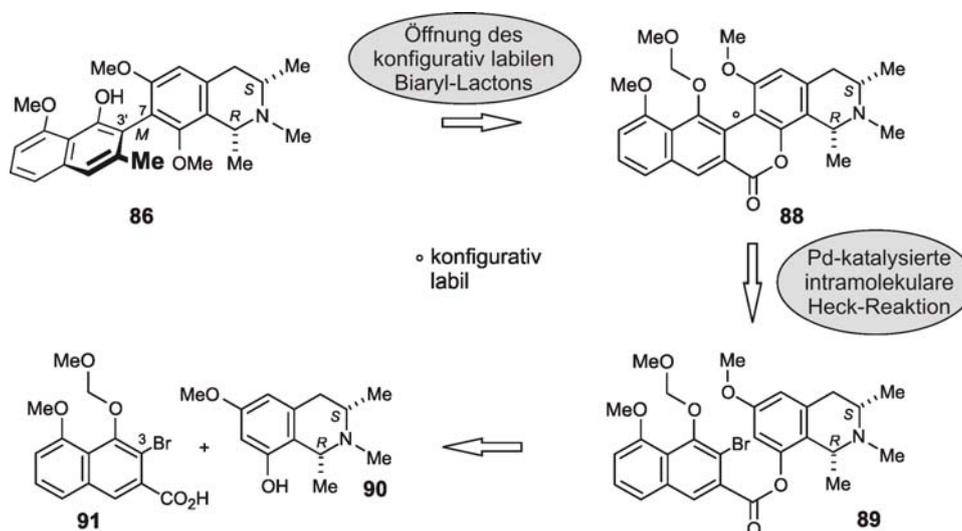
Mechanistisch betrachtet wird die C,C-Verknüpfung der beiden über eine Ester-Brücke vorgeordneten Arylhälften mittels einer *intramolekularen* Heck-Reaktion erzielt, die selbst bei hoher sterischer Hinderung an der aufzubauenden Achse in exzellenten Ausbeuten verläuft.^[128] Das gebildete Biaryl-Lacton ist bei Raumtemperatur konfiguratив labil und das somit vorliegende Gemisch der beiden sich schnell ineinander umwandelnden Atropisomere kann durch chirale Nucleophile atrop-enantio- oder -diastereodivergent im Sinne einer dynamisch-kinetischen Racematspaltung geöffnet werden.^[165] Diese Lacton-Öffnung erlaubt somit die gezielte Synthese beider Atropisomere in hohen chemischen und optischen Ausbeuten.

Auf diesem Wege wurden bis heute sämtliche in C,C-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloiden gefundenen Alkaloid-Kupplungstypen (5,1',^[43] 5,8',^[164] 7,1',^[65] 7,6',^[109,110] 7,8'^[69]) zugänglich gemacht – bis auf die bekannten Kupplungstypen an C-3' des Naphthalins, 5,3' und 7,3'. Dies erscheint auf den ersten Blick ungewöhnlich, da dieser Alkaloidtyp schon seit der Isolierung von Ancistrocladidin^[166,167] und später Ancistrocladidin (**81**, Abb. 23)^[168,169] seit über 30 Jahren bekannt ist. Ein attraktives Zielmolekül einer Totalsynthese 7,3'-gekuppelter Alkaloide ist Dioncophyllin E (**82**, Abb. 24),^[75] welches sich mit einem IC₅₀-Wert von 21 ng mL⁻¹ als antiplasmodial hochaktiv erwies. Dieses Dioncophyllaceae-Typ Alkaloid ist darüber hinaus auch strukturell interessant, da die verminderte sterische Hinderung an der Biarylachse zu einer langsamen Rotation um diese und somit zu einer konfigurativen Semistabilität führt.



Abb. 24. Strukturen der 7,3'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrotoectorin (**86**) und Dioncophyllin E (**87**) und deren IC_{50} -Werte gegen *P. falciparum*.

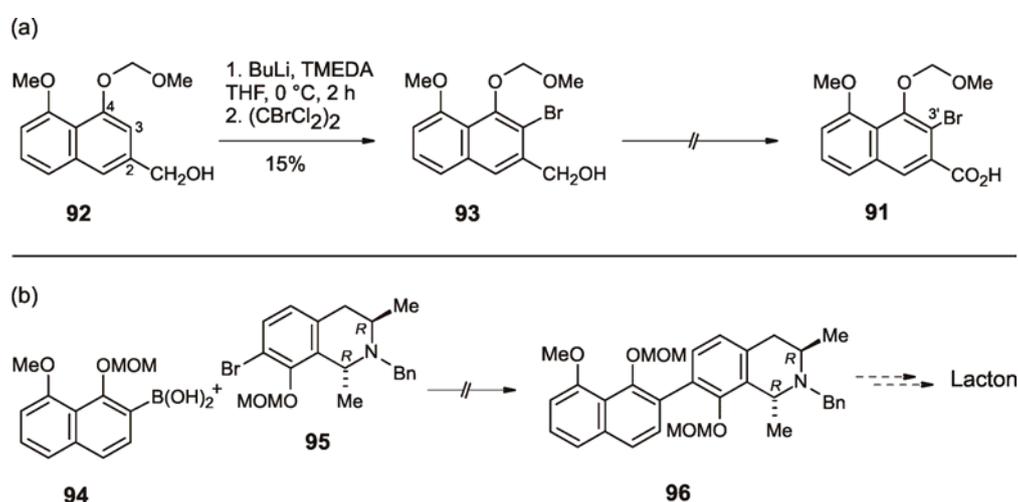
Entscheidend für das Fehlen eines synthetischen Zugangs zu Alkaloiden dieses Kupplungstyps war die notwendige, bislang fast^[170] präzedenzlose Funktionalisierung des Naphthalins **91** (siehe Schema 15) am sterisch stark gehinderten C-3. Retrosynthetisch betrachtet (exemplarisch am Beispiel von Ancistrotoectorin gezeigt, Schema 15) verläuft die Synthese 7,3'-gekuppelter Naphthylisochinoline nach dem 'Lacton-Konzept' über das Schlüsselintermediat **88**, das durch Palladium-katalysierten Ringschluss aus dem Ester **89** zugänglich ist, welcher durch Umsetzung des monophenolischen Isochinolins **90** mit der 3-Brom-naphthalincarbonsäure **91** erhalten wird.



Schema 15. Retrosynthetische Analyse von 7,3'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden nach dem 'Lacton-Konzept', exemplarisch am Beispiel von Ancistrotoectorin (**86**).

Einen ersten Versuch zur Synthese des neuen Naphthalins **91** unternahm J.-P. Geisler^[170] im Zuge der Arbeiten zur Totalsynthese von Ancistrocladidin. Im Schlüsselschritt zur Einführung des Bromatoms sollte **92** mittels einer DoM-Reaktion (DoM = Directed *ortho*

Metalation),^[171-173] selektiv an C-3 lithiiert und anschließend ein Lithium-Brom-Austausch vorgenommen werden (der dirigierende Effekt sollte durch eine Methoxymethoxy-Gruppe an C-4 und eine Hydroxymethyl-Gruppe an C-2 ausgeübt werden). Da Geisler das gewünschte Produkt **93** jedoch nur in einer maximalen Ausbeute von 15% erhielt (siehe Schema 16a), setzte er die Synthese nicht fort.^[170] K. Messer^[174] versuchte alternativ eine *intermolekulare* Kupplung des halogenierten Isochinolins **95** mit der sterisch wenig gehinderten Naphthalinboronsäure **94** (siehe Schema 16b). Dabei sollte die Methylgruppe an C-2' nach erfolgter Biaryl-Kupplung durch eine DreM-Reaktion (DreM = Directed remote Metalation)^[171] eingeführt werden, jedoch resultierte die Suzuki-Kupplung nicht in der Bildung des Naphthylisochinolins **96**, sondern lediglich in Hydrodeboronierung und Zersetzungsprodukten.^[174]

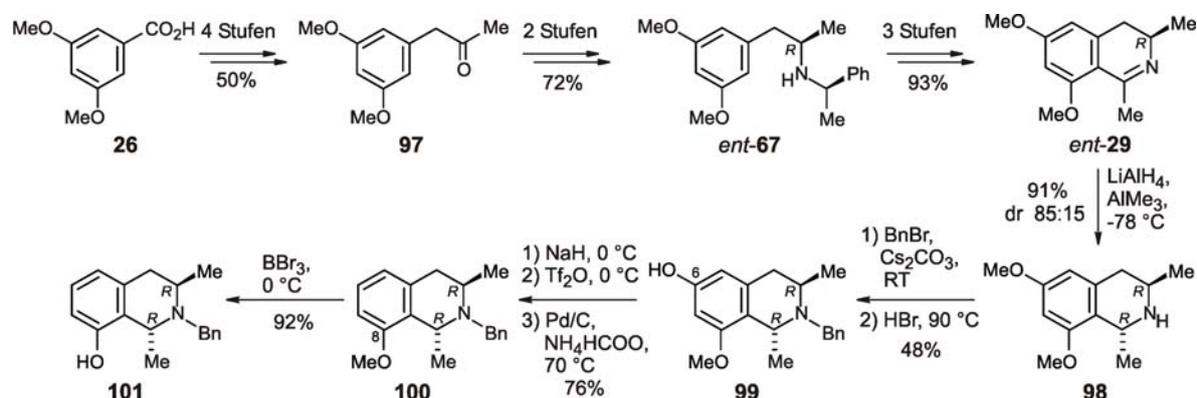


Schema 16. Frühere Arbeiten zu 7,3'-gekoppelten Naphthylisochinolinen: (a) DoM-Reaktion an **92** zur Bromierung an C-3^[170] und (b) Versuch einer *intermolekularen* Kupplung.^[174]

Die bislang einzig bekannte (und nicht stereoselektiv durchgeführte!) Synthese 7,3'-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide erreichte die Arbeitsgruppe um J. C. Morris mit Hilfe einer Blei-(IV)-vermittelten *ortho*-Arylierung an 5-Methoxy-2-methyl-naphth-4-ol.^[175,176] Neben der fehlenden Stereoselektivität in der Arylierung sahen sich Morris *et al.* zudem gezwungen, eine weitgehend lineare Syntheseroute zu beschreiten, da die Darstellung des entsprechenden Isochinolin-Blei-Reagenzes misslang.^[176] Daher ist die Realisierung einer ersten atropselektiven und konvergenten Synthese solcher 7,3'-gekuppelter Alkaloide nach dem Lacton-Verfahren (siehe Schema 16) ein aussichtsreiches, anspruchsvolles und lohnendes Ziel.

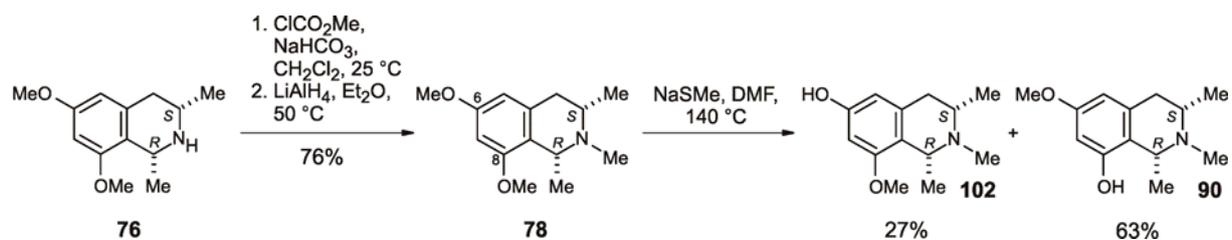
5.2 Darstellung der Isochinolin-Bausteine

Die Synthese des für die Darstellung von Dioncophyllin E (**87**) benötigten, literaturbekannten^[42] Tetrahydroisochinolins **101** folgte einer im Arbeitskreis gut etablierten Route^[54] und ergab **101** in 16 Stufen und einer Gesamtausbeute von 10.2 % (siehe Schema 17). Dabei wurde das Stereozentrum an C-3 mittels reduktiver Aminierung unter Verwendung des chiralen Auxiliars 1-Phenylethylamin stereoselektiv aufgebaut, der Dihydroisochinolinring nach Bischler-Napieralski geschlossen (siehe auch Schema 4, S. 9) und das erhaltene *ent*-**29** diastereoselektiv mit LiAlH₄/AlMe₃ zum *trans*-konfigurierten **98** reduziert. Nach *N*-Benzylierung vollendete eine Deoxygenierung an C-6, gefolgt von *O*-Demethylierung an C-8, die Synthese von **101**.



Schema 17. Synthese des monophenolischen, *trans*-konfigurierten Isochinolins **101** zur Totalsynthese von Dioncophyllin E.

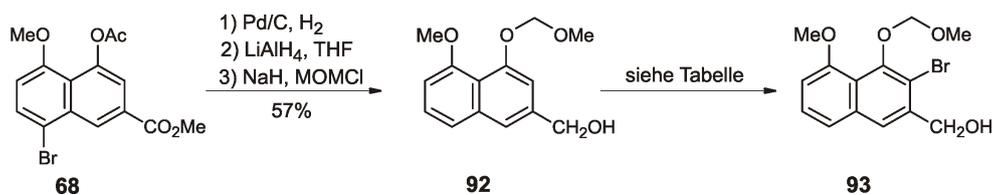
Die Bereitstellung des entsprechenden *cis*-konfigurierten und *N*-methylierten monophenolischen Isochinolins **90**, zur Synthese von Ancistrosectorin (**86**), erfolgte ausgehend von **76** durch *N*-Methylierung mittels Bildung des Carbamats und Reduktion zu **78** (vergleiche auch Schema 12, Kapitel 4.2). Eine regioselektive *O*-Demethylierung an C-8 erzielte man durch die Anwendung von NaSM_e in DMF und das gewünschte 8-OH-Regioisomer **90** wurde in 63% Ausbeute erhalten (siehe Schema 18).



Schema 18. Synthese des monophenolischen, *cis*-konfigurierten Isochinolins **90** zur Totalsynthese von Ancistrotoectorin.

5.3 Versuche zur DoM-Reaktion und Entwicklung eines alternativen Zuganges zu Naphthalinen mit Funktionalisierung an C-3

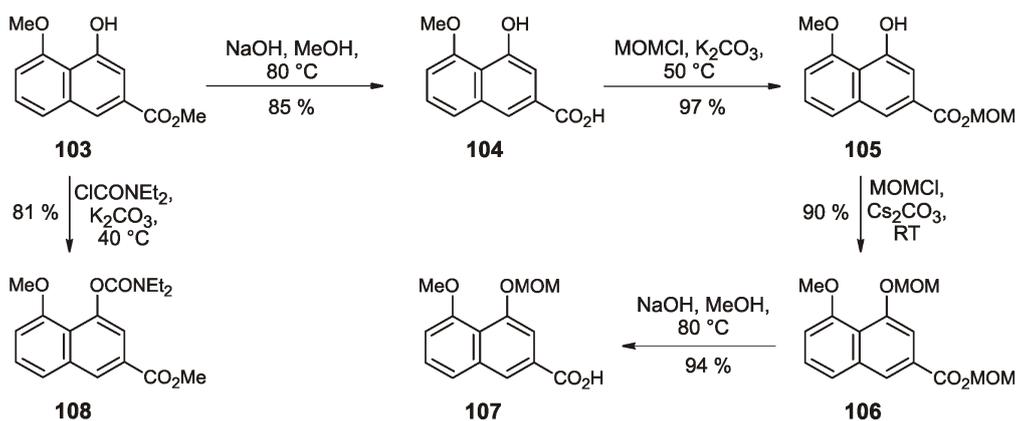
Für die Synthesen von Ancistrotoectorin (**86**) und von Dioncophyllin E (**87**) unter Anwendung des 'Lacton-Konzeptes' war das an C-3 bromierte Naphthalin **91** ein entscheidendes Schlüsselintermediat. Daher erhoffte man sich von der Ausweitung der DoM-Reaktion auf andere mögliche Substrate oder von einer Verbesserung der Ausbeuten an **93** (siehe Schema 16a, Kapitel 5.1) einen schnellen und effizienten Zugang zu **91**. So wurde zunächst das bereits von J.-P. Geisler^[170] verwendete **92** durch Hydrierung des im Multigramm-Maßstab hergestellten Diesters **68** (zur Synthese von **68**, siehe Schema 11, Seite 42), gefolgt von doppelter Reduktion und selektiver MOM-Schützung der phenolischen Funktion an C-4 dargestellt (siehe Schema 19). Die anschließende Durchführung der Lithierungs-Bromierungs-Sequenz an **92** erwies sich als äußerst schwierig,^[177] da bereits geringe Änderungen der Reaktionsbedingungen drastische Auswirkungen hatten und die erhaltenen Ergebnisse häufig nicht reproduzierbar waren. Die Verwendung von *n*BuLi in absolutem Et₂O erwies sich als die beste Variante – maximal wurden so 44% des bromierten **93** erhalten (Schema 19).^[178]



	Base	Äquivalente	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	93 [%] ^[179]
1	<i>n</i> BuLi	2	THF	-78 → 0	2	0
2	<i>n</i> BuLi	2	Et ₂ O	RT	2	0
3	<i>n</i> BuLi	4	Et ₂ O	RT	2	15
4	<i>n</i> BuLi	4	Et ₂ O	0	1.5	44
5	<i>n</i> BuLi	4	Et ₂ O	0	4	Zersetzung
6	<i>n</i> BuLi	6	THF	0	4	27
7	<i>n</i> BuLi	4	CH ₂ Cl ₂	0	2	10
8	<i>t</i> BuLi	2	Et ₂ O	0	2	Zersetzung

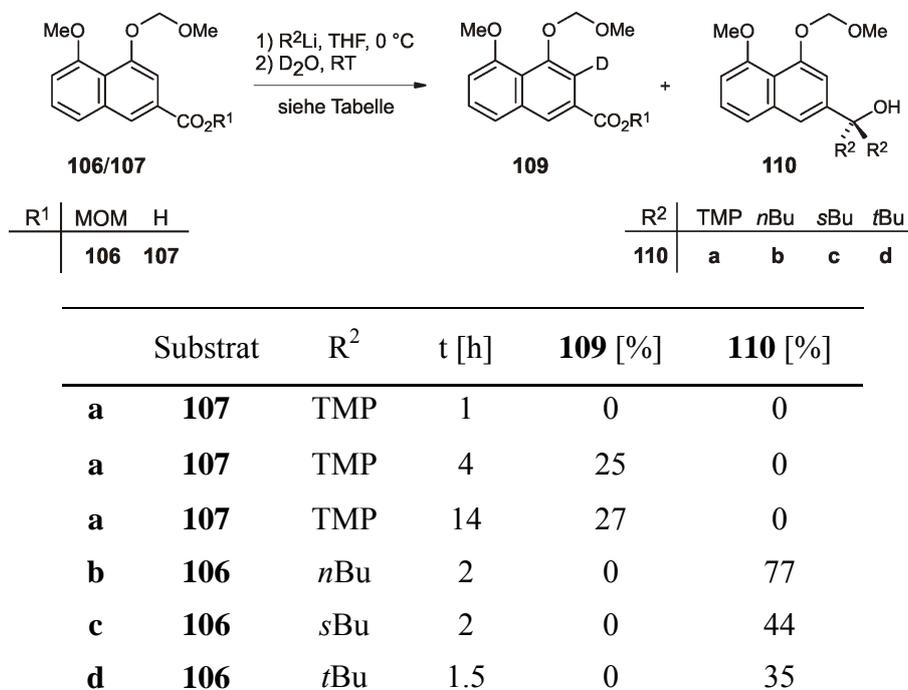
Schema 19. Synthese des an C-3 bromierten **93** mittels einer Lithiierungs-Bromierungs-Sequenz.

Die geringen Ausbeuten der DoM-Reaktion, die schlechte Reproduzierbarkeit sowie die schwierige Trennung des in größeren Mengen benötigten Produktes **93** von verbleibendem Eduktes **92** machten die Suche nach alternativen Syntheserouten erforderlich. Die Arbeitsgruppe um J. Mortier berichtete über eine selektive Funktionalisierung an C-2 der Anissäure (3-Methoxybenzoesäure) durch Lithiierung mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (LTMP).^[180] Der Transfer dieser Bedingungen auf das bicyclische Naphthalin **107** (siehe Schema 20) schien viel versprechend, würde doch so als Produkt der DoM-Reaktion direkt das Schlüsselnaphthalin **91** erhalten. Die Synthese des DoM-Substrats **107** gelang in sehr guten Ausbeuten ausgehend von **103**^[181] durch Verseifung des Methylesters zu Eleutherolsäure (**104**),^[182] sequentielle Behandlung mit Methoxymethylchlorid (wobei zuerst der Ester **105** und dann das Acetal **106** gebildet wurde) und erneuter Verseifung mit methanolischer NaOH zu **107**. Da auch Carbamate exzellente dirigierende Gruppen in der DoM-Reaktion sind,^[173,183] wurde zudem **108** als ein weiteres DoM-Substrat dargestellt.



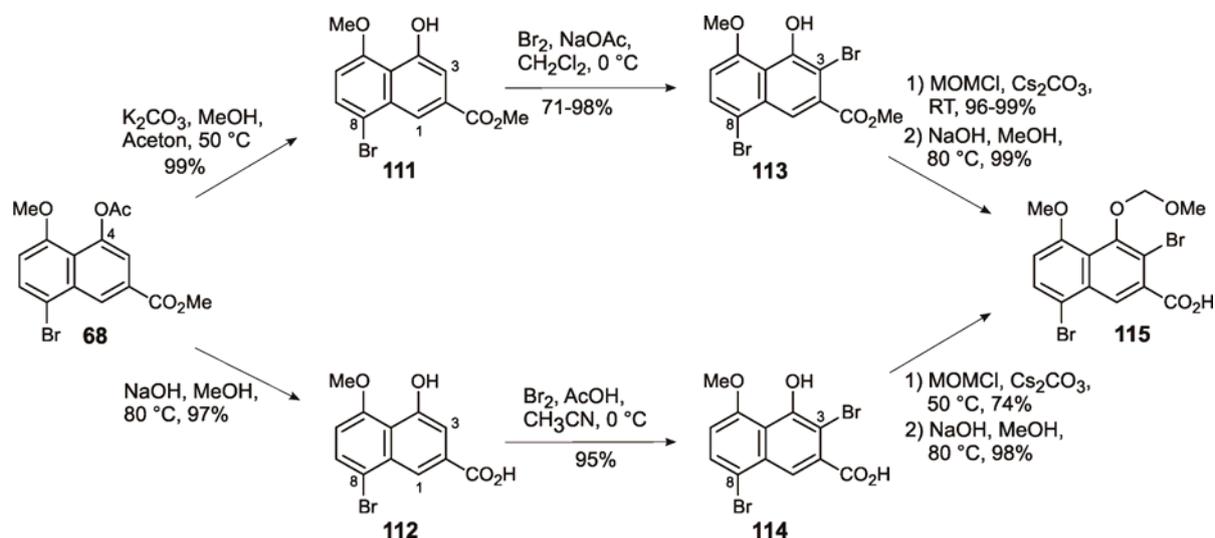
Schema 20. Synthese der DoM-Substrate **107** und **108**.

Der Einsatz von LTMP am Carbamat **108** resultierte lediglich in der vollständigen Reisolierung des Eduktes, während sich an der MOM-geschützten Carbonsäure **107** zwar bei verlängerten Reaktionszeiten die gewünschte Metallierung an C-3 ergab, jedoch mit unbefriedigenden Ausbeuten an deuteriertem Edukt **109** (siehe Schema 21). Der Einsatz verschiedener Alkyl-Lithium-Reagenzien (*n*BuLi, *s*BuLi und *t*BuLi) führte – sowohl bei der Verwendung von **107** als auch des doppelt *ortho*-dirigierenden Esters **106** – ausschließlich zur Bildung des Benzylalkohols **110** sowie – mit zunehmender Reaktivität des Reagenzes – zu Zersetzungsprodukten.



Schema 21. Ergebnisse der Metallierungen an der Carbonsäure **107** und am Ester **106**.

Da die Anwendung der DoM-Reaktion an verschiedenen Substraten unbefriedigende und schlecht reproduzierbare Ergebnisse erbrachte, wurde eine neue Strategie zur Synthese von **91** ausgearbeitet. R. Walter^[184] sowie die Arbeitsgruppe um Y. Gimbert^[185] beobachteten an ähnlichen Systemen eine effektive Abschirmung der (in der elektrophilen Substitution bevorzugten) 1-Position durch sterisch anspruchsvolle Gruppen an der *peri*-Position C-8, die zu einer regioselektiven Bromierung an C-3 führten. Die Eigenschaften einer solchen „Schutzgruppe“ an C-8 sollten für das hier vorgestellte System zusätzlich zu einem ausreichenden sterischen Anspruch auch eine leichte Einführung und (nach Ablauf der Reaktion) Abspaltung umfassen. Für eine elegante Lösung dieser Fragestellung bot sich das bereits in der Synthese des Schlüsselintermediates **68** (siehe Schema 11, Seite 40) verwendete Brom an C-8 an. Eine möglichst große Differenzierung der beiden *ortho*-Positionen an C-3 und C-6 sollte die Verwendung einer freien phenolischen Funktion an C-4 (bzw. des sogar noch reaktiveren Phenolat-Anions, welches *in-situ* durch Einsatz einer Base gebildet wird) erbringen. So wurde zunächst selektiv der Acetat-Ester an C-4 des Diesters **68** mit K₂CO₃ zum Monoester **111** oder unselektiv beide Estergruppen mit NaOH zur Carbonsäure **112**^[121] verseift (siehe Schema 22). Die Bromierung in der gewünschten 3-Position verlief vergleichsweise langsam (im Falle der Carbonsäure **112** musste die Reaktivität durch Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel gesteigert werden) und in perfekter Regioselektivität zu den 3,8-dibromierten Naphthalinen **113** und **114**. Nach Schützen der phenolischen Funktionen als MOM-Acetal und Verseifung der Estergruppen an C-2 wurde die 3,8-Dibromcarbonsäure **115** in vier Stufen (ausgehend von **68**) und einer Gesamtausbeute von 95% erhalten. Als ausgesprochen vorteilhaft erwies sich zudem, dass kein Chromatographieschritt von Nöten war, da sich alle Verbindungen kristallisieren ließen und **115** somit auch im Multigramm-Maßstab in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten wurde.

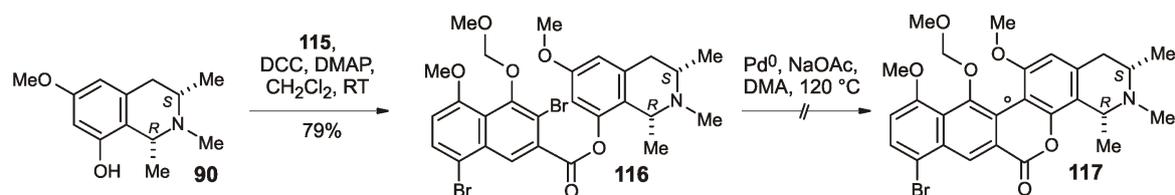


Schema 22. Bromierung an C-3 durch effektive Abschirmung der *peri*-Position: Chromatographie-freie Multigramm-Synthese von **115**.

Orientierende Versuche an **113** zur Hydrodehalogenierung des Broms an C-8 unter den von Gimbert *et al.* verwendeten Bedingungen^[185] (TFA und 2,4,6-Trimethoxybenzol)^[186] ergaben keinen Umsatz des Eduktes und Hydrierung mit H_2 und Pd/C führte zu Hydrode bromierung sowohl an C-8 als auch an C-3, ohne erkennbare Selektivität. Da aber aus der Totalsynthese von Knipholon bekannt war, dass ein solches weit entfernt von der Biaryl-Kupplungsposition situiertes zweites Bromatom keine nennenswerte Beeinträchtigung der Durchführung des 'Lacton-Konzeptes' bedeutet,^[187-189] wurde die Synthese mit dem dibromierten Produkt **115** fortgesetzt.

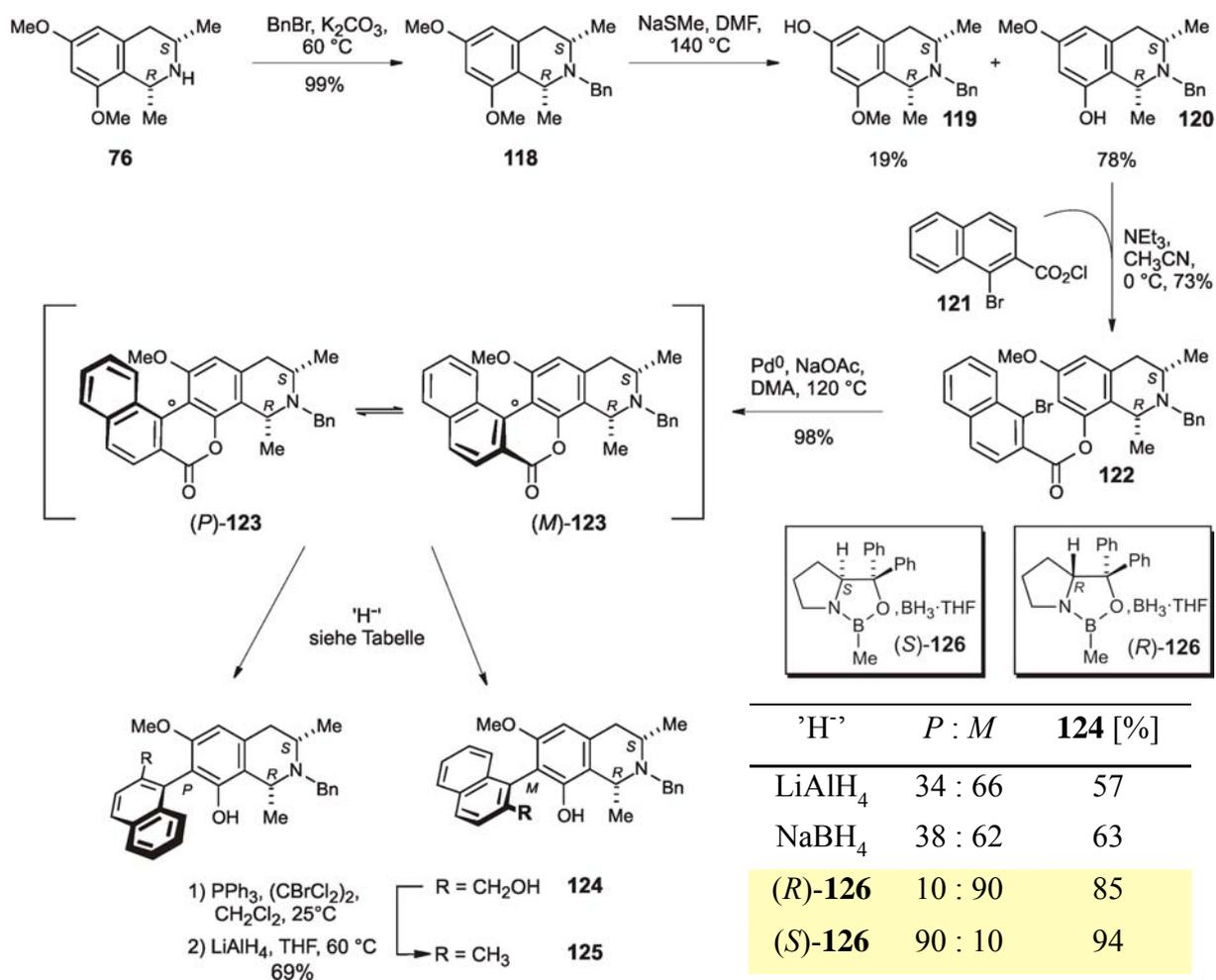
5.4 Erste Kupplungsreaktionen und Beweis der Kompatibilität des 'Lacton-Konzeptes' mit *cis*-konfigurierten Tetrahydroisochinolin

Die beiden zur Synthese von Ancistrotoctorin (**86**) benötigten und nun verfügbaren Hälften **90** und **115** wurden mittels DCC/DMAP^[190] zu **116** verestert (Schema 23). Die anschließende intramolekulare Heck-Reaktion lieferte jedoch auch bei der Verwendung verschiedener Katalysatoren-Systeme ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{OAc}_2)/\text{PPh}_3$) nicht den gewünschten Ringschluss zum Lacton **117**, sondern ergab gelb fluoreszente Zersetzungsprodukte, die nicht isolier- oder charakterisierbar waren (Aufreinigungsversuche an SiO_2 , Sephadex und Al_2O_3 oder präparative HPLC an RP₁₈-Material).



Schema 23. Erste Versuche zur intramolekularen Heck-Reaktion *en route* zu Ancistrotocterin.

Der Grund für den gescheiterten Lacton-Ringschluss wurde zunächst in der bekannten Instabilität *cis*-konfigurierter Tetrahydroisochinoline vermutet.^[54,111,191] Solche Systeme fanden erst ein einziges Mal Anwendung in der Totalsynthese von Naphthylisochinolininen mittels des 'Lacton-Konzepts'^[192] und daher sollte nun zunächst ein Modellsystem Erkenntnisse über die Kompatibilität solcher *cis*-konfigurierter Tetrahydroisochinoline mit den geplanten Bedingungen erbringen. Zur Verbesserung der chromatographischen Eigenschaften wurde eine Benzyl-Schutzgruppe am Stickstoff eingesetzt und nach regioselektiver *O*-Demethylierung mit NaSMe an **118**^[193] ergab die Umsetzung des 8-*O*-Demethylregioisomers **120** mit dem aus 1-Brom-naphthalin-2-carbonsäure^[194] leicht erhältlichen Säurechlorid **121** den Ester **122** in guten Ausbeuten (siehe Schema 24). Die nachfolgende Palladium-katalysierte Heck-Cyclisierung lieferte das stark fluoreszierende 7,1'-gekuppelte Modell-Lacton **123** in nahezu quantitativer Ausbeute. Ringöffnungs-Experimente am Lacton **123** unter Verwendung der achiralen Hydrid-Donoren LiAlH₄ und NaBH₄ ergaben die beiden erwarteten Atrop-Diastereomeren (*M*)- und (*P*)-**124**. Die beobachtete leichte Bevorzugung des chromatographisch schnelleren Isomers war auf die chirale Induktion der Stereozentren am Isochinolin zurückzuführen.



Schema 24. Synthese eines vereinfachten 4',5'-Dideoxynaphthylisochinolin **125** mit *cis*-konfigurierter Isochinolinhälfte, als Modellsystem.

Die Aufklärung der absoluten Konfigurationen der beiden Atrop-Diastereomere erfolgte durch Aufnahme von LC-CD-Spektren im „stopped-flow“-Modus^[195] (siehe Abb. 25) und Vergleich der erhaltenen Kurven mit den Spektren literaturbekannter 7,1'-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide. Die online bei 235 nm aufgenommenen CD-Spektren zeigten ein positives Signal für das schneller eluierende Isomer („Peak A“) und ein negatives Signal für das langsamer eluierende Isomer („Peak B“). In Übereinstimmung damit ergab die Aufnahme voller LC-CD-Spektren der einzelnen Isomere einen positiven ersten Cotton-Effekt für Peak A und einen negativen für Peak B. Ein Vergleich der so erhaltenen Spektren mit den für die ebenfalls 7,1'-gekuppelten Alkaloide Dioncophyllin A [(*P*)-**127**]^[196] und *ent*-Dioncophyllin A [(*M*)-**127**]^[197,198] berichteten Daten zeigte zwar nur mäßige Übereinstimmungen zwischen den Kurven von Peak A und (*M*)-**127**, jedoch sehr gute Übereinstimmungen zwischen den Spektren von Peak B und (*P*)-**127**, so dass dem schneller

eluiierenden Isomer eine (*M*)-Konfiguration an der Achse zugeordnet wurde, während das langsamere eluierende Isomer (*P*)-konfiguriert war.

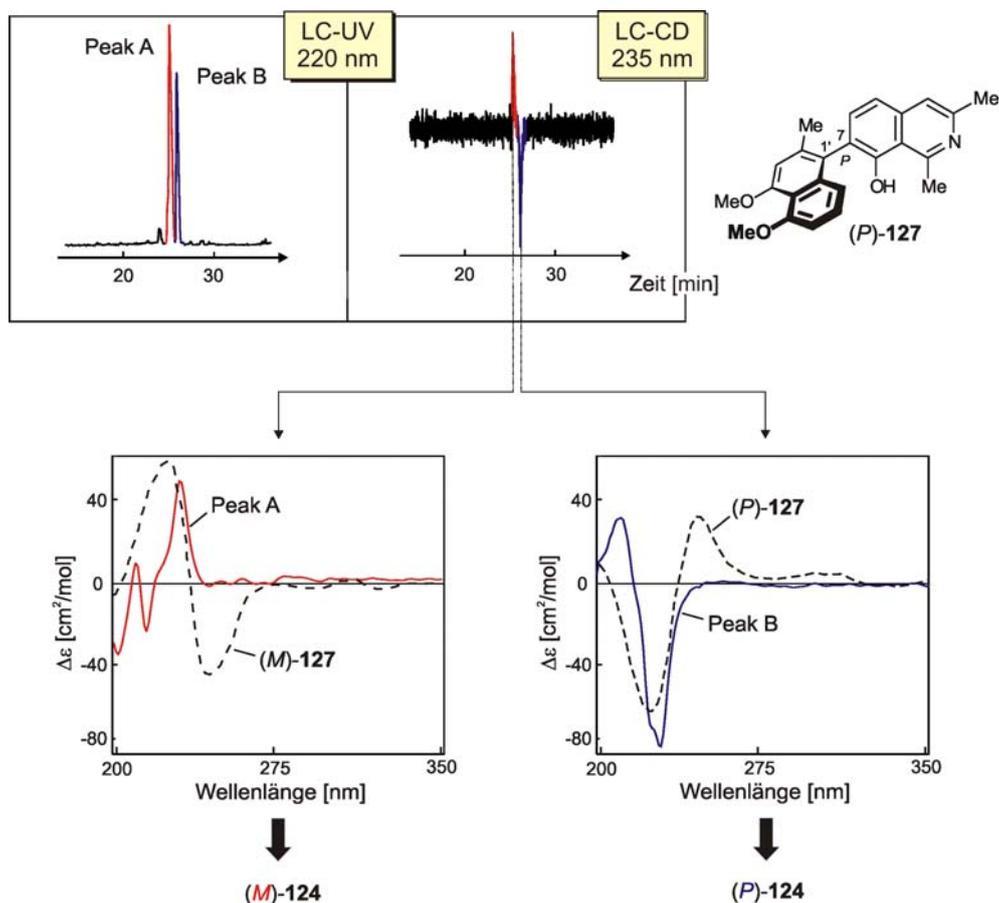


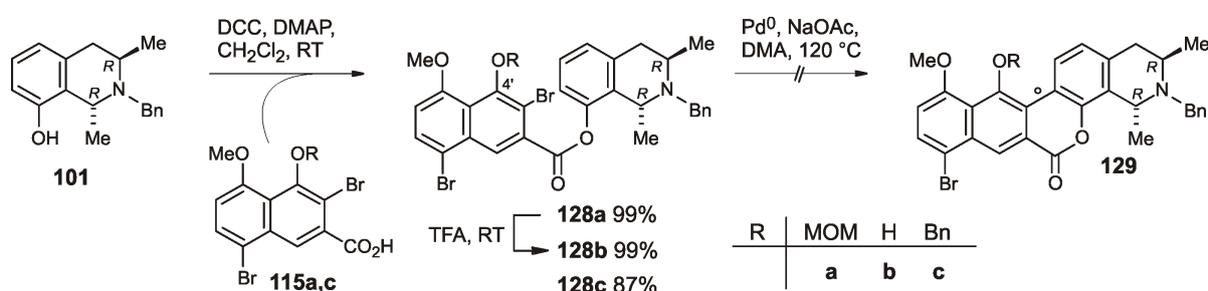
Abb. 25. Stereochemische Zuordnung der absoluten Konfigurationen der beiden Atrop-Enantiomere von **124** durch Aufnahme von LC-CD-Spektren und Vergleich der experimentell erhaltenen Daten mit den für (*M*)- und (*P*)-**127** in der Literatur berichteten.

Nach erfolgter Aufklärung der absoluten Konfigurationen von **124** wurde nun auch eine atropo-diastereo-divergente Öffnung des konfigurativ labilen Lactons **123** durchgeführt. Die Verwendung der beiden zueinander enantiomeren Oxazaborolidin-Boran-Systeme^[199] (*R*)-**126** und (*S*)-**126** verlief in hohen chemischen Ausbeuten und exzellenten Diastromerenüberschüssen (siehe Schema 24), belegte somit den Verlauf der Ringöffnung im Sinne einer dynamischen kinetischen Racematspaltung und erlaubte die Darstellung wahlweise des (*P*)- oder des (*M*)-konfigurierten Alkohols **124**. Abgeschlossen wurde die Synthese des Modellsystems mit der zweistufigen Reduktion der benzylichen Hydroxymethylgruppe mittels Hydroxy-Halogen-Austausch gefolgt von LiAlH₄-Reduktion. Keines der erhaltenen Produkte **118-125** zeigte Epimerisierung an C-1, so dass abschließend festgestellt wurde, dass

auch Naphthylisochinoline mit *cis*-konfigurierter Tetrahydroisochinolin-Hälfte in sehr guten chemischen und optischen Ausbeuten mit Hilfe des 'Lacton-Konzeptes' erhalten werden können.

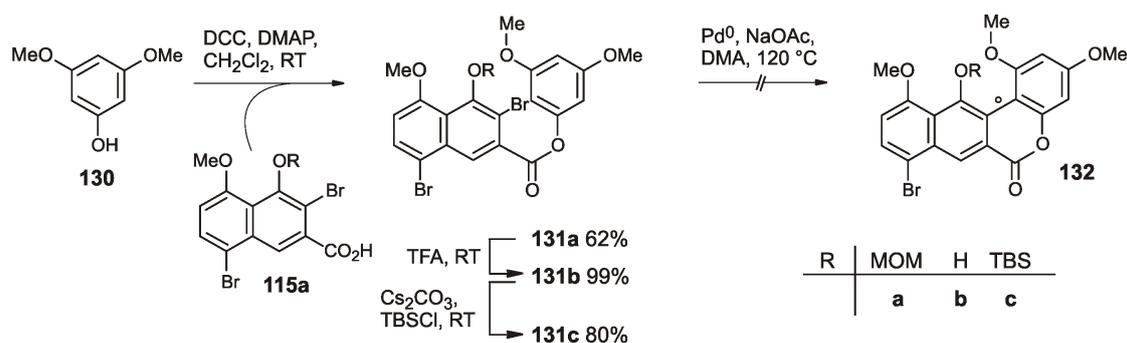
5.5 Variation der Kupplungsparameter und Anwendung eines Konzeptes 'inverser Halogenierung'

Nachdem die Ergebnisse aus Kapitel 5.4 gezeigt hatten, dass die *cis*-konfigurierte Isochinolin-Hälfte nicht mit dem Lacton-Ringschluss interferiert, kamen als weitere Fehlerquellen die hohe sterische Hinderung an der aufzubauenden Biarylachse (mit vier *ortho*-Substituenten), eine C-H-Aktivierung an der Schutzgruppe an C-4'^[200-202] sowie das zusätzliche Brom-Atom an C-8' in Frage. Weitere Erkenntnisse erhoffte man sich daher aus der Synthese des Lactons **129** auf dem Weg zu Dioncophyllin E (**87**). So stellte man ausgehend von den Naphthalincarbonsäuren **115a** und **115c** (das Benzyl-geschützte **115c** wurde analog zu **115a** aus **114** in zwei Stufen dargestellt, vergleiche Schema 22, S. 61) drei Ester **128a-c** mit Variation des Restes an C-4' in sehr guten Ausbeuten dar (Schema 25). Die Anwendung der Bedingungen der Palladium-katalysierten Heck-Reaktion auf diese Ester verlief jedoch erneut lediglich unter Bildung von Zersetzungsprodukten.



Schema 25. Erste Versuche zur Synthese von Dioncophyllin E nach dem 'Lacton-Konzept': Variation des Restes an C-4'.

Für eine systematische, breiter angelegte Untersuchung unter Variation der Reaktionsparameter (Lösungsmittel, Katalysator und Base) wurde in einem Modellsystem die synthetisch aufwendig darzustellende Isochinolinhälfte **101** (siehe Schema 17, Kapitel 5.2) durch das aus ähnlichen Lactonringschlüssen^[188,194,203] gut bekannte 3,5-Dimethoxyphenol (**130**) ersetzt (siehe Schema 26). Drei Ester **131a-c** mit Variation der Reste an C-4' wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt. Erneut war jedoch das Ergebnis sämtlicher Versuche des Ringschluss zum Lacton **132** entweder keine Reaktion oder Zersetzung.

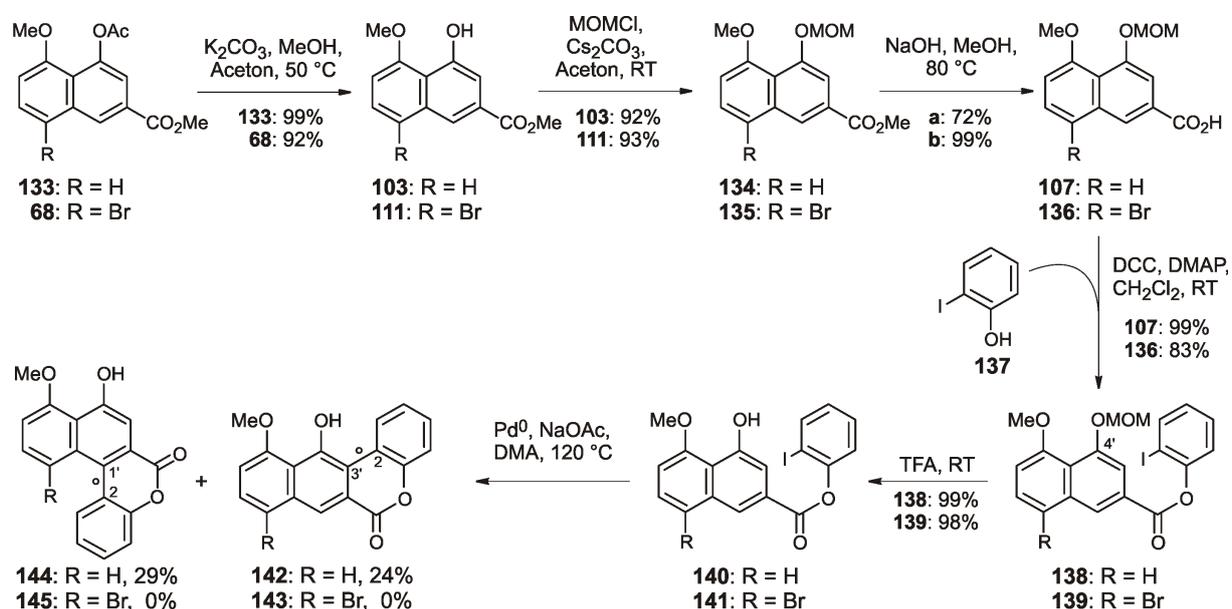


131	Lösungsmittel	Base	Katalysator	T [°C]	Reisoliertes 131	Zersetzung
a	DMA	NaOAc	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	80 °C	+	—
a	DMA	NaOAc	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	120 °C	—	+
a	MeCN	NaOAc	Pd(PPh ₃) ₄	100 °C	—	+
a	DMF	NaOAc	Pd(PPh ₃) ₄	100 °C	—	+
a	DMF	NaOAc	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	100 °C	—	+
a	DMA	NaOPiv	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	100 °C	—	+
a	DMF	NaOPiv	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	100 °C	—	+
a	DMF	NaOPiv	Pd(PPh ₃) ₄	100 °C	—	+
a	DMF	NaOPiv	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃	100 °C	—	+
b	DMA	NaOAc	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	120 °C	—	+
c	DMA	NaOAc	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	120 °C	—	+

Schema 26. Systematische Variation verschiedener Reaktionsparameter anhand des Modellsystems **131a-c**.

Somit waren nicht die sterische Hinderung an der aufzubauenden Biarylachse oder eine konkurrierende C-H-Aktivierung, sondern das zusätzliche Bromatom in der *peri*-Position Ursache für das Scheitern der Heck-Reaktion. Da *bis dato* Versuche zur selektiven Hydrodebromierung gescheitert waren, erhoffte man sich von einem Konzept mit 'inverser Halogenierung',^[204] wie schon zuvor von K. Suzuki in der Synthese der Benanomicin-Pradimicin-Antibiotika^[205-207] erfolgreich angewendet, neue Impulse. So wurde zunächst die gegenüber **115** vollständig hydrodebromierte Naphthalincarbonsäure **107** in Analogie zur in Schema 22, Kapitel 5.3 gezeigten Reaktionssequenz in sehr guten Ausbeuten dargestellt (siehe Schema 27). Nach Veresterung mit *ortho*-Iodphenol (**137**) entfernte man die MOM-Schutzgruppe an C-4' durch Behandlung mit TFA. Die Durchführung des Lacton-Ringschlusses erfolgte somit – in Analogie zur Synthese der Benanomicin-Pradimicin-Antibiotika – mit freier phenolischer Funktion an C-4' und ergab in mäßiger Ausbeute die

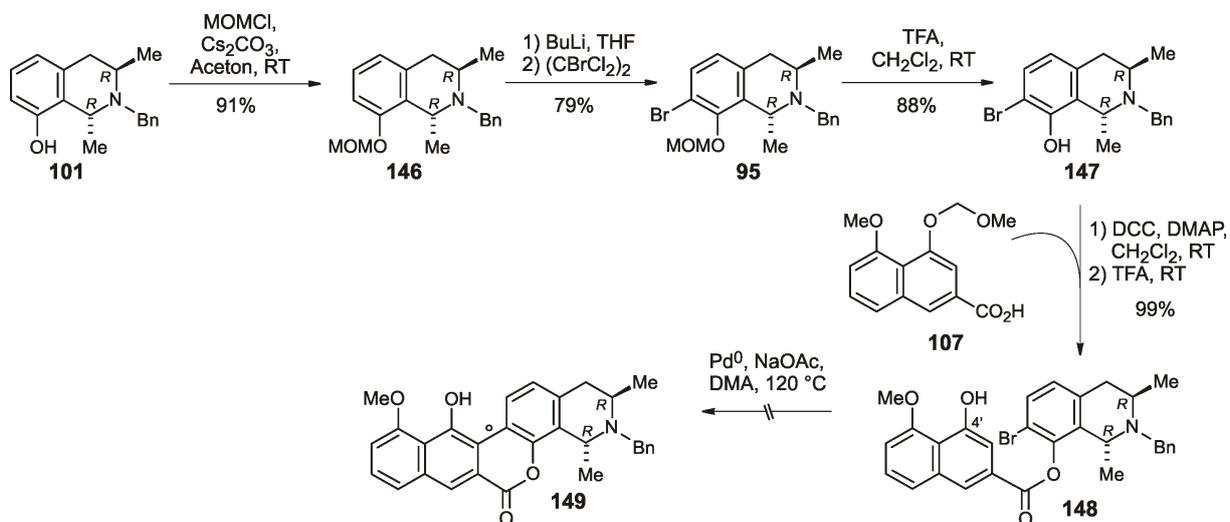
beiden erwarteten regioisomeren Lactone **142** und **144**. Nach Trennung durch Säulenchromatographie wurden die Strukturen von **142** und **144** mittels 2D-NMR-Experimenten eindeutig zugeordnet. Aufbauend auf diese erste erfolgreiche Synthese eines solchen 3'-gekuppelten Modell-Lactons wurde die Reaktionssequenz erneut durchgeführt – jedoch mit einem zusätzlichen Bromatom an C-8. Daraus erhoffte man sich nicht nur den Einfluss dieses Substituenten auf die Kupplungsreaktion zu klären, sondern auch einen dirigierenden Einfluss durch sterische Blockierung der 1'-Position im Verlaufe des Ringschlusses zu erreichen. Die Anwendung der Bedingungen des intramolekularen Heck-Ringschlusses an **141** (dargestellt ausgehend von **68** in fünf Stufen und 68% Gesamtausbeute) resultierte jedoch erneut in Zersetzungsprodukten.



Schema 27. Anwendung eines Konzeptes 'inverser Halogenierung' zur Darstellung des 3'-gekuppelten Lactons **142**.

Die Anwendung des so erarbeiteten inversen Halogenierungs-Konzeptes auf die Synthese von Dioncophyllin E erforderte eine regioselektive Bromierung an C-7 des Isochinolins. Dies war bereits im Zuge der Totalsynthese von Dioncophyllin B etabliert worden^[109,110] und lieferte **95** mit Hilfe einer DoM-Reaktion am MOM-geschützten **146** in sehr guten Ausbeuten (Schema 28). Nach Entschützen der phenolischen Funktion durch Behandlung mit TFA, Verestern mit **107** und erneuter Abspaltung einer MOM-Schutzgruppe (dieses Mal an C-4' des Naphthalins) ergab der Versuch des Ringschlusses an **148** erneut nur Zersetzungsprodukte. Da die konkurrierende Lacton-Bildung an C-1' große Ausbeuteverluste erwarten

ließ, wurde dieser Syntheseweg nicht weiterverfolgt, sondern zugunsten der in Kapitel 5.6 beschriebenen Entwicklung einer selektiven Hydrodebromierung an C-8 aufgegeben.

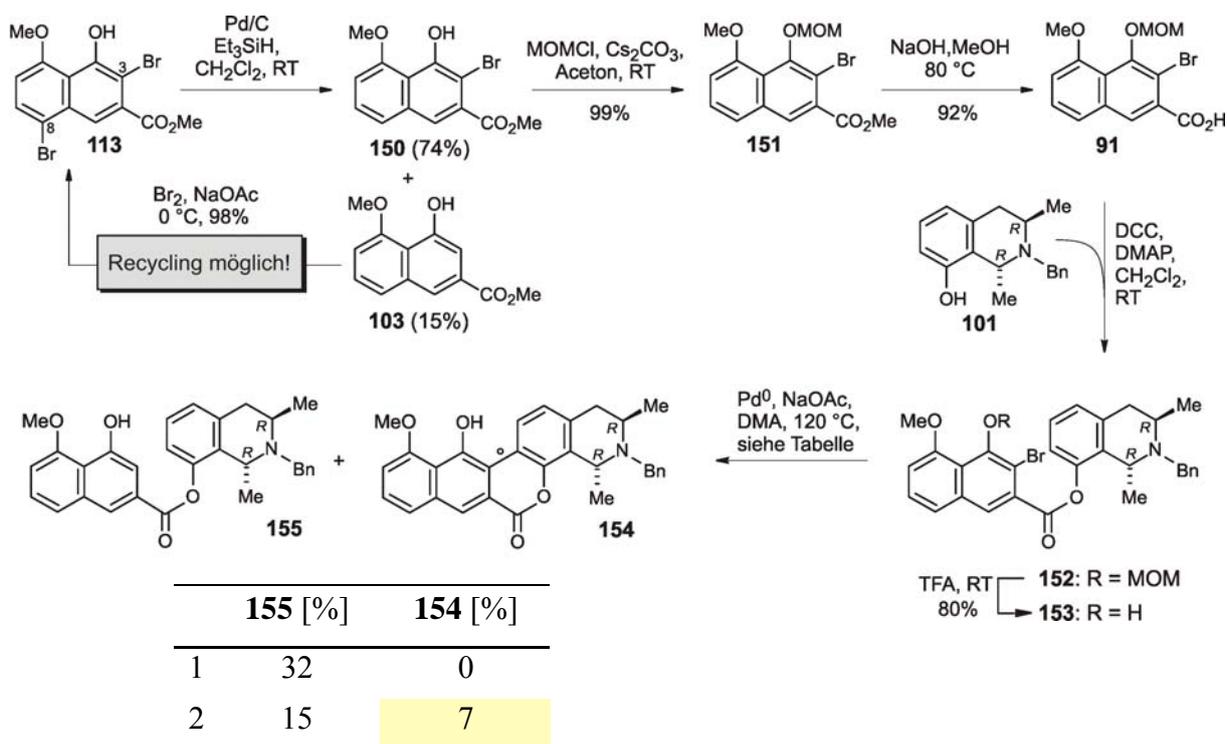


Schema 28. Anwendung des Konzeptes einer 'inversen Halogenierung' auf die Totalsynthese von Dioncophyllin E: Scheitern der intramolekularen Heck-Reaktion an **148**.

5.6 Selektive Hydrodebromierung an C-8 und Lacton-Ringschluss

Der störende Effekt des Bromsubstituenten an C-8 in den Kupplungsreaktionen (siehe Kapitel 5.4 und 5.5) machte eine Untersuchung der Hydrodehalogenierungs-Bedingungen lohnend. Von einem mechanistischen Standpunkt aus wird die oxidative Insertion des Pd(0) in die Kohlenstoff-Brom-Bindung als nucleophiler Angriff des Metalls auf das Arylhalogenid-Elektrophil betrachtet.^[208] Folglich sollte eine Reaktion bevorzugt am Bromsubstituent des zwar sterisch höher gehinderten, aber elektronenärmeren östlichen Rings des Naphthalins erfolgen. Die Verwendung einer freien phenolischen Funktion an C-4 mit stark elektronenschiebendem Effekt jedoch sollte zu einer Verringerung der Elektrophilie an C-3 und somit zu einer bevorzugten Bildung des an C-8 hydrodehalogenierten Produktes führen. Nachdem Versuche mit elementarem Wasserstoff keine nennenswerte Bevorzugung eines der beiden Bromsubstituenten ergab, erzielte eine vorsichtige Hydrierung unter Verwendung von NH₄⁺HCOO⁻ ein Produktverhältnis **150:103** von immerhin 65:26. Der Einsatz von Et₃SiH als Hydrid-Transfer-Reagenz erlaubte eine Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur in CH₂Cl₂ und eine Steigerung der Ausbeute des an C-3 bromierten **150** auf 74% (Schema 29). Die Effizienz dieses Syntheseschrittes wurde zusätzlich erhöht durch Recycling des doppelt

debromierten **103** mittels zweifacher Bromierung in nahezu quantitativer Ausbeute. Die weitere Umsetzung von **150** zum monobromierten Ester **153** erfolgte analog zu den in Kapitel 5.4 und 5.5 beschriebenen Reaktionsschritten in sehr guten Ausbeuten. Nachdem ein erster Versuch des Biaryl-Lactonschlusses lediglich das hydrodebromierte **155** in 32% Ausbeute ergab, wurde bei Wiederholung der Reaktion neben **155** auch das Ziellacton **154** in einer – allerdings sehr geringen – Ausbeute von 7% isoliert.



Schema 29. Hydrodehalogenierung an C-3 und erfolgreicher Lacton-Ringschluss zu **154**.

Mit der Etablierung eines effizienten Synthesezugangs zum Naphthalin **91** mit Funktionalisierung an C-3 und dem ersten erfolgreichen Ringschluss eines 7,3'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Lactons ist nun der Weg zur atropselektiven Synthese von Dioncophyllin E (**87**) und Ancistrotoectorin (**86**) geebnet. Aufgrund der geringen erhaltenen Quantitäten an **154** konnte die Synthese von **87** im Rahmen dieser Arbeit leider nicht vollendet werden. Nach Optimierung der Ausbeuten der Heck-Reaktion sollten jedoch die letzten drei Stufen der Totalsynthese analog zu früheren Beispielen^[43,65,105-110] ohne größere Schwierigkeiten durchführbar sein. Dies sowie die Ausweitung des 'Lacton-Konzeptes' auf die Synthese des 5,3'-gekuppelte Ancistrotanzanin A^[100] soll in zukünftigen Arbeiten von T. Büttner^[209] erfolgen.

6 Synthese eines ersten intrinsisch axial-chiralen Bisporphyrins

6.1 Kenntnisstand zu axial-chiralen Bisporphyrinen

Die Verknüpfung zweier oder mehrerer Porphyrine zu Bisporphyrinen oder Multiporphyrin-Arrays ist ein hochaktuelles Forschungsthema,^[210] vor allem aufgrund der speziellen elektronischen^[211-213] und spektroskopischen^[214-216] Eigenschaften solcher Di- und Oligomeren, basierend auf Porphyrin-Porphyrin-Wechselwirkungen. Die Entwicklung neuer Materialien mit verbesserten optischen und elektronischen Eigenschaften erhofft man sich insbesondere durch Nachahmung des Lichtsammel-Komplexes^[217-219] und des sogenannten „special pair“ (das berühmteste Beispiel hierfür sind wohl die zwei Chlorophyll-Derivate im aktiven Zentrum des photosynthetisch aktiven Bakteriums *Rhodospseudomonas Viridis*^[220]) in der Photosynthese durch Porphyrine.^[221,222]

Während die Verknüpfung zweier Porphyrine über chirale Brücken (darunter auch Vertreter mit axial-chiralem Binaphthyl-Rückgrat^[223-226]) gut bekannt ist, sind bislang nur wenige Beispiele dimerer Porphyrine mit einer direkten Porphyrin-Porphyrin-Achse beschrieben. Von den bekannten Vertretern mit *meso,meso*-,^[227-232] *meso,β*-^[233,234] oder *β,β*-Verknüpfung^[213,235-237] erwies sich die Mehrzahl als achiral (aufgrund einer innermolekularen Spiegelebene) oder war stereochemisch nicht untersucht.^[238] Lediglich zwei axial-chirale Bisporphyrine waren aus den Arbeiten von Osuka *et al.* bekannt, deren Stereochemie durch Trennung der Enantiomere mittels HPLC an chiraler Phase und offline-CD-Spektren untersucht wurden.^[239,231] Die Axialchiralität dieser *meso,meso*-verbundenen Bisporphyrine **156** resultierte jedoch nicht aus dem Bisporphyrin-Grundkörper, sondern lediglich aus dem Vorliegen eines unsymmetrischen Substitutionsmusters der weit von der Biarylachse entfernt situierten *meso*-Substituenten (siehe Abb. 26). Eine Verknüpfung zweier (sogar identischer!) Porphyrinhälften über eine *β,β*-Biarylachse hingegen könnte zu einem intrinsisch axial-chiralen 'Super-Biaryl' **157** mit einer riesigen, stereochemisch stark differenzierten chiralen Kavität führen. Weiterhin würde eine solche Synthese einen variablen Zugang zu einer Vielfalt ähnlicher Bisporphyrine mit veränderbarem Substitutionsmuster und/oder unterschiedlichen Zentralmetallen ermöglichen.

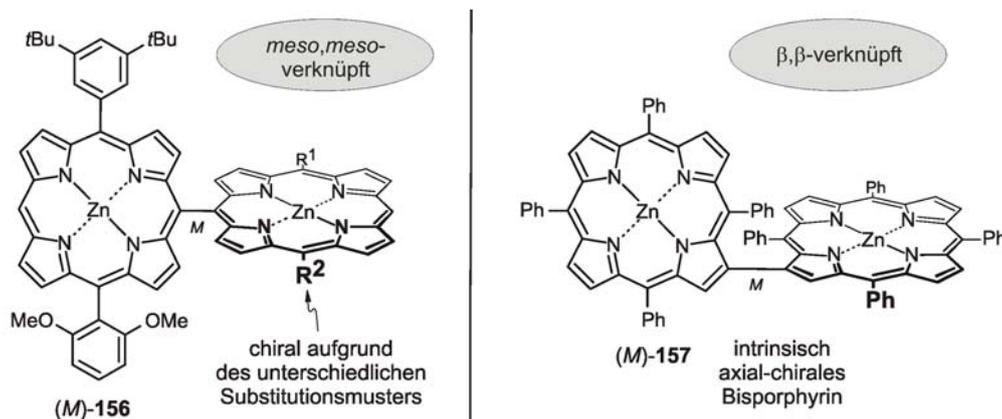


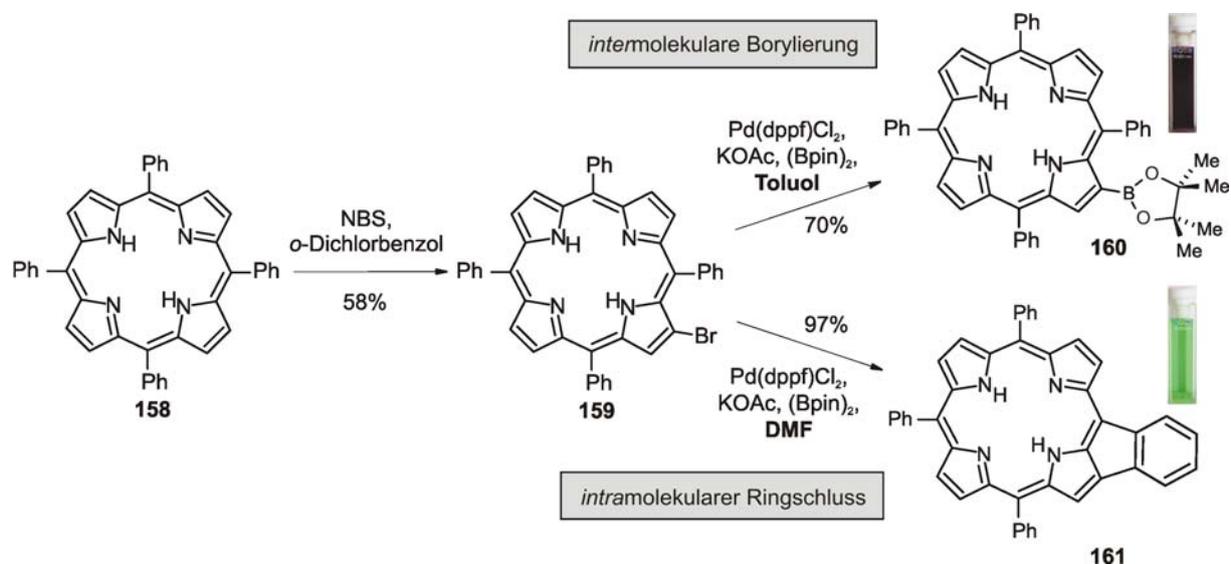
Abb. 26. Grundlagen der Chiralität des ersten, als axial-chiral erkannten *meso,meso*-verknüpften Bisporphyrins **156** (links) sowie des in dieser Arbeit dargestellten β,β -verknüpften intrinsisch chiralen Octaphenylbisporphyrins **157**.

6.2 Darstellung des Octaphenylbisporphyrins, seine Enantiomer-Analytik und Zuordnung der absoluten Konfigurationen

Von entscheidender Wichtigkeit für den Syntheseweg hin zu einem ersten intrinsisch axial-chiralem Bisporphyrin **157** war nicht nur eine selektive Darstellung, sondern insbesondere auch die Möglichkeit, einen variablen Zugang zu weiteren Bisporphyrinen mit Variation der *meso*-Substituenten und/oder der Zentralmetalle zu schaffen. Aufgrund der breiten Anwendbarkeit und hohen Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen^[116,117] bot es sich daher an, im Schlüsselschritt der Synthese eine Suzuki-Kreuzkupplung zu verwenden und beide Hälften ausgehend von einer gemeinsamen Vorstufe, Tetraphenylporphyrin (TPP, **158**), divergent-konvergent aufzubauen (Schema 30).

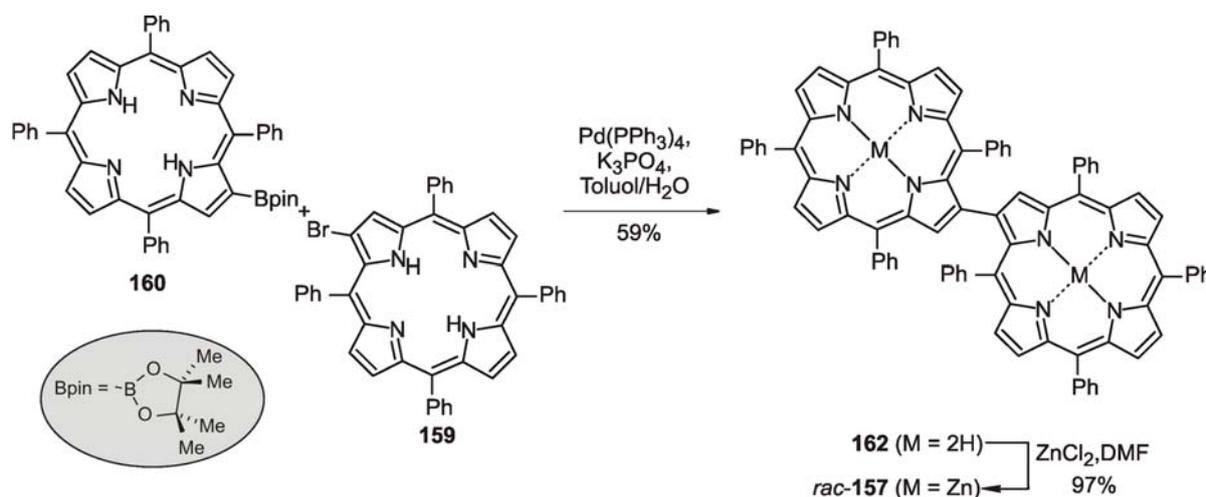
Die Kombination zweier literaturbeschriebener Verfahren^[240,241] ergab für die Bromierung von **158** mit *N*-Bromsuccinimid nach Optimierung der Reaktionszeiten eine Ausbeute an β -monobromiertem **159**^[242] von 59%. Da hierbei neben dem gewünschten Produkt **159** auch in zunehmendem Maße die Bildung mehrfach bromierter Derivate beobachtet wurde, erfolgte der Abbruch der Reaktion noch vor vollständigem Umsatz des TPP (engmaschige Überwachung des Reaktionsfortlaufs durch DC-, HPLC- und UV-Kontrolle). Die zur anschließenden Darstellung des Boronsäureesters **160** verwendeten Standardbedingungen,^[134,135] die auch zur Synthese des ersten β,β -verknüpften Bisporphyrins eingesetzt worden waren,^[235] führten überraschenderweise zur Bildung eines intensiv grünen Feststoffes mit deutlich verbreiterter, bathochrom verschobener Soret-Bande. Mittels

NOESY-, HMQC- und HMBC-Experimenten wurde die Verbindung als das Fünfring-annellierte Produkt **161** identifiziert (siehe Schema 30). Lediglich ein Beispiel für eine solche intramolekulare Heck-Cyclisierung unter C-H-Aktivierung an *ortho*-iodierten *meso*-Phenyl-Porphyrinen war *bis dato* bekannt,^[243] jedoch mit deutlich schlechteren Ausbeuten.^[244] Etwa zeitgleich zu den hier vorgestellten Arbeiten beschrieb die Arbeitsgruppe um Chen eine entsprechende, Zink-vermittelte, radikalisch ablaufende Cyclisierung,^[245] die später auch unter Verwendung von Palladium synthetisch breit nutzbar gemacht wurde.^[246] Die Bevorzugung der C-H-Aktivierung gegenüber der erwünschten Transmetallierung im dipolaraprotischen Lösungsmittel DMF wurde durch Verwendung des unpolaren Solvens Toluol praktisch vollständig unterdrückt und der Boronsäureester **160** in 70proz. Ausbeute erhalten.^[247]



Schema 30. Solvens-abhängiger Reaktionsablauf: *intermolekulare* Transmetallierung zu **160** bei Verwendung des unpolaren Solvens Toluol vs. *intramolekulare* 5-Ring-Annellierung zu **161** im dipolar-aprotischen Lösungsmittel DMF.

Trotz des hohen sterischen Anspruches an der aufzubauenden Bisporphyrin-Biarylachse gelang die anschließende Suzuki-Kreuzkupplung von **159** mit **160** bei Verwendung von K₃PO₄ als Base und Toluol als Lösungsmittel (zur Unterdrückung der unerwünschten Heck-Reaktion) in guten Ausbeuten (siehe Schema 31).



Schema 31. Suzuki-Kreuzkupplung von **159** und **160** zum Bisporphyrin **162** und Metallierung zu **157**.

Wie erwartet^[215] führte die Interaktion der beiden Porphyrin-Hälften zu einer Aufhebung der Entartung der erlaubten B-Übergänge, so dass im UV-Spektrum des Dimers **162** die Soret-Bande ein „*exiton splitting*“^[248] bei gleichzeitiger Verbreiterung aufwies (siehe Abb. 27).

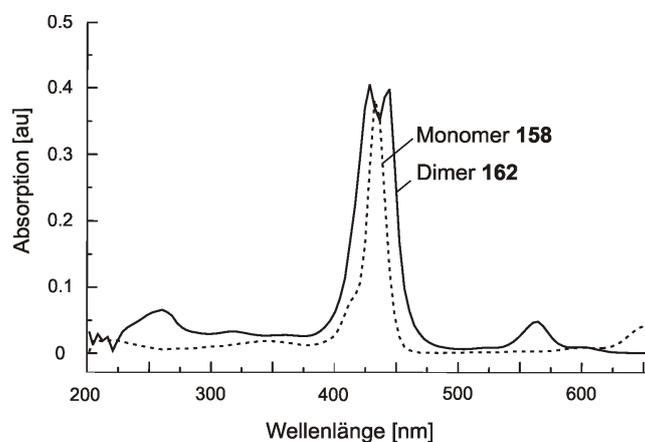


Abb. 27. Vergleich des UV-Spektrums des Porphyrin-Dimers **162** mit dem des zugehörigen Monomers TPP (**158**).

Im $^1\text{H-NMR}$ wies das Porphyrin-Dimer **162** aufgrund seiner C_2 -Symmetrie lediglich einen Signalsatz auf, jedoch unterschieden sich die *meso*-Phenyl-Reste zum Teil drastisch bezüglich der chemischen Verschiebungen ihrer Protonen. Abhängig von der räumlichen Nähe der Substituenten zum jeweiligen Porphyrin-Ringsystem erfuhren diese nicht nur einen zunehmenden Hochfeld-Verschiebung aufgrund des Ringstromeffekts des Heterocyclus, sondern auch eine Erhöhung der Rotationsbarriere um die Phenyl-Porphyrin-Achse. Der dem

zweiten Porphyrin am nächsten gelegene Phenyl-Ring an C-5 zeigte daher die signifikantesten Effekte, die neben einer starken Hochfeld-Verschiebung der Signale auch zu einer Aufspaltung der jeweiligen *ortho*- (7.29 und 6.58 ppm im Vergleich zu 8.22 ppm im TPP) und *meta*-Protonen (6.22 und 3.87 ppm im Vergleich zu 7.77 ppm im TPP) in vier distinguierte Signale führte (siehe Abb. 28), was eine gehinderte Rotation im Rahmen der NMR-Zeitskala bedeutete. Bei Steigerung der Temperatur in Hochtemperatur-NMR-Experimenten sah man deutlich die Verbreiterung und gegenseitige Annäherung der jeweiligen Protonen-Signale. Die Anwendung der Eyring-Gleichung erlaubte eine Abschätzung der Rotationsbarriere um diese Phenyl-Porphyrin-Achse zu $>74 \text{ kJ mol}^{-1}$, was in etwa mit dem von M. Reichert berechneten Wert von 86 kJ mol^{-1} übereinstimmte.^[249]

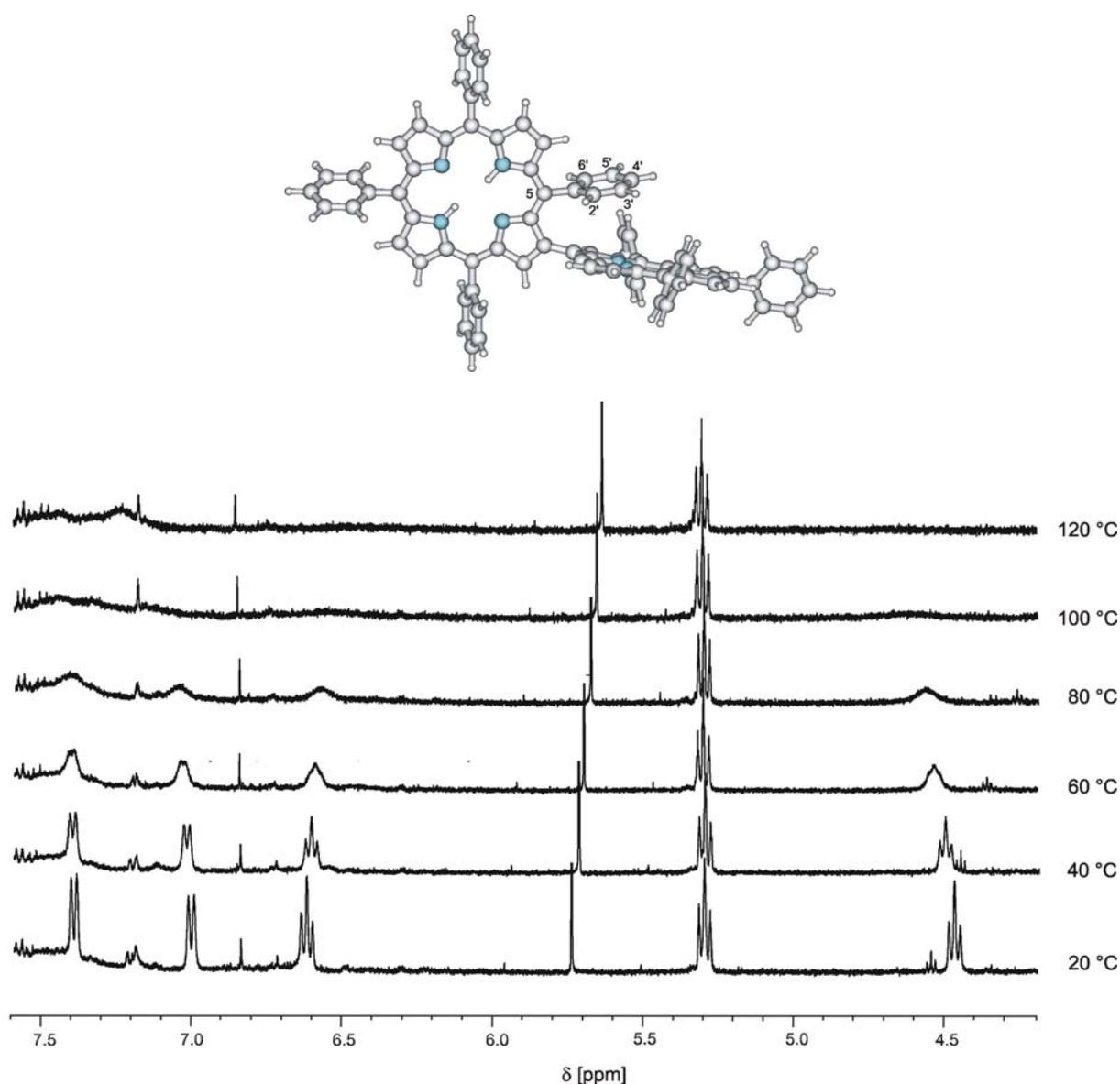


Abb. 28. Berechnete Minimumstruktur des Dimers **162** (oben) sowie Hochtemperatur-NMR-Messungen zur Abschätzung der Rotationsbarriere um die Phenyl-Porphyrin-Achse (unten).

Das neue Bisporphyrin **162** konnte jedoch trotz ausgiebiger Versuche von T. A. M. Gulder auch an verschiedenen chiralen HPLC-Phasen nicht in seine beiden Atrop-Enantiomere aufgetrennt werden. Nach Überführung in den Bis-Zink-Komplex **157** (siehe Schema 3) hingegen gelang die Separation problemlos.^[250] Eine erste Abschätzung der Werte der Rotationsbarrieren sowohl für das metallfreie als auch für das metallierte Bisporphyrin ergab sich anhand von quantenchemischen (AM1^[251]) Berechnungen (M. Reichert). Die daraus erhaltenen Werte (110 kJ mol^{-1} für **162** sowie 115 kJ mol^{-1} für **157**) deuteten darauf hin, dass die Insertion des Zentralmetalls zwar wie erwartet^[252,253] zu einer Versteifung des Bisporphyrins führte, jedoch erklärt der relativ geringe Unterschied der beiden Werte das Scheitern der Trennung des metallfreien **162** nicht vollständig. Plausibel scheint allerdings, dass die Metallatome die Wechselwirkungen mit dem chiralen Säulenmaterial drastisch verbessern und somit die Separation erleichtern, jedoch steht eine endgültige Klärung des Sachverhalts noch aus.

Dass es sich bei den erhaltenen Stereoisomeren tatsächlich um Enantiomere handelte, zeigte der gegensätzliche Verlauf der online bei 450 nm aufgenommenen CD-Signale^[250] (siehe Abb. 29), mit einem positiven CD-Signal für das schneller eluierende Isomer („Peak A“) und einem negativen für das langsamer eluierende Isomer („Peak B“). Weiterhin bestätigt wurde dies durch die Aufnahme voller LC-CD-Spektren im „stopped-flow“-Modus, welche einen positiven ersten Cotton-Effekt für das schneller eluierende und einen negativen für das langsamere Enantiomer zeigten.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an der Biarylachse bot sich hier aufgrund der Symmetrie der Moleküle als erste Möglichkeit die „Exciton-Chirality“-Methode^[254] an. Aufgrund des positiven Couplets im CD-Spektrum des schneller eluierenden Enantiomers leitete man für Peak A eine (*P*)-Konfiguration an der chiralen Achse ab, während Peak B (mit negativem Couplet) den (*M*)-konfigurierten Antipoden beinhalten sollte. Eine Bestätigung dieser Zuordnung wurde durch die Simulation von CD-Spektren (durchgeführt von M. Reichert) für die oben gezeigten Minimumstruktur (Abb. 28) erhalten. Die zunächst eingesetzte semiempirische Methode unter Verwendung des OM2-Hamiltonian^[255] ergab zwar qualitativ gute Übereinstimmungen der quantenchemisch berechneten Spektren mit den experimentellen Daten (Abb. 29), jedoch war ein inakzeptabel großer UV-Shift von 220 nm

notwendig, um die systematisch überschätzten Anregungs-energien mit den tatsächlichen UV-Daten zur Deckung zu bringen.

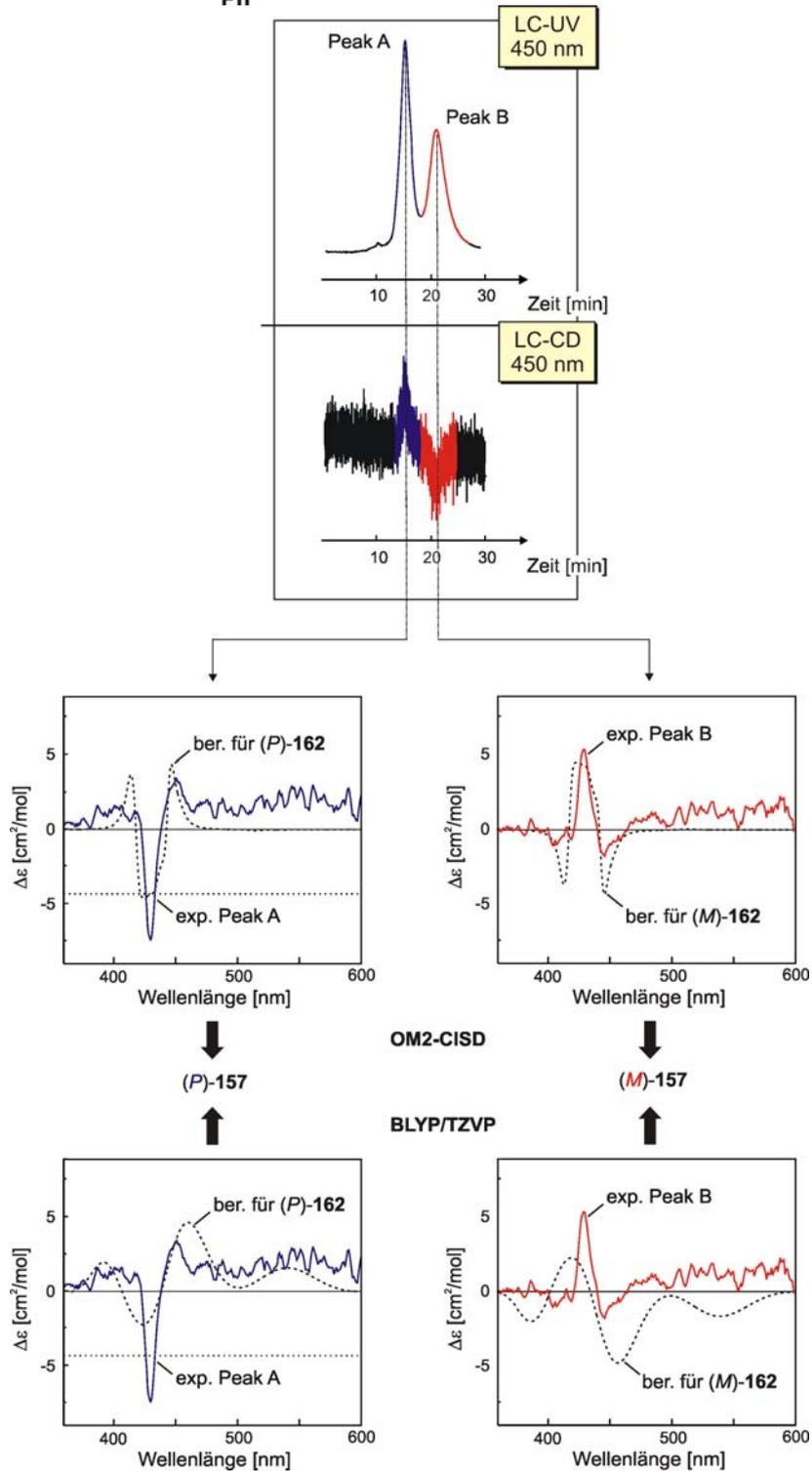
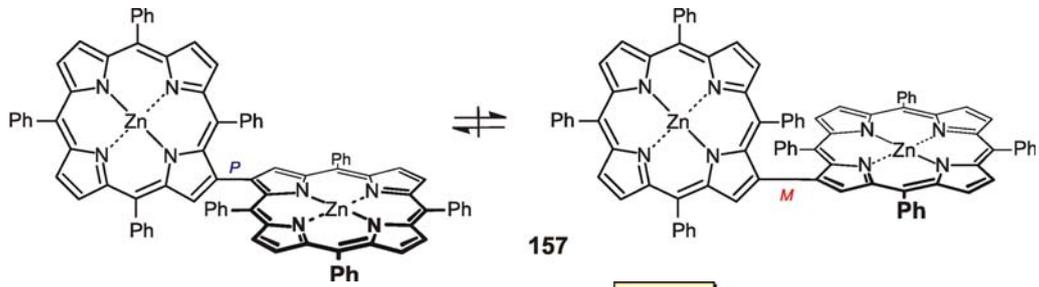


Abb. 29. Stereochemische Zuordnung der absoluten Konfigurationen der beiden Atrop-Enantiomere von **157** durch Aufnahme von LC-CD-Spektren und Vergleich der experimentell erhaltenen Daten mit den durch quantenchemische Rechnungen (OM2: unten, BLYP: oben) für **162** simulierten Kurven.

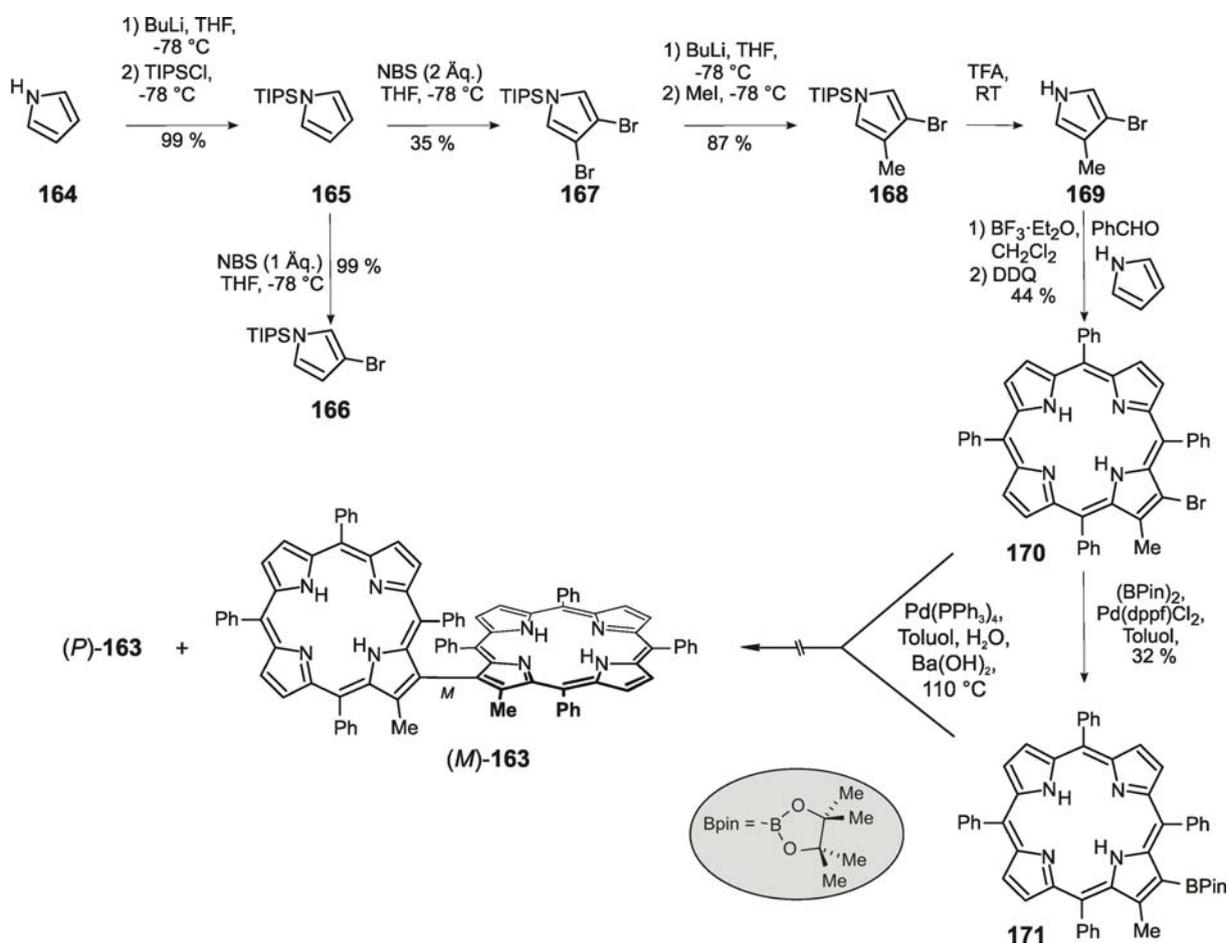
Daher wurden im Folgenden auch TD-DFT-Rechnungen (BLYP^[150,256]/TZVP^[257]) zur Anwendung gebracht, bei denen ebenfalls eine gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten Daten erzielt wurde und lediglich ein UV-Shift von 90 nm notwendig war. Unter Verwendung beider Methoden ergaben sich klare Übereinstimmungen der Spektren von (*P*)-**157** und Peak A sowie der Spektren von (*M*)-**157** und Peak B und somit wurden den beiden Atrop-Enantiomeren eindeutig ihre absoluten Konfigurationen zugeordnet.

Das in dieser Arbeit vorgestellte Konzept zur Synthese solcher intrinsisch axial-chiraler Octaarylporphyrine wurde von D. Götz^[258] und T. Gehrke^[259] auf weitere Vertreter dieser Klasse mit verschiedenen Aryl-Substituenten und unterschiedlichen Zentralmetallen ausgeweitet.^[260]

6.3 Versuch der Darstellung eines Octaphenylbisorphyrins mit zusätzlichen *ortho*-Substituenten an der Biarylachse

Im Zuge der vergeblichen Bemühungen, das metallfreie Bisorphyrin **162** in seine Atrop-Enantiomeren zu trennen und vor der erfolgreichen Separation des metallierten **157** wurde die Synthese eines sterisch deutlich höher gehinderten, entsprechenden 2,2'-Dimethyloctaphenylbisorphyrins **163** anvisiert. Da eine nachträgliche gezielte regio-selektive Funktionalisierung von **157** in der β -Position nicht durchführbar schien, sollte eine Totalsynthese, ausgehend von Pyrrol (**164**) das gewünschte Zielmolekül liefern (siehe Schema 32). Die Einführung einer TIPS-Schutzgruppe am Pyrrol-Stickstoff^[261] ermöglichte dank der sterischen Abschirmung der 2- und 5-Position eine Funktionalisierung durch doppelte Bromierung in 3- und 4-Position.^[262,263] Dabei erfolgte die erste Bromierung zu **166**^[264] in quantitativer Ausbeute, jedoch sank die Ausbeute der zweiten Bromierung (zu **167**) drastisch, vermutlich aufgrund des konkurrierenden sterischen Einflusses des Bromatoms an C-3; das parallel gebildete 2,3-dibromierte Regioisomer (Struktur nicht gezeigt) wurde jedoch durch Säulenchromatographie abgetrennt. Selektiver Halogen-Metall-Austausch eines Bromatoms und Abfangen des entstandenen Lithiumorganyls mit Methyljodid ergab das monomethylierte Derivat **168**^[262] in sehr guten Ausbeuten. Die Entschützung des Stickstoffs mit TFA erfolgte quantitativ. Das gebildete entschützte Pyrrol **169** jedoch erwies sich als sehr instabil

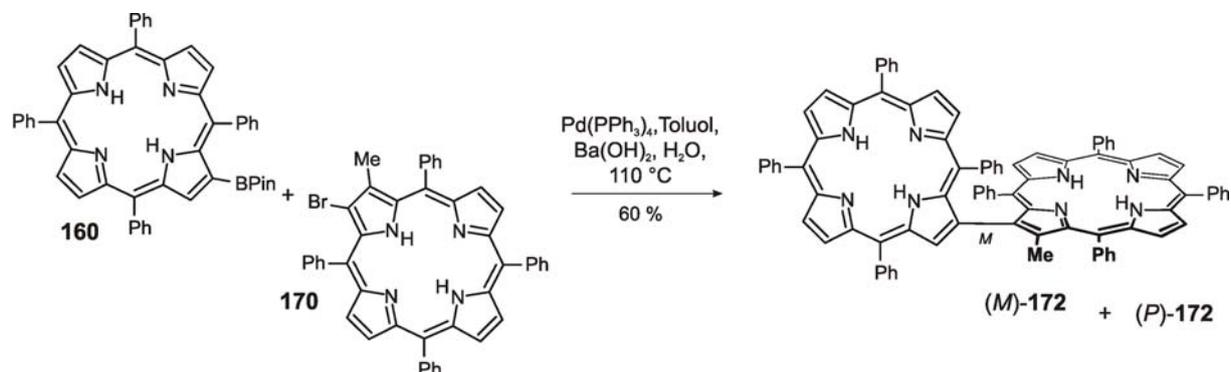
(Schwarzfärbung des erhaltenen Öls) und alle Versuche zur Aufreinigung und/oder Charakterisierung schlugen fehl. Nichtsdestotrotz erzielte eine *In-situ*-Umsetzung von **169** mit Pyrrol und Benzaldehyd (im Sinne einer Co-Cyclotetramerisierung unter Lindsey-Bedingungen)^[265,266] neben einem Überschuss an TPP das gewünschte, in β -Position disubstituierte, Porphyrin **170** in 44% Ausbeute. Bereits die nachfolgende Palladiumkatalysierte Borylierung erwies sich jedoch aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs am Porphyrin als stark benachteiligt gegenüber konkurrierend stattfindender Hydrodebromierung, daher wurde der Boronsäureester **171** nur in schlechter Ausbeute erhalten. Alle Versuche der nachfolgenden Suzuki-Kreuzkupplung von **171** mit **170** erbrachten keine Bildung des Zielmoleküls **163** (Kontrolle per LC-MS).



Schema 32. Versuch der Synthese eines sterisch hoch gehinderten, intrinsisch axial-chiralen C_2 -symmetrischen 2,2'-Dimethylbisporphyrins **163** durch Totalsynthese aus Pyrrol (**164**).

Die Verwendung des Boronsäureesters **160** (siehe Schema 30 und 31) hingegen ließ eine geringere sterische Hinderung und damit eine erfolgreiche Durchführung der Suzuki-

Kreuzkupplung mit **170** erwarten. Tatsächlich gelang es D. Götz auf diese Weise, ein C_1 -symmetrisches, axial-chirales Bisporphyrin **172** mit drei *ortho*-Substituenten an der Biarylachse zu erreichen (Schema 33).^[267]



Schema 33. Synthese eines C_1 -symmetrischen, axial-chiralen Bisporphyrins **172** mit drei *ortho*-Substituenten an der Biarylachse nach D. Götz.

Die Sensitivität der Suzuki-Kupplung gegenüber hoher sterischer Hinderung limitiert jedoch offensichtlich den synthetischen Zugang zu weiteren Bisporphyrinen mit vier *ortho*-Substituenten an der chiralen Achse. Eine viel versprechende (und zudem auch atropselektive!) Methode zur Darstellung ähnlicher, sterisch sehr hoch gehinderter Bisporphyrine – unter Verwendung des 'Lacton-Konzeptes' (vergleiche Kapitel 5) – wird daher derzeit von D. Götz im Rahmen seiner Dissertation entwickelt.^[267]

7 Zusammenfassung

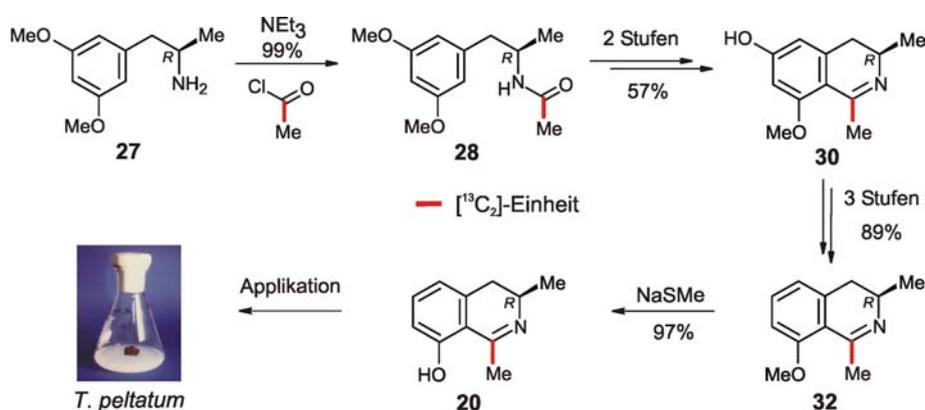
Pflanzen sind nach wie vor eines der größten Reservoirs an neuen Wirkstoffen und Leitstrukturen für potenzielle Arzneimittel. Daher sind die Isolierung und Strukturaufklärung von pflanzlichen Sekundärmetaboliten, deren totalsynthetische Darstellung und Derivatisierung sowie die Aufklärung der Biosynthesewege und der daran beteiligten Enzyme wichtige Pfeiler der Medizinischen und der Organischen Chemie.

Die Naphthylisochinolin-Alkaloide zeigen nicht nur ein breites Spektrum an anti-infektiven Wirkungen, sondern sind auch für die organische Synthesechemie aufgrund der strukturellen Besonderheit des Vorliegens einer (zumeist) rotationsgehinderten und damit axial-chiralen Biarylachse von großem Interesse. Darüber hinaus werden diese Tetrahydroisochinolin-Alkaloide biosynthetisch einzigartig nicht aus aromatischen Aminosäuren, sondern aus Acetat-Einheiten aufgebaut. Die phytochemische Analyse Alkaloid-produzierender Extrakte, die totalsynthetische Darstellung pharmakologisch aktiver Vertreter und die Aufklärung des exakten Ablaufs der Biosynthese dieser ungewöhnlichen Biaryl-Alkaloide waren somit Ziele der hier vorliegenden Dissertation.

Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Untersuchungen zur Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide^[52,59]

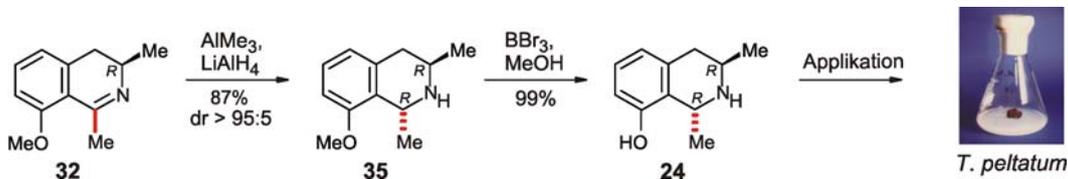
Detaillierte Einblicke in den Ablauf der Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide wurden durch Synthese geeigneter Vorläufer in ¹³C₂-markierter Form und anschließende Verfütterung an Kalluskulturen von *Triphyophyllum peltatum* gewonnen. So wurde zunächst in Zusammenarbeit mit J. Mutanyatta-Comar das monophenolische Dihydroisochinolin **20** in einer siebenstufigen Markierungssynthese in 49% Gesamtausbeute dargestellt und von T. Noll und A. Irmer an die Zellkulturen von *T. peltatum* appliziert.



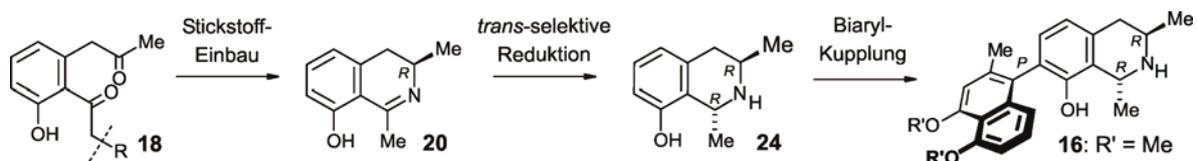
Nach Isolierung und struktureller Charakterisierung der Hauptmetabolite dieser Zellkulturen zeigten ^{13}C - und INADEQUATE-Spektren einen deutlichen Einbau (4%) des Präkursors **20** in die vollen Naphthylisochinolin-Alkaloide **16**, **33** und **34**. Zudem wurde das Tetrahydroisochinolin **24** in den Zellen durch eine effektive, *trans*-selektive Reduktion des Dihydroisochinolins **20** gebildet. Der reduzierte Markierungsgrad in **24** durch Verdünnung mit natürlichem, unmarkiertem Material bewies die Existenz von **24** in stationären Konzentrationen in den Zellen und somit stellte sich die Frage nach einer möglichen Involvierung dieses Tetrahydroisochinolins im Biosyntheseweg der Alkaloide.



Zur Klärung dieses Sachverhaltes wurde **24** ebenfalls in $^{13}\text{C}_2$ -markierter Form synthetisiert. Nach Applikation an die Zellkulturen (A. Imer) und Isolierung der Sekundärmetabolite wurde mit 8% Markierungsgrad ein gegenüber dem ersten Fütterungsexperiment erhöhter Einbau festgestellt, der die Bedeutung des Präkursors **24** für den Biosyntheseweg der Naphthylisochinoline unterstrich.

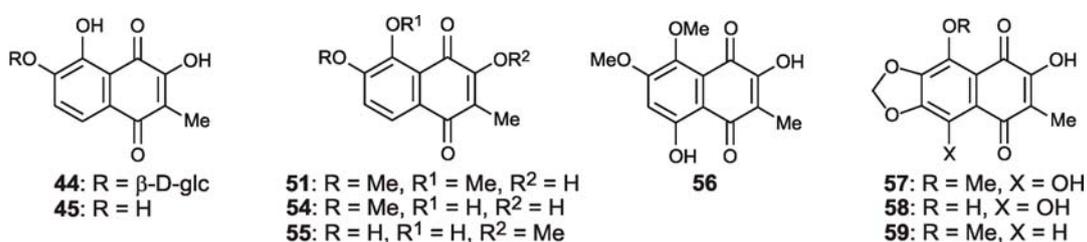


Die Ergebnisse der beiden Inkorporationsexperimente der Präkursoren **20** und **24** deuteten auf folgenden Ablauf der Biogenese des stickstoffhaltigen Teils der Naphthylisochinoline hin: Nach Stickstoff-Einbau wird das intermediär gebildete Dihydroisochinolin **20** schnell und effizient stereoselektiv zum *trans*-Tetrahydroisochinolin **24** reduziert. Dieses liegt in stationären Konzentrationen in den Zellen vor und dient als Kupplungssubstrat zu den vollen Naphthylisochinolin-Alkaloiden, wie beispielsweise **16**.



2. Isolierung und Strukturaufklärung neuer antitumoraler und antileishmanialer Naphthochinone aus Zellkulturen tropischer Lianen^[89,98]

Aus soliden Kalluskulturen der tropischen Lianen *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) und *Ancistrocladus abbreviatus* (Ancistrocladaceae) wurden fünf neue hoch-oxygenierte Naphthochinone (**44**, **45**, **56**, **58** und **59**), zwei bislang nur synthetisch beschriebene Naphthochinone (**51** und **54**) sowie die bereits bekannten Naturstoffe Malvon A (**55**) und Nepenthon A (**57**) isoliert. Die Strukturaufklärung gelang durch eine Kombination spektroskopischer Methoden mit quantenchemischen Berechnungen (durch T. Bruhn) und durch Partialsynthese.

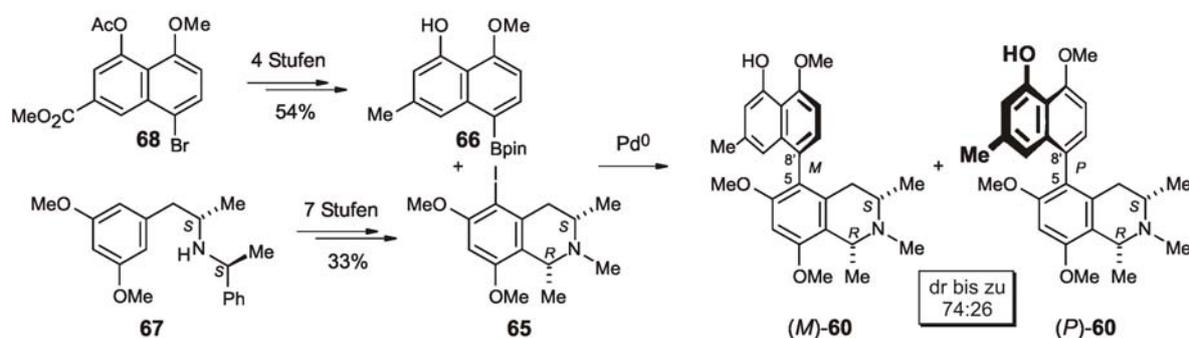


Die antiprotozoische Aktivität aller isolierten Verbindungen wurde am Tropeninstitut in Basel untersucht und auf antitumorale Effekte in der Abteilung für Hämatologie der Universitätsklinik Würzburg getestet. Dabei erwiesen sich insbesondere die Dioncochinone A (**44**) und B (**45**) als hochaktiv gegen *Leishmania donovani* (das Pathogen der viszeralen Leishmaniose) und gegen Tumor-Zelllinien des Aggressiven-B-Zell-Lymphoms und des Multiplen Myeloms, während keine Toxizität gegenüber normalen, nicht-malignen Blutzellen feststellbar war. Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und die Aufklärung des antitumoralen Wirkmechanismus sind im Gange.

3. Totalsynthese des antimalaria-aktiven Naphthylisochinolin-Alkaloids 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C [(*M*)-**60**] durch asymmetrische Suzuki-Kupplung^[136]

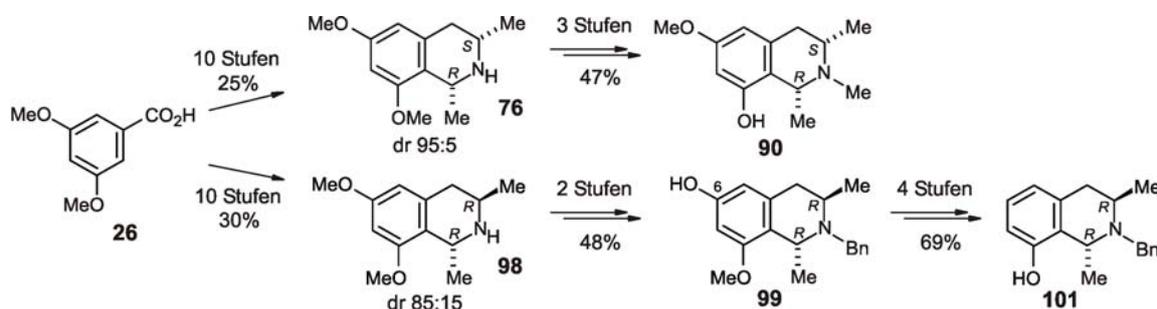
Das antimalaria-wirksame 5,8'-gekoppelte Naphthylisochinolin-Alkaloid 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C [(*M*)-**60**] wurde vor kurzem aus einer kongolesischen *Ancistrocladus*-Art isoliert. Das (*P*)-Atrop-Diastereomer hingegen ist bislang nicht als Naturstoff bekannt und so sollte eine Totalsynthese (*P*)-**60** für Bioaktivitätsstudien bereitstellen. Die konvergente, schutzgruppenfreie Synthese verwendete als Schlüsselschritt eine Suzuki-Kreuzkupplung zum Aufbau der rotationsgehinderten (und damit axial-chiralen) Biarylachse. So wurden der Naphthalin-Boronsäureester **66** und das iodierte Tetrahydroisochinolin **65** einer Palladium-katalysierten Kupplung nach Suzuki unterworfen

und die beiden Atrop-Diastereomeren in bis zu 85% Ausbeute erhalten. Die eindeutige Bestimmung der jeweiligen absoluten Konfiguration gelang durch NOESY-Experimente sowie durch Vergleich der experimentell erhaltenen CD-Spektren mit den von T. Bruhn quantenchemisch für (*P*)- und (*M*)-**60** berechneten Kurven. Schließlich ermöglichte der Einsatz chiraler Phospin-Liganden beim Aufbau der Biarylachse eine Steigerung der geringen internen asymmetrischen Induktionen bis zu einer Diastereoselektivität von 74:26 zu Gunsten des (*M*)-Isomers, jedoch wurde keine komplette Umkehr der Stereoselektivitäten in Richtung des (*P*)-Isomers bei Verwendung des Liganden-Enantiomers beobachtet.

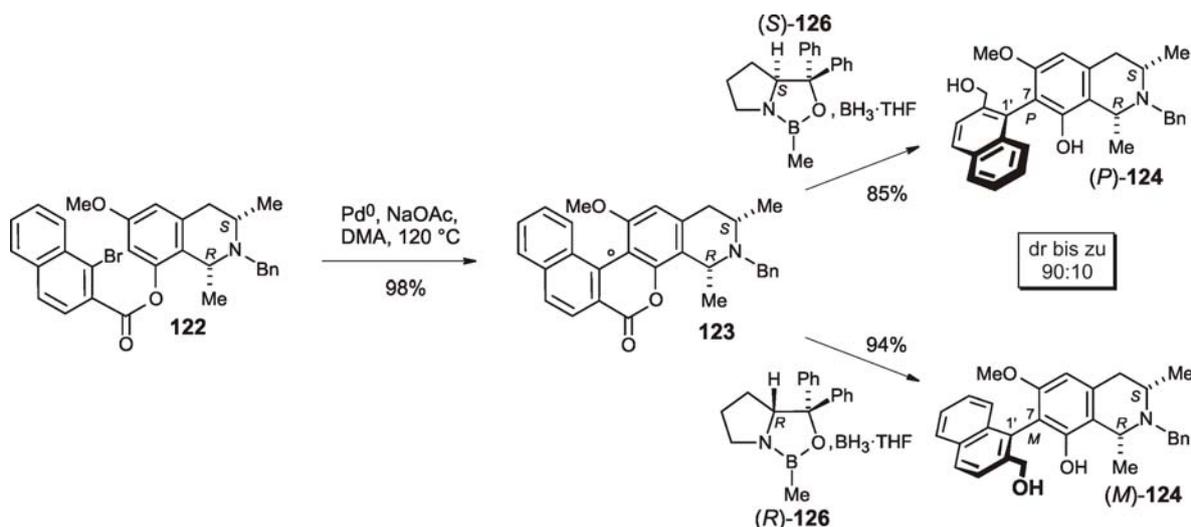


4. Beiträge zur Totalsynthese der 7,3'-gekuppelten Alkaloide Ancistrotoctorin (**86**) und Dioncophyllin E (**87**)

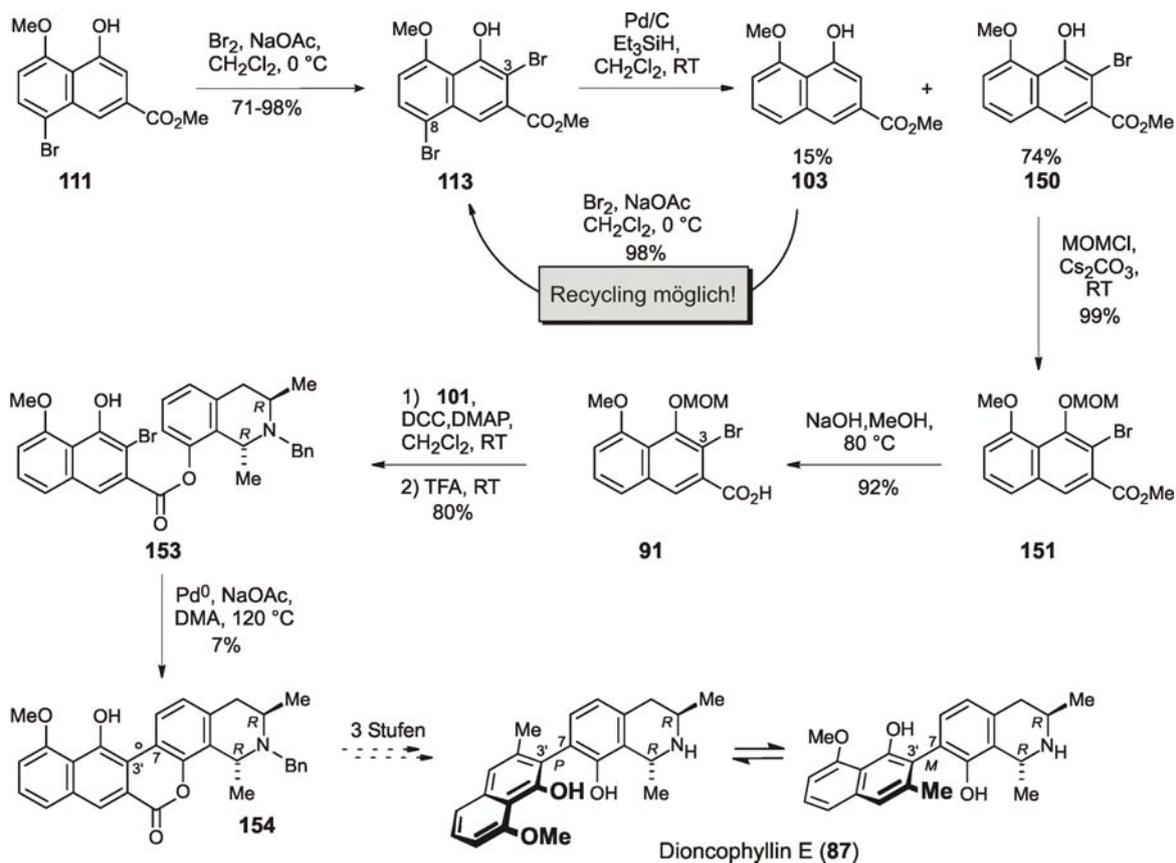
Zur ersten atropselektiven Synthese 7,3'-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide, im Speziellen von Ancistrotoctorin (**86**) und Dioncophyllin E (**87**), wurden die monophenolischen Tetrahydroisochinoline **90** und **101** in 13 bzw. in 16 Stufen und Gesamtausbeuten von 11.7% bzw. von 10.2% dargestellt.



Im Rahmen eines vereinfachten Modellsystems wurde gezeigt, dass die Anwendung des 'Lacton-Konzeptes' auch auf Substrate mit *cis*-konfigurierter Isochinolinhälfte (trotz der bekannten leichten Epimerisierung an C-1) wahlweise die Darstellung des jeweiligen konfigurativen stabilen Alkohol (*P*)-**124** oder (*M*)-**124** in sehr guten chemischen und optischen Ausbeuten ermöglicht.



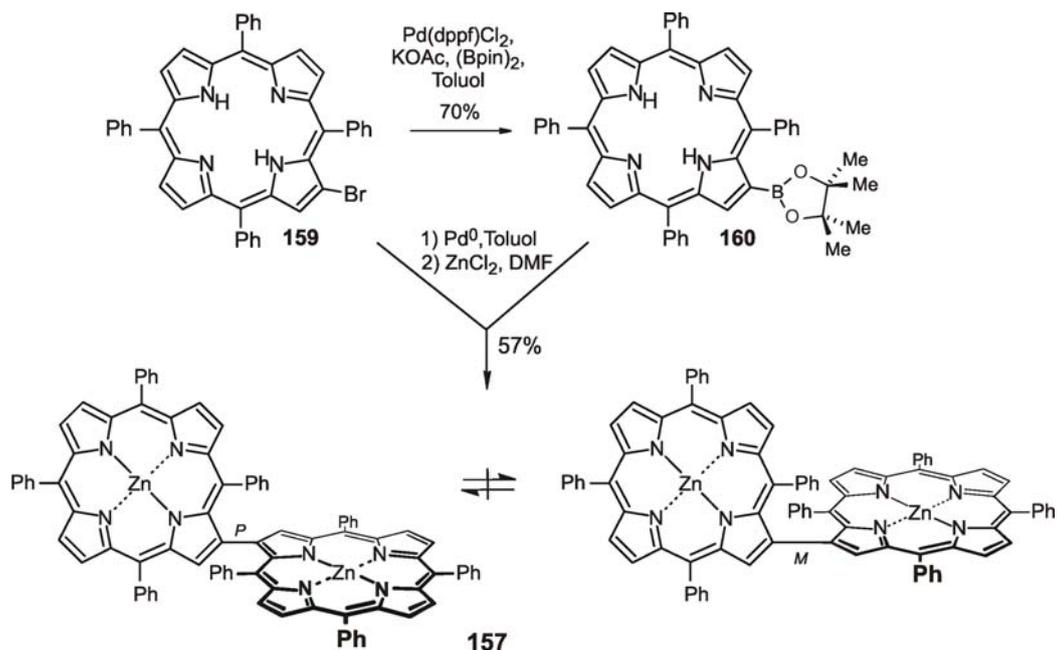
Die Entwicklung einer effektiven Bromierungs-Hydrodebromierungs-Strategie ermöglichte die Ausarbeitung eines ersten Zugangs zur Naphthalincarbonsäure **91** mit Funktionalisierung an C-3.



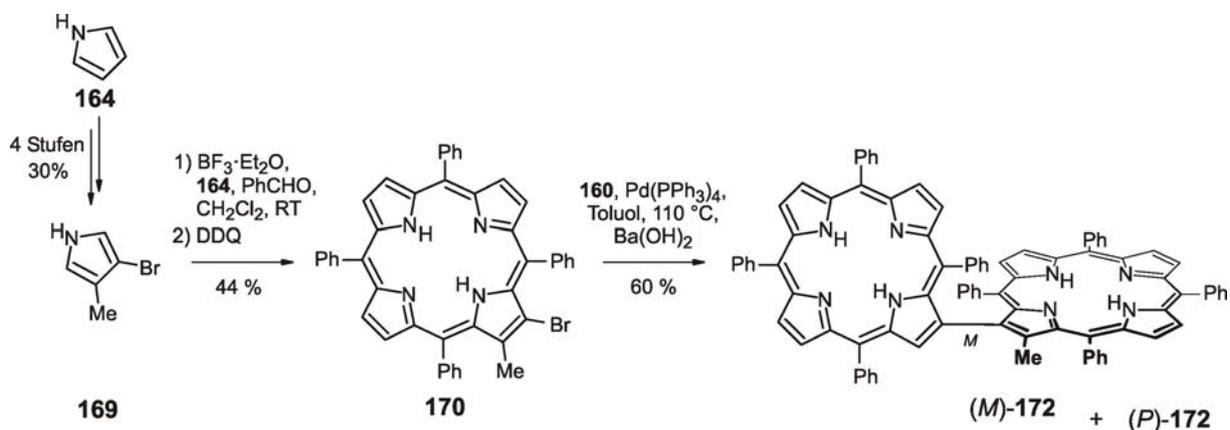
Nach Veresterung mit **101** wurde kurz vor Beendigung der hier vorgestellten Arbeit das erste 3'-gekuppelte Naphthylisochinolin-Lacton **154** durch Palladium-katalysierten Ringschluss am Ester **153** erreicht. Der Abschluss der Synthese von Dioncophyllin E (**87**) ist in zukünftigen Arbeiten von T. Büttner geplant.

5. Synthese eines ersten intrinsisch axial-chiralen Bisporphyrins^[247,260]

Die intermolekulare Kupplung des monobromierten Tetraphenylporphyrins **159** mit dem Porphyrin-Boronsäureester **160** lieferte ein erstes intrinsisch axial-chirales, C_2 -symmetrisches Octaphenylbisporphyrin. Nach Metallierung mit Zink wurden die beiden Atrop-Enantiomere (*P*)- und (*M*)-**157** in Zusammenarbeit mit To. Gulder an chiraler Phase getrennt und ihre absoluten Konfigurationen durch Vergleich der experimentell erhaltenen CD-Spektren mit quantenchemisch von M. Reichert berechneten Kurven eindeutig zugeordnet.



Eine Co-Cyclotetramerisierungs-Reaktion des disubstituierten Pyrrol-Derivats **169** mit Pyrrol und Benzaldehyd ergab unter Lindsey-Konditionen das funktionalisierte Porphyrin **170**, welches D. Götz in einer Suzuki-Kreuzkupplung mit dem Boronsäureester **160** zum C_1 -symmetrischen, axial-chiralen Bisporphyrin **172** mit drei Substituenten *ortho* zur Biarylachse verknüpfte.



8 Summary

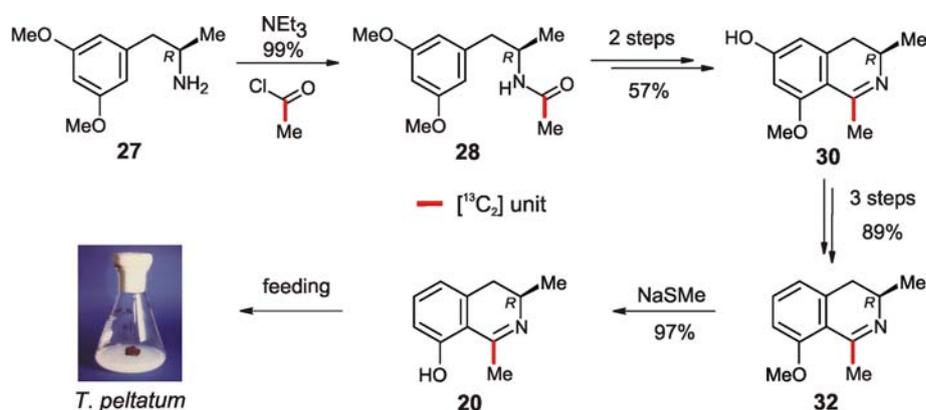
In the continuous search for novel lead structures and agents against diseases, plants still are one of the most prosperous sources of new compounds. Therefore, the isolation and structural elucidation of plant-derived secondary metabolites, their total synthesis and derivatization, and the elucidation of the corresponding biosynthetic pathways are main issues of natural product chemistry.

The naphthylisoquinoline alkaloids do not only exhibit a broad spectrum of anti-infective activities, but they are also structurally exciting, due to the presence of a usually rotationally hindered and thus stereogenic biaryl axis. Moreover, they are biosynthetically unique, since these are the only examples of acetogenic tetrahydroisoquinoline alkaloids. Thus, the phytochemical analysis of alkaloid-producing extracts, the total synthesis of pharmacologically promising representatives, and the elucidation of the biosynthetic pathway of these fascinating biaryl alkaloids were rewarding targets for this thesis.

In detail, the following results were obtained:

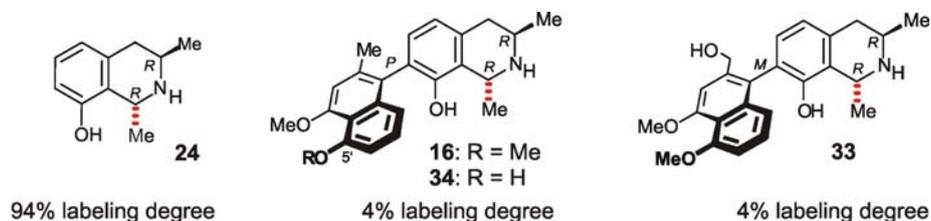
1. Investigations on the biosynthesis of naphthylisoquinoline alkaloids^[52,59]

Detailed insights into the biosynthesis of naphthylisoquinoline alkaloids were obtained by feeding synthetically prepared precursors in a ¹³C₂-labeled form to callus cultures of *Triphyophyllum peltatum*. As a start, the monophenolic dihydroisoquinoline **20** was obtained in a seven-step labeling synthesis (in close cooperation with J. Mutanyatta-Comar) with an overall yield of 49% and subsequently administered by T. Noll and A. Irmer to callus cultures of *T. peltatum*.

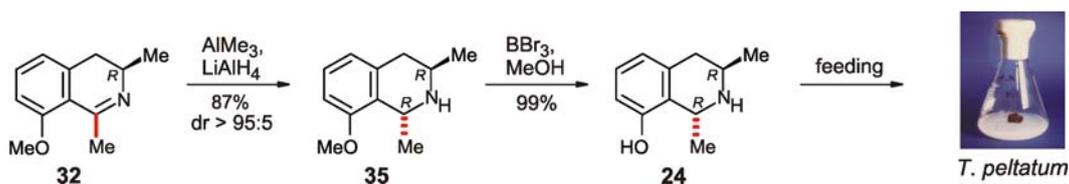


After isolation and structural characterization of the main metabolites of these cell cultures, both, ¹³C and INADEQUATE spectra revealed a significant incorporation (4%) of the precursor **20** into the full naphthylisoquinoline alkaloids **16**, **33**, and **34**. Furthermore, the

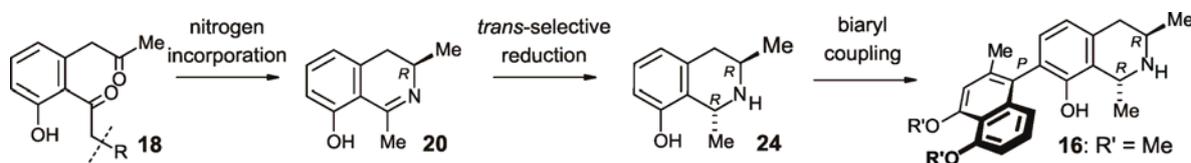
tetrahydroisoquinoline **24** was formed in the cells by an efficient, *trans*-selective reduction of the dihydroisoquinoline **20**. The reduced labeling degree of **24** by dilution with natural, unlabeled material proved the occurrence of **24** in stationary concentrations in the cells and raised the question of a possible participation of this particular tetrahydroisoquinoline in the biosynthesis of the alkaloids.



Thus, **24** was also synthesized in a $^{13}\text{C}_2$ -labeled form and fed (*A. Irmer*) to the cell cultures. After isolation of the secondary metabolites, the detection of an increased labeling degree of 8%, as compared to the first feeding experiment, emphasized the role of **24** in the biosynthetic pathway to the naphthylisoquinolines.



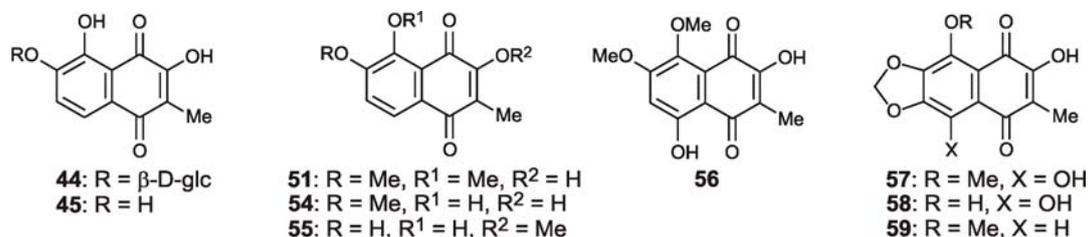
The results of the two incorporation experiments of the precursors **20** and **24** hinted at the following reaction sequence in the biosynthesis of naphthylisoquinoline alkaloids: after nitrogen-incorporation, the primarily formed dihydroisoquinoline **20** is rapidly and stereoselectively reduced to the *trans*-tetrahydroisoquinoline **24**, which serves as the authentic coupling substrate to the full naphthylisoquinoline alkaloids, like, e.g., **16**.



2. Isolation and structural elucidation of new antitumoral and antileishmanial naphthoquinones from cell cultures of tropical lianas^[89,98]

From solid callus cultures of the tropical lianas *Triphyphyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) and *Ancistrocladus abbreviatus* (Ancistrocladaceae), five new, highly oxygenated naphthoquinones (**44**, **45**, **56**, **58**, and **59**) and two as yet only synthetically prepared naphthoquinones (**51** and **54**) were isolated along with the already known natural

products malvone A (**55**) and nepenthone A (**57**). The structural elucidation was achieved by a combination of spectroscopic methods with quantum chemical calculations and by partial synthesis.

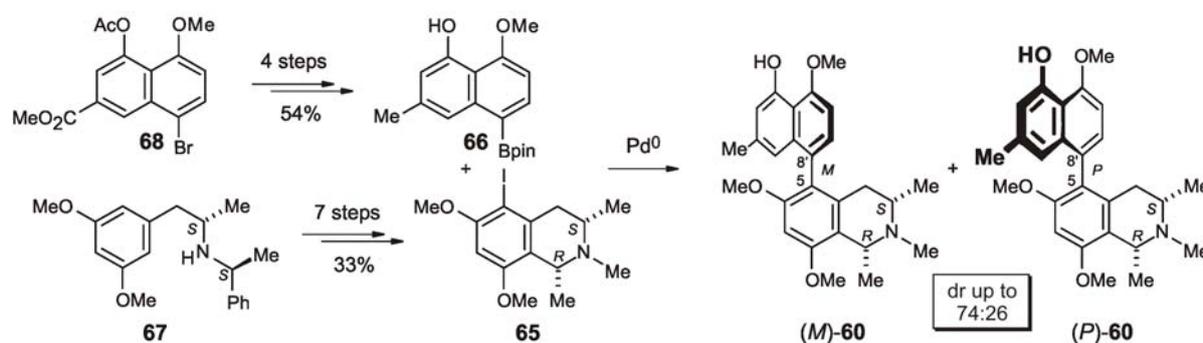


All isolated compounds were tested on their antiprotozoal activities at the Swiss Tropical Institute in Basel and on their antitumoral effects at the division of hematology of the University Hospital of Würzburg. The dioncoquinones A (**44**) and B (**45**) showed good activities against *Leishmania donovani* (the pathogen of visceral leishmaniasis) and against human tumor cells of two different B cell malignancies, B cell lymphoma and multiple myeloma, while normal mononuclear cells isolated from the peripheral blood of healthy donors were not affected. Structure-activity relationship (SAR) investigations and the examination of the mode of action against tumoral cells are in progress.

3. Total synthesis of the antimalarial naphthylisoquinoline alkaloid 5-*epi*-4'-*O*-demethylancistrobertsonine C [(*M*)-**60**] by asymmetric Suzuki cross coupling^[136]

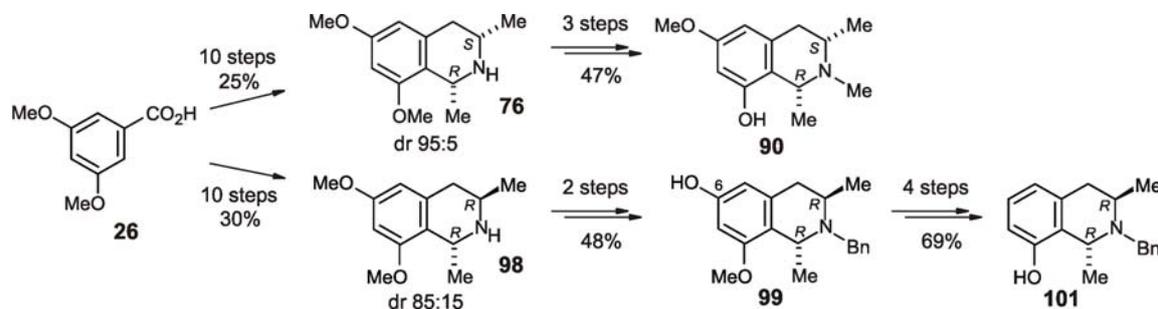
The antimalarial 5,8'-coupled naphthylisoquinoline alkaloid 5-*epi*-4'-*O*-demethylancistrobertsonine C [(*M*)-**60**] has recently been isolated from a Congolese *Ancistrocladus* species. Its atropo-diastereomer, in turn, has so far not yet been found in nature and for more detailed SAR investigations, in particular with respect to the influence of the configuration at the biaryl axis, the total synthesis of both atropo-diastereomers seemed rewarding. The key step of the convergent, protecting-group free synthesis was the construction of the rotationally hindered and thus stereogenic biaryl axis, which was built up by a Suzuki reaction. The naphthalene boronic acid ester **66** and the iodinated tetrahydroisoquinoline **65** were submitted to a palladium-catalyzed Suzuki cross coupling reaction, which furnished the two atropo-diastereomers in up to 85% yield. The assignment of the axial configurations of the atropo-diastereomers was achieved by 2D NMR experiments and corroborated by quantum chemical CD calculations (T. Bruhn). Finally, the use of chiral ligands in the palladium-catalyzed cross coupling permitted to increase the low internal

asymmetric induction up to a diastereomeric ratio of 74:26, although no complete chirality reversal was observed by using the enantiomer of the ligand.

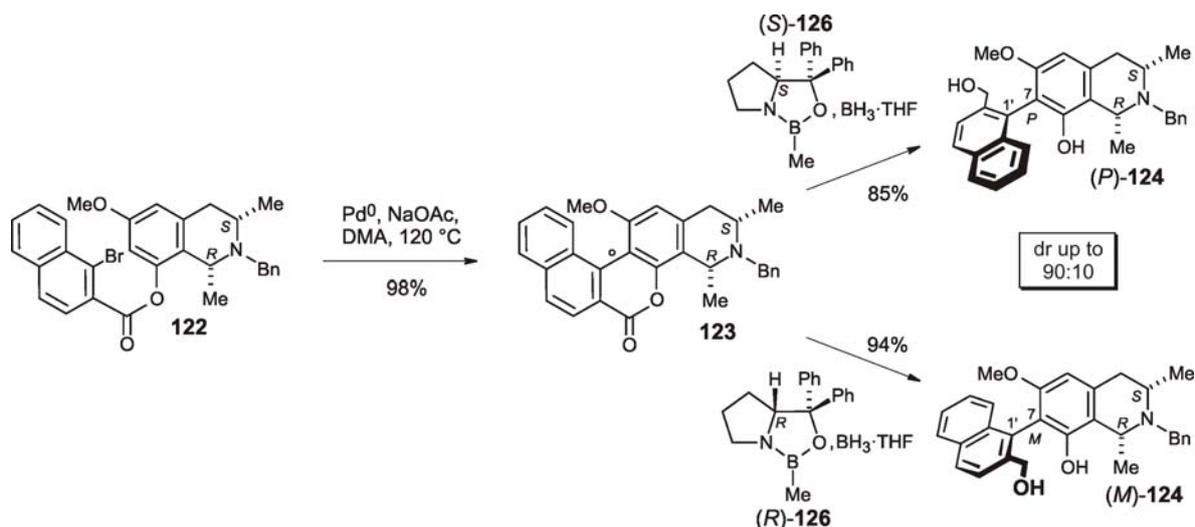


4. Contributions to the total synthesis of the 7,3'-coupled alkaloids ancistrotectorine (**86**) and dioncophylline E (**87**)

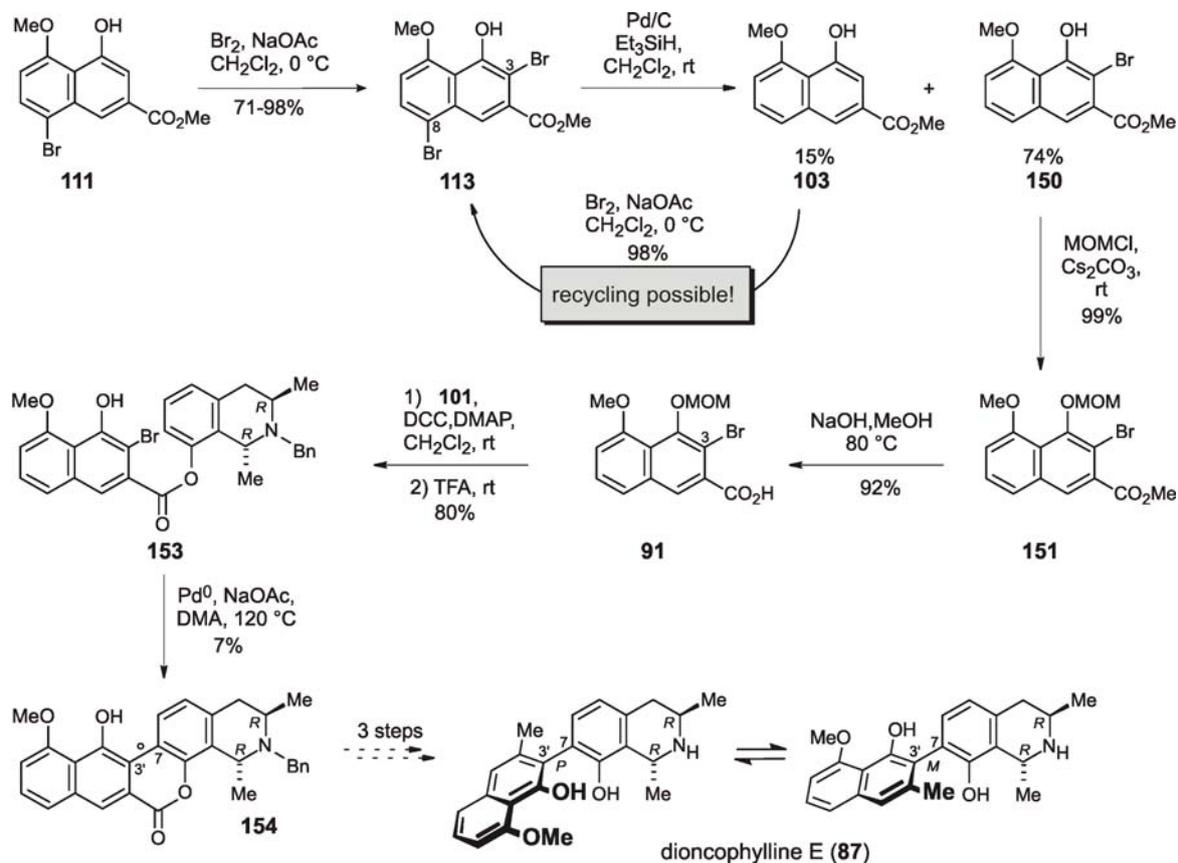
For the first atroposelective synthesis of 7,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids, *viz* ancistrotectorine and dioncophylline E, the monophenolic tetrahydroisoquinolines **90** and **101** were prepared in 13 and 16 steps and in overall yields of 11.7% and 10.2%, respectively.



Within the scope of a simplified model system it was demonstrated that even in the case of substrates with a *cis*-configured isoquinoline moiety, the use of the 'lactone concept' allows the directed synthesis of either of the two atropisomers (*P*)-**124** and (*M*)-**124** in excellent chemical and optical yields and asymmetric inductions.

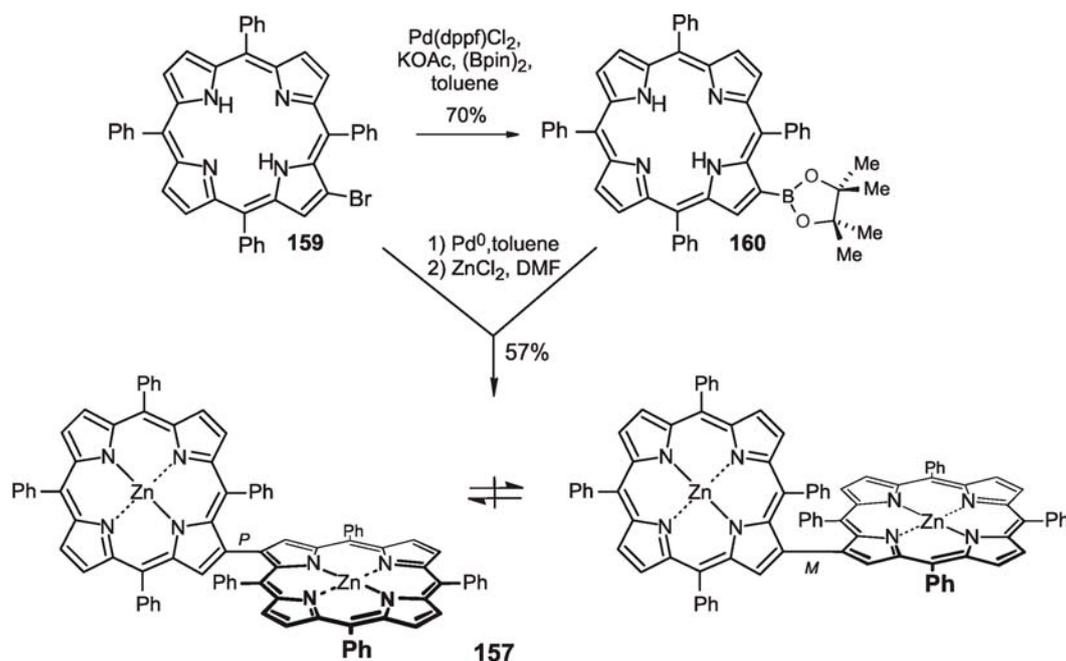


The design of an efficient bromination-hydrodebromination strategy allowed the elaboration of a first access to the novel at C-3 brominated naphthalene carboxylic acid **91**. After esterification with **101**, a palladium-catalyzed, intramolecular Heck-reaction provided the first 3'-coupled naphthylisoquinoline lactone **154**. The synthesis of dioncophylline E (**87**) will be completed in future work by T. Büttner.

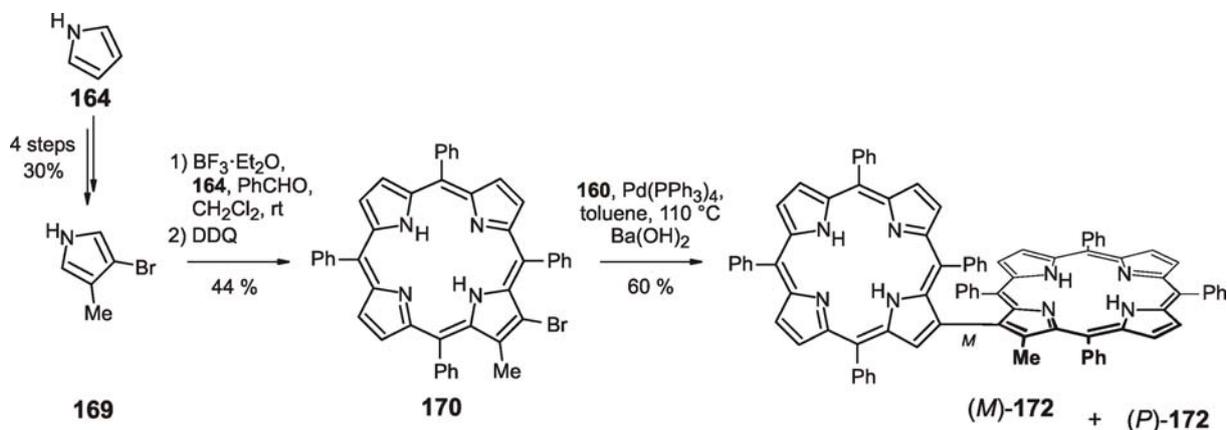


5. Synthesis of a first intrinsically axially chiral bisporphyrin^[247,260]

By an intermolecular cross coupling of the mono brominated tetraphenylporphyrin **159** and the boronic acid ester **160**, a first intrinsically axially chiral, C₂-symmetric octaphenylbisporphyrin was obtained. The insertion of two zinc atoms into the porphyrin core allowed the separation of the two atropo-enantiomers (*P*)- and (*M*)-**157** on a chiral phase (in cooperation with To. Gulder) and the axial configurations were assigned by HPLC-CD combined with quantum chemical CD calculations (M. Reichert).



Under Lindsey conditions, the co-cyclotetramerization of the disubstituted pyrrole derivative **169** with pyrrole and benzaldehyde furnished the functionalized porphyrin **170**. By a Suzuki cross coupling reaction with the boronic acid ester **160**, D. Götz obtained the C₁-symmetric, axially chiral bisporphyrin **172** with three substituents *ortho* to the biaryl axis.



EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

1.1 Verwendete Messgeräte und Apparaturen

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

Infrarotspektren (IR): Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte mit einem *Jasco-FT-410*-Spektrometer. Die Wellenzahl ist mit ν bezeichnet. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

Ultraviolettspektren (UV): Die Messung der UV-Spektren wurde an einem *CARY-50-Conc*-UV-Vis-Spektrophotometer der Fa. *Varian* in dem jeweilig angegebenen Lösungsmittel durchgeführt. Die Wellenlängen (λ) und Intensitäten ($\log \varepsilon$) der Absorptionsmaxima sind angegeben.

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$): $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden bei Umgebungstemperatur an den Spektrometern *AC 250*, *AMX 400* und *DMX 600* der Fa. *Bruker* aufgenommen. Die chemische Verschiebung der Signale ist in ppm angegeben. Als interner Standard dienten die Resonanzsignale der Restprotonen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel bei $^1\text{H-NMR}$ -Spektren [$\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm, $\delta(\text{Methanol-d}_4) = 3.30$ ppm, $\delta(\text{DMSO-d}_6) = 2.50$ ppm], beziehungsweise ihre ^{13}C -Resonanzsignale bei $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren [$\delta(\text{CDCl}_3) = 77.01$ ppm, $\delta(\text{Methanol-d}_4) = 49.15$ ppm, $\delta(\text{DMSO-d}_6) = 39.43$ ppm]. Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, m = Multiplett. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgte in Hertz (Hz). In der Schreibweise nJ gibt n die Anzahl der dazwischen liegenden Bindungen wieder. Beim Vorliegen ^{13}C -markierter Verbindungen wurden die Kopplungen zudem durch Angabe von $J_{\text{H,H}}$ und $J_{\text{H,C}}$ entsprechend zugeordnet.

Massenspektren (MS): Elektronenstoß-Massenspektren (EI) und hochauflösende Elektronenstoß-Massenspektren (HREIMS) wurden mit den Spektrometern *Finnigan MAT 8200* und *Finnigan MAT 90* bei einem Ionisationspotenzial von 70 eV aufgenommen. Massenspektren nach chemischer Ionisation (CI) unter Verwendung von Isobutan, Methan oder Ammoniak als Ionisationsgas wurden ebenfalls an einem *Finnigan MAT 90* erhalten. Die in Klammern gesetzten Zahlen geben die Intensität bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an.

Hochauflösende Elektrospray-Massenspektren (HRESIMS) erhielt man durch Messung an einem *Bruker*-microTOF-Spektrometer.

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

Drehwerte: Zur Ermittlung der optischen Aktivitäten diente ein P-1020-Polarimeter der Fa. *Jasco*. Bei einer Spaltbreite von 1 mm wurden die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D$ bei der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589$ nm) gemessen. Die Angabe der ermittelten Drehwerte erfolgt in $^\circ$ und die gemessenen Konzentrationen sind in mg mL^{-1} angegeben.

Circular dichroismus (CD): CD-Spektren wurden an einem *Jasco*-J-715-Spectropolarimeter (Fa. *Jasco*) aufgenommen und mit der zugehörigen Software verarbeitet. Die Scangeschwindigkeit betrug 200 nm min^{-1} bei einer Bandbreite von 1 nm. Die differentiellen Absorptionskoeffizienten $\Delta\varepsilon [\text{cm}^2 \text{ mol}^{-1}]$ bei einer bestimmten Wellenlänge λ [nm] wurden im angegebenen Lösungsmittel bestimmt. Das Lösungsmittelspektrum wurde jeweils von den gemessenen Spektren subtrahiert.

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Kieselgel-DC-Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Fa. *Merck* verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurden die Anregung der Eigenfluoreszenz bei 366 nm, die Fluoreszenzlöschung bei 254 nm sowie das Färbeverhalten gegenüber Ioddampf oder verschiedenen Sprühreagenzien [„Molybdato-phosphorsäure-Reagenz“: Molybdato-phosphorsäurehydrat (4.0 g) (*Aldrich*, H₃Mo₁₂O₄₀P) in konzentrierter Schwefelsäure (8 mL) und Essigsäure (92 mL) über Nacht an Luft gerührt; „Anisaldehyd-Reagenz“: Anisaldehyd (3.5 mL), konzentrierte Schwefelsäure (3.5 mL) und Eisessig (0.7 mL) bei 0 $^\circ\text{C}$ in Ethanol (70 mL) gelöst; „Kaliumpermanganat-Reagenz“: Kaliumpermanganat (4.0 mg) und Natriumcarbonat (5.3 mg) in Wasser (80 mL) gelöst].

Säulenchromatographie (SC) und Säulenfiltration (SF): Als Säulenfüllmaterial wurde Kieselgel der Korngrößen 0.063 – 0.2 mm oder 0.032 – 0.063 mm der Fa. *Merck* benutzt. Desaktivierung des Kieselgels erfolgte durch Zugabe von 7.5 Gewichtsprozent konz. NH₃. Weiterhin fand Aluminiumoxid der Fa. *ICN* Verwendung, wobei die jeweilige Aktivitätsstufe durch Zusatz von H₂O eingestellt wurde. Die Säulen wurden nass befüllt und die Angabe der Fließmittelzusammensetzung erfolgt sämtlich in Volumenprozent.

Präparative Schichtchromatographie (PSC): Es wurden Fertigplatten (20 x 20 cm) Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck mit Konzentrierungszone und einer Schichtdicke von 1 oder 2 mm benutzt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC): Analytische HPLC mit DA-Detektion wurde auf einer computergesteuerten Anlage der Fa. Jasco durchgeführt (Entgasungseinheit DG-1580, Mischer LG-1580, Pumpe PU-1580, Säulenofen CO-1560, Probenwechsler AS-1555, Diodenarraydetektor MD-1510). Zusätzlich war ein Lichtstreuendetektor (ELSD) Sedex 75 der Fa. Sedere zugeschaltet.

Soweit nicht anders angegeben, wurde für die HPLC-Läufe eine Symmetry-C₁₈-Säule (Waters; 4.6 x 250 mm, 5 µm) und der folgende Lösungsmittelgradient verwendet: Wasser + 0.05 % TFA (A), MeCN + 0.05 % TFA (B); Fluss: 1 mL min⁻¹; 0 min 5 % B, 30 min 70 % B, 35 min 100 % B, 40 min 100 % B, 41 min 5 % B, 46 min 5 % B.

Für die präparative HPLC wurde eine Anlage bestehend aus einer Waters-600E-Pumpe, einem Rheodyne-7125i-Injektor und einem Waters-996-Diodenarraydetektor eingesetzt. Für die Trennungen wurde eine SymmetryPrep-C₁₈-Säule (Waters; 19 x 300 mm, 7 µm) mit dem folgenden Lösungsmittelgradienten verwendet: Wasser + 0.05 % TFA (A), MeCN + 0.05 % TFA (B); Fluss: 10 mL min⁻¹; 0 min 5 % B, 30 min 70 % B, 35 min 100 % B, 40 min 100 % B, 41 min 5 % B, 46 min 5 % B.

HPLC-CD-Kopplung: Das chromatographische System war aufgebaut aus einer HPLC-Pumpe der Fa. Jasco (PU-1580), einem Entgaser Gastorr 153 der Fa. Flow, einem Säulenofen Jetstream 2 Plus (Fa. Beckmann), einem Gradientenmischer LG-980-02S (Fa. Jasco) sowie einem UV-Detektor 7215 der Fa. ERC. Als CD-Detektor fand ein J-715-Spectropolarimeter (Fa. Jasco) Einsatz, das mit einer über ein Motorventil 7010 (Fa. Besta) angesprochenen 5-mm-Standard-Flusszelle der Fa. Jasco betrieben wurde. Die Messung der online-CD-Spektren erfolgte im *stop-flow*-Modus mit drei Akkumulationen von 200 bis 600 nm bei einer Scangeschwindigkeit von 500 nm min⁻¹. Die Spektren wurden anschließend durch Messung und Subtraktion des Lösungsmittelspektrums basislinienkorrigiert sowie leicht geglättet.

1.3 Vorbereitung der Versuche

Lösungsmittel: Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden^[268] gereinigt und getrocknet, absolute Lösungsmittel wurden unter Schutzgas destilliert und gelagert. Aceton, Isopropanol, Hexan, Petrolether (40-60 °C) und Essigsäureethylester destillierte man

fraktionierend. Dichlormethan, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF) und Dimethylacetamid (DMA) wurden direkt vor Gebrauch über gepulvertem Calciumhydrid fraktioniert. Diethylether, Toluol und Ethanol wurden von Na-Draht destilliert, Methanol erhitzte man über Mg-Spänen zum Sieden und destillierte ab. Tetrahydrofuran wurde nach Vortrocknen über Calciumhydrid unmittelbar vor Gebrauch über Kalium destilliert. *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) wurde über gepulvertem KOH gerührt, abdestilliert, mit Calciumhydrid versetzt, erneut destilliert und unter Lichtausschluss bei 0 °C über Molsieb gelagert. POCl₃, NEt₃ und Acetylchlorid wurden vor Gebrauch frisch destilliert. Wasser wurde über eine Milli-Q[®]-Anlage der Fa. *Millipore* entionisiert.

1.4 Präparative Grundoperationen

Derivatisierung der Tetrahydroisochinoline als Hydrochloride oder Hydrobromide: Eine Lösung des Tetrahydroisochinolin-Derivates in Methanol wurde vorsichtig bei 0 °C bis zum Erreichen von pH 5 mit konz. HCl- oder HBr-Lösung versetzt. Nach Eindampfen bis zur Trockene kristallisierte man den Rückstand aus dem jeweiligen angegebenen Lösungsmittel um.

Gewinnung der freien Basen aus den Salzen: Das Salz wurde in Methanol gelöst und über basischem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe III) filtriert. Nach Eindampfen bis zur Trockene wurde die freie Base erhalten.

Allgemeine Anmerkungen: Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden unter Schutzgas (Stickstoff, Argon) in ausgeheizten Glasgeräten unter Verwendung der Schlenk-Technik durchgeführt. Sofern nicht anders erwähnt, sind alle unverzweigten Kohlenwasserstoffe und Alkohole ohne den Deskriptor 'n' angegeben (z.B.: Hexan statt *n*-Hexan). In allen Fällen, bei denen für bekannte Verbindungen nicht die kompletten Daten zur Charakterisierung veröffentlicht und/oder mit veralteten Techniken bestimmt wurden, wurde der komplette Datensatz für diese Substanzen angegeben. Beim Vorliegen einer zu geringen Substanzmenge für die Bestimmung einer Elementaranalyse sowie bei teuren ¹³C-markierten Verbindungen und/oder bei luftempfindlichen Substanzen wurde stattdessen ein hochauflösendes Massenspektrum aufgenommen, dessen Wert in der vierten Nachkommastelle um nicht mehr als den Wert 5 abweichen durfte.

2 Untersuchungen zur Biosynthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden

2.1 Synthese des Dihydroisochinolins **20** in $^{13}\text{C}_2$ -markierter Form

2.1.1 (2*S*)-*N*-Acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**28**)

Zu einer Lösung desamins **27** (2.74 g, 11.8 mmol) und frisch destilliertem NEt_3 (2.63 g, 26.0 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) wurde unter N_2 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ $[1,2\text{-}^{13}\text{C}_2]$ -Acetylchlorid (1.00 g, 12.4 mmol) gegeben. Man rührte man die Reaktionsmischung 30 min bei RT und hydrolysierte anschließend mit HCl (2N Lösung in H_2O). Die organische Phase wurde zweimal mit HCl (2N Lösung in H_2O), dann mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung fiel als farblose Kristalle an.

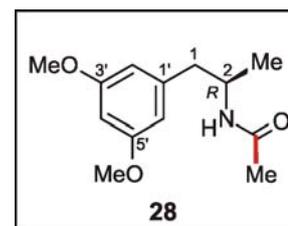
Ausbeute: 2.83 g (11.8 mmol, 99%).

Schmp.: $83\text{-}84\text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2).

Lit.^[54] $85\text{ }^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexan}$).^[269]

$[\alpha]_D^{20} = +23.5$ ($c = 0.08$, CH_2Cl_2).

Lit.^[54] $+10.1$ ($c = 0.5$, MeOH).^[269]



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400\text{-}3200$ (br), 2923 (m), 2851 (w), 1608 (s), 1600 (s), 1526 (m), 1458 (m), 1156 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 2- CH_3), 1.94 (dd, $^1J_{\text{H,C}} = 128.0$ Hz, $^2J_{\text{H,C}} = 6.0$ Hz, 3 H, COCH_3), 2.64 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1 H, 1-H), 2.79 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 1 H, 1-H), 3.78 (s, 6 H, OCH_3), 4.22-4.28 (m, 1 H, 2-H), 5.30 (br s, 1 H, NH), 6.33 (s, 3 H, 2'-H, 4'-H und 6'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.8$ (3-Me), 26.3 (d, $J_{\text{C,C}} = 51.0$ Hz, COMe), 45.5 (C-1), 48.8 (C-2), 58.1 (OMe), 101.3 (C-6'), 110.3 (C-2' und C-4'), 143.0 (C-1'), 163.6 (C-3', C-5'), 172.2 (d, $J_{\text{C,C}} = 51.0$ Hz, COMe) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 239.0 $[\text{M}]^+$ (17), 178.0 $[\text{M-NHCOCH}_3]^+$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $[^{13}\text{C}_2]\text{-C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 262.1327 $[\text{M} + \text{Na}]^+$;
gemessen: 262.1330 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

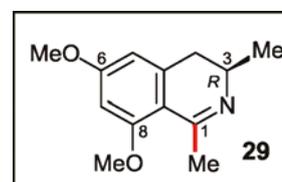
2.1.2 $[1,1'\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{-(3R)-6,8-Dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (29)}$

Unter N_2 wurde eine Lösung von **28** (2.83 g, 11.8 mmol) und frisch destilliertem POCl_3 (2.13 g, 13.8 mmol) bei 70 °C 45 min gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der zurückgebliebene Feststoff vorsichtig durch Zugabe von konz. Ammoniak-Lösung aufgearbeitet und die wäßrige Phase erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man ein zähes, semisolides braunes Öl.

Ausbeute: 2.30 g (10.4 mmol, 82%).

$[\alpha]_D^{20} = +69.0$ ($c = 0.1$, MeOH).

Lit.^[54] $+139.0$ ($c = 0.6$, MeOH).^[269]



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2970$ (w), 2924 (w), 1604 (s), 1590 (s), 1458 (m), 1423 (m), 1324 (m), 1249 (m), 1200 (m), 1157 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 2.34 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 13.1$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 2.42 (ddd, $^1J_{\text{H,C}} = 128.0$ Hz, $^2J_{\text{H,C}} = 6.7$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.59 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.2$ Hz, 1 H, 4- H_{eq}), 3.24-3.36 (m, 1 H, 3-H), 3.82 (s, 6 H, OCH_3), 6.31 (s, 1 H, 5-H), 6.35 (s, 1 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.5$ (3-Me), 30.2 (d, $J_{\text{C,C}} = 48.8$ Hz, 1-Me), 38.0 (C-4), 54.0 (C-3), 58.1 (OMe), 99.9 (C-7 und C-9), 107.0 (C-5), 145.1 (C-4a), 161.8 (C-8), 164.7 (C-6), 166.0 (d, $J_{\text{C,C}} = 48.8$ Hz, C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 221.2 $[\text{M}]^+$ (100), 206.1 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (44), 191.1 $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$ (17).

HRMS (ESI) berechnet für $[^{13}\text{C}_2]\text{-C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 222.1397 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 222.1399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

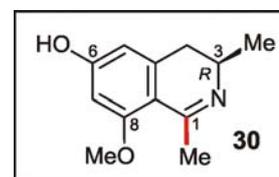
2.1.3 [1,1'-¹³C₂]-(*3R*)-6-Hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (**30**)

Das Dimethoxyisochinolin **29** (575 mg, 2.59 mmol) wurde in 62proz. HBr-Lösung für eine Dauer von 45 min bei 110 °C gerührt. Man entfernte überschüssiges HBr unter vermindertem Druck, behandelte den Rückstand mit Wasser und entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an desaktiviertem Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH-Gradient von 100:3 bis 100:7) erhielt man das 6-Hydroxy-Regioisomer **28** als gelb-braunen Feststoff. Weiteres Eluieren mit CH₂Cl₂/MeOH 10:1 lieferte zudem das 8-Hydroxy-Isomer [1,1'-¹³C₂]-(*3R*)-8-Hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin, dessen analytische Daten im Anschluss an die für **30** ermittelten Werte angegeben sind.

Ausbeute: 376 mg (1.78 mmol, 69%).

Schmp.: 213 °C (CH₂Cl₂/MeOH).

Lit.^[54] 253 °C (MeOH).^[269,270]



$[\alpha]_D^{20} = +284.0$ ($c = 0.1$, MeOH).

Lit.^[54] $+162$ ($c = 1.0$, MeOH).^[269,270]

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3089$ (w), 1735 (s), 1433 (m), 1359 (m), 1332 (m), 1268 (m), 1203 (m), 1165 (m), 1104 (m), 1017 (m), 952 (m), 938 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.33$ (d, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 3 H, 3-CH₃), 2.51 (ddd, ¹J_{H,C} = 131.0 Hz, ²J_{H,C} = 6.1 Hz, J_{H,H} = 0.9 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.59 (dd, ²J_{H,H} = 15.6 Hz, ³J_{H,H} = 11.8 Hz, 1 H, 4-H_{ax}), 2.82 (dd, ²J_{H,H} = 15.6 Hz, ³J_{H,H} = 4.9 Hz, 1 H, 4-H_{eq}), 3.55-3.75 (m, 1 H, 3-H), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 5.98 (s, 1 H, 5-H), 6.00 (s, 1 H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.9$ (3-Me), 23.9 (d, J_{C,C} = 41.2 Hz, 1-Me), 36.7 (C-4), 49.1 (C-3), 55.8 (OMe), 101.8 (C-7), 115.6 (C-5), 142.7 (C-4a), 167.5 (C-6 und C-8), 169.2 (d, J_{C,C} = 41.2 Hz, C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207.2 [M]⁺ (100), 192.2 [M-CH₃]⁺ (37).

HRMS (ESI) berechnet für [¹³C₂]-C₁₂H₁₆NO₂: 208.1242 [M+H]⁺;

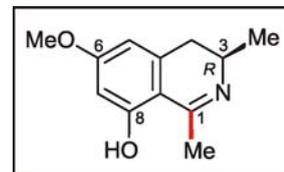
gemessen: 208.1242 [M+H]⁺.

2.1.4 [1,1'-¹³C₂]-(*3R*)-8-Hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin

Gelbe Kristalle (9 mg);

Schmp.: 206-208 °C (CH₂Cl₂/MeOH).

Lit.^[54] 250 °C (MeOH).^[269,270]



$[\alpha]_D^{20} = +203$ ($c = 0.1$, MeOH).

Lit.^[54] $+160$ ($c = 0.5$, MeOH).^[269,270]

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3448$ (br, m), 2923 (m), 2852 (w), 2361 (w), 1613 (s), 1542 (m), 1476 (m), 1458 (m), 1358 (m), 1253 (m), 1220 (m), 1146 (m), 1066 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.33$ (d, ³ $J = 6.6$ Hz, 3 H, 3-CH₃), 2.56 (m, 1 H, 4-H_{ax}), 2.67 (dd, ¹ $J_{H,C} = 130.2$ Hz, ² $J_{H,C} = 6.0$ Hz, 1 H, 1-CH₃), 2.83 (dd, ² $J_{H,H} = 15.8$ Hz, ³ $J_{H,H} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H_{eq}), 3.61-3.72 (m, 1 H, 3-H), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 5.86 (s, 1 H, 5-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.0$ (3-Me), 23.5 (d, $J_{C,C} = 41.4$ Hz, 1-Me), 36.6 (C-4), 55.6 (OMe), 104.1 (C-7 und C-9), 106.3 (C-5), 140.5 (C-4a), 169.3 (C-6 und C-8), 172.2 (d, $J_{C,C} = 36.3$ Hz, C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207.1 [M]⁺ (100), 192.0 [M-CH₃]⁺ (55).

HRMS (ESI) berechnet für [¹³C₂]-C₁₂H₁₆NO₂: 208.1243 [M+H]⁺;
gemessen: 208.1242 [M+H]⁺.

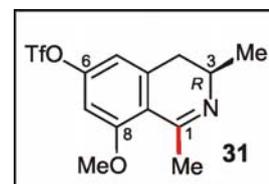
2.1.5 [1,1'-¹³C₂]-(*3R*)-8-Methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin-6-yl trifluoromethansulfonat (31)

Zu einer Lösung des 6-Hydroxydihydroisochinolin **30** (103 mg, 0.49 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) gab man bei 0 °C unter N₂ portionsweise NaH (44.0 mg einer 60%igen Dispersion in Öl, 1.09 mmol) zu. Nach 30min. Rühren der Reaktionsmischung bei 0 °C tropfte man eine Lösung von Tf₂O (115 mg, 0.54 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) über eine Zeitspanne von 15 min zu und nach weiteren 5 min wurde die Reaktionsmischung direkt durch eine kurze Schicht Kieselgel

filtriert und mit CH_2Cl_2 eluiert. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte ein gelbes Öl.

Ausbeute: 155 mg (0.45 mmol, 92%).

$[\alpha]_D^{20} = -65.4$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2967$ (s), 1606 (s), 1466 (w), 1423 (s), 1305 (m), 1244 (m), 1217 (m), 1141 (s), 1120 (m), 979 (w), 834 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 2.36 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 13.7$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 2.43 (ddd, $^1J_{\text{H,C}} = 128.0$ Hz, $^2J_{\text{H,C}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 0.9$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.65 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.6$ Hz, 1 H, 4- H_{eq}), 3.25-3.35 (m, 1 H, 3-H), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 6.71 (s, 2 H, 5-H und 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.0$ (3-Me), 27.7 (d, $J_{\text{C,C}} = 50.2$ Hz, 1-Me), 34.8 (C-4), 51.5 (C-3), 56.3 (OMe), 104.2 (C-7), 112.6 (C-5 und C-9), 118.7 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 320.9$ Hz), 143.4 (C-4a), 150.9 (C-6), 158.9 (C-8), 162.5 (d, $J_{\text{C,C}} = 50.2$ Hz, C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 339.0 $[\text{M}]^+$ (13), 206.1 $[\text{M-Tf}]^+$ (100).

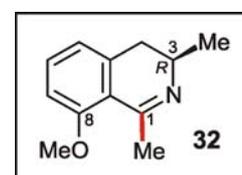
HRMS (ESI) berechnet für $[\text{C}_2\text{H}_2\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}]^+$: 340.0736 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

gemessen: 340.0730 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.1.6 $[\text{1,1}'\text{-}^{13}\text{C}_2]$ -(3R)-8-Methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (32)

Man rührte eine Suspension von **31** (101 mg, 0.29 mmol), Ammoniumformiat (78.0 mg, 1.23 mmol) und Pd/C (5 mg) in MeOH (7 mL) unter Schutzgasatmosphäre 5 min bei 80 °C (es wurde ein vorgeheiztes Ölbad verwendet). Nach Filtration durch eine dünne Schicht Celite und Waschen mit MeOH wurde das Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließende säulenchromatographische Aufreinigung an desaktiviertem SiO_2 (CH_2Cl_2) lieferte ein gelbes Öl.

Ausbeute: 55.0 mg (0.28 mmol, 97%).



$[\alpha]_D^{20} = -96.4$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2963$ (m), 2940 (w), 1592 (s), 1473 (m), 1326 (w), 1275 (w), 1159 (m), 1091 (m), 1033 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 2.35 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 14.7$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 2.46 (ddd, $^1J_{\text{H,C}} = 128.0$ Hz, $^2J_{\text{H,C}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.63 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 15.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.6$ Hz, 1 H, 4- H_{eq}), 3.25-3.35 (m, 1 H, 3-H), 3.86 (s, 3 H, OCH_3), 6.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 5-H oder 7-H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H oder 7-H), 7.28 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$ (3-Me), 27.0 (d, $J_{\text{C,C}} = 48.7$ Hz, 1-Me), 34.3 (C-4), 50.9 (C-3), 55.4 (OMe), 110.3 (C-7), 119.9 (C-5 und C-9), 132.0 (C-6), 140.4 (C-4a), 158.2 (C-8), 164.9 (d, $J_{\text{C,C}} = 48.7$ Hz, C-1) ppm.

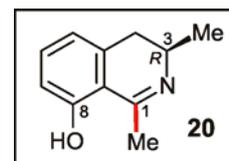
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 191.1 $[\text{M}]^+$ (100), 176.1 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (33).

HRMS (ESI) berechnet für $^{13}\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$: 192.1294 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 192.1294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.1.7 $[\text{1,1}'\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{-(3R)-8-Hydroxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (20)}$

Zu einer Lösung von **32** (90.0 mg, 0.47 mmol) in DMF (4 mL) wurde NaSMe (148 mg, 2.11 mmol) gegeben und man rührte die Reaktionsmischung 45 min lang bei 160 °C. Man gab H_2O zu und entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Der zurückgebliebene Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:8) aufgereinigt und man erhielt gelbe Kristalle.

Ausbeute: 81.0 mg (0.47 mmol, 97%).



Schmp.: 195-197 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, Zersetzung).

$[\alpha]_D^{20} = +67.0$ ($c = 0.1$, MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2924$ (w), 1685 (s), 1606 (m), 1465 (m), 1205 (s), 1135 (m), 800 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 2.87 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 11.5$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 3.11 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz, 1 H, 4- H_{eq}), 2.85 (dd, $^1J_{\text{H,C}} = 131.0$ Hz, $^2J_{\text{H,C}} = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 3.93-4.05 (m, 1 H, 3-H), 6.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, 5-H oder 7-H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H, 5-H oder 7-H), 7.53 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1 H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.0$ (3-Me), 24.8 (d, $J_{\text{C,C}} = 40.1$ Hz, 1-Me), 34.6 (C-4), 50.2 (C-3), 117.6 (C-7 und C-9), 120.6 (C-5), 139.8 (C-6), 140.3 (C-4a), 163.0 (C-8), 178.3 (d, $J_{\text{C,C}} = 40.4$ Hz, C-1) ppm.

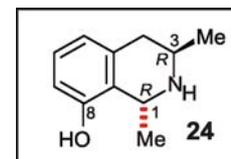
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 177.2 (100) $[\text{M}]^+$, 162.2 (44) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 148.2 (43).

HRMS (ESI) berechnet für $[\text{C}_2^{13}\text{C}_2]\text{-C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}$: 178.1143 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 178.1138 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.1.8 $[\text{1,1}'\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{-(1R,3R)-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin}$ (24) (isoliert aus Kallus-Kulturen von *T. peltatum*)

Farbloses Öl (MeOH, 7.0 mg).

$[\alpha]_D^{20} = -3.0$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3854$ (br, m), 2924 (w), 2853 (w), 1677 (s), 1205 (m), 1139 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 1.46$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.79 (ddd, $^1J_{\text{H,C}} = 130.0$ Hz, $^2J_{\text{H,C}} = 4.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.80 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 17.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 11.7$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 3.11 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 17.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.6$ Hz, 1 H, 4- H_{eq}), 3.77-3.82 (m, 1 H, 3-H), 4.89-4.95 und 4.53-4.59 (m, $^1J_{\text{H,C}} = 146.4$ Hz, 1 H, 1-H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 5-H oder 7-H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H oder 7-H), 7.10 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 6-H) ppm.

^{13}C -NMR (62.9 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 17.9$ (d, $J_{\text{C,C}} = 36.3$ Hz, 1-Me), 19.2 (3-Me), 34.4 (C-4), 45.3 (C-3), 49.5 (d, $J_{\text{C,C}} = 36.3$ Hz, C-1), 107.8 (C-7), 114.1 (C-5), 120.7 (C-8a), 130.0 (C-6), 132.9 (C-4a), 155.2 (C-8) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 179.2 $[\text{M}]^+$ (100), 164.2 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (44), 148.2 (43).

HRMS (ESI) berechnet für $^{13}\text{C}_2\text{-C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$: 180.1299 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 180.1297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.2 Synthese des Tetrahydroisochinolins 24 in $^{13}\text{C}_2$ -markierter Form

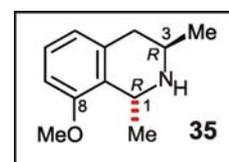
2.2.1 $[1,1'\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{-(1R,3R)-8-Methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (35)}$

Das Dihydroisochinolin **32** (37.0 mg, 0.19 mmol) wurde unter Argon in einem Schlenk-Kolben vorgelegt. Man gab THF (10 mL) zu und kühlte die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Nach Zugabe von LiAlH_4 (51.0 mg, 1.35 mmol) und AlMe_3 (0.67 mL einer 2N Lösung in Hexan, 1.35 mmol) wurde folgendes Temperaturprogramm durchlaufen: 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h bei $-45\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ und 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$. Man gab THF (10 mL) und NaF (920 mg) zu und hydrolysierte durch tropfenweise Zugabe von H_2O (0.25 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$. Die entstandene Suspension wurde filtriert, der Feststoff in HCl (2N Lösung in H_2O) gelöst und erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen aller flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer und Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (PE/EE-Gradient von 4:1 bis 2:1, dann $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) ergab **35** als ein einziges Diastereoisomer (gemäß ^1H -NMR) als farbloses Öl.

Ausbeute: 32.0 mg (0.16 mmol, 87%).

$[\alpha]_D^{20} = +73.8$ ($c = 0.05$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1).

Lit.^[54] -1.82 ($c = 1.02$, MeOH).^[269,270]



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434$ (br, m), 2924 (s), 2853 (m), 1654 (m), 1459 (w), 1383 (w), 1261 (w), 1205 (m), 802 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.42 (ddd, $^1J_{\text{H,C}} = 126.6$ Hz, $^2J_{\text{H,C}} = 4.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.41 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 11.0$ Hz, 1 H, 4-H), 2.75 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.0$ Hz, 1 H, 4-H), 3.81 (s, 3 H, 8- OCH_3), 3.18-3.38 (m, 1 H, 3-H), 4.34 (dq, $^1J_{\text{H,C}} = 138.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 1 H, 1-H), 6.61-6.75 (m, 2 H, 5-H und 7-H), 7.09 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4$ (d, $^2J_{\text{C,C}} = 36.2$ Hz, 1-Me), 37.4 (C-4), 41.8 (C-3), 47.4 (d, $^2J_{\text{C,C}} = 36.2$ Hz, C-1), 55.1 (8-OMe), 107.8 (C-7), 121.3 (C-5), 126.5 (C-6), 129.3 (C-8a), 135.7 (C-4a), 155.9 (C-8) ppm.

MS (ESI positiv): $m/z = 194.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

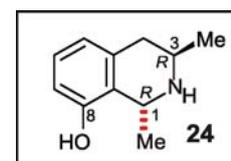
HRMS (ESI) berechnet für $^{13}\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}$: 194.1450 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 194.1450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.2.2 $[\text{1,1}'\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{-(1R,3R)-8-Hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (24)}$

Zu einer Lösung von **35** (20.0 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (6 mL) wurde bei 0°C unter Argon BBr_3 (0.72 mL einer 1M Lösung in Hexan, 0.72 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 18 h bei RT gerührt. Man gab MeOH (4 mL) zu und rührte erneut 1 h lang. Alle flüchtigen Bestandteile wurden *in vacuo* entfernt und der Feststoff mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 18.0 mg (0.10 mmol, 99%).

$[\alpha]_D^{20} = -5.3$ ($c = 0.1$, MeOH).



HRMS (ESI) berechnet für $^{13}\text{C}_2\text{-C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$: 180.1299 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 180.1297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Alle spektroskopischen Daten (^1H -, ^{13}C -NMR, IR) waren in Übereinstimmung mit den oben angegebenen Daten der aus *T. peltatum* isolierten Verbindung

2.3 Fütterungsexperimente an Kalluskulturen von *Triphyophyllum peltatum*

Der jeweilige [1,1'-¹³C₂]-markierte Präkursor **20** (12.0 mg) oder **24** (12.0 mg) wurde von T. Noll und A. Irmer (im Falle von **24** nur von A. Irmer) in Form einer Lösung von 1.0 mg mL⁻¹ in EtOH/H₂O (1:16) an 5.84 g Trockengewicht Kallus (im Falle von **20**) bzw. an 6.87 g Trockengewicht Kallus (im Falle von **24**) appliziert. Nach je drei Wochen wiederholte man die Applikation, so dass in Summe eine Menge von 36.0 mg verabreicht wurde. Nach insgesamt neun Wochen Fütterungsdauer wurden die Kalli vom Medium entfernt, lyophilisiert und dann mit CH₂Cl₂/MeOH (1:1) extrahiert. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck trennte man die Sekundärmetaboliten mittels präparativer HPLC unter Verwendung des Standardgradienten (siehe Kapitel 1.2) auf. Die Aufreinigung von Dioncophyllin A (**16**) erfolgte anschließend an einer semipräparativen Chromolith-RP₁₈-Säule (100 x 10 mm) mit Wasser + 0.05% TFA (A), CH₃CN + 0.05% TFA (B) als Laufmittel und folgendem Gradienten: Flussrate 10 mL min⁻¹; 0 min 0% B, 2 min 0% B, 8 min 15% B, 23 min 35% B, 25 min 50% B, 27 min 50% B, 27.5 min 0% B, 30 min 0% B. Die Trennung des Tetrahydroisochinolins **24** und seines Dihydro-Analogs **20** im Verlaufe der Analyse der Verfütterung von **20** wurde ebenfalls an einer semipräparativen Chromolith-RP₁₈-Säule (100 x 10 mm) durch Anwendung des folgenden Lösungsmittelgradienten erzielt: Wasser + 0.05% TFA (A), CH₃CN + 0.05% TFA (B); Flussrate 12 mL min⁻¹; 0 min 0% B, 4 min 0% B, 4.5 min 2% B, 10 min 2% B, 10.5 min 5% B, 16 min 5% B, 16.5 min 25% B, 20 min 0% B, 30 min 0% B.

Der Markierungsgrad aller isolierten Verbindungen wurde durch ¹³C-NMR-Spektroskopie ermittelt. Im Falle von Dioncophyllin A (**16**) und Habropetalin A (**33**) wurden die C-C-Konnektivitäten zudem durch Aufnahme von 2D-INADEQUATE-Spektren bestätigt.

3 Isolierung der Inhaltsstoffe aus soliden Kalluskulturen von *Triphyophyllum peltatum* und *Ancistrocladus abbreviatus*

3.1 Extraktion und Isolierung der Inhaltsstoffe

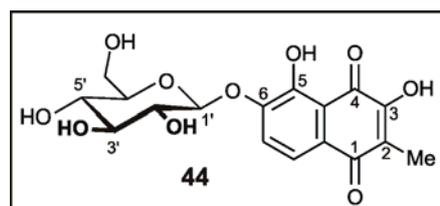
Die Kalli wurden vom Medium abgesammelt, lyophilisiert und gemahlen. Es ergaben sich im Falle von *T. peltatum* 6.87 g und im Falle von *A. abbreviatus* 8.04 g Trockenmasse, die anschließend 3 d lang mit CH₂Cl₂/MeOH 1:1 extrahiert wurden. Man erhielt nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile 1.49 g (*T. peltatum*) bzw. 1.83 g (*A. abbreviatus*) Rohextrakt, der in MeOH gelöst wurde und nach Filtration über PTFE mittels präparativer HPLC in die jeweiligen Inhaltsstoffe aufgetrennt wurde. Unter Verwendung des Standardgradienten und der SymmetryPrep-C-18-Säule (siehe Kapitel 1.2) wurden im Falle von *T. peltatum* **44** (18.5 mg, $t_R = 15.4$ min) und **45** (9.6 mg, $t_R = 21.6$ min) als Reinstoffe erhalten. Die Auftrennung des Extraktes von *A. abbreviatus* lieferte **13** (11.0 mg, $t_R = 32.3$ min), **14** (4.9 mg, $t_R = 23.6$ min), **45** (10.9 mg, $t_R = 21.6$ min), **51** (5.6 mg, $t_R = 25.2$ min), **54** (12.0 mg, $t_R = 24.3$ min), **55** (4.4 mg, $t_R = 26.0$ min), **56** (5.2 mg, $t_R = 28.8$ min), **57** (5.9 mg, $t_R = 28.4$ min), **58** (4.5 mg, $t_R = 29.3$ min) und **59** (6.4 mg, $t_R = 26.0$ min). Die Verbindungen **56-59** wurden mittels Blitzchromatographie an SiO₂ weiter aufgereinigt.

3.2 Dioncochinon A (**44**)

Gelbe Kristalle (MeOH, 18.5 mg).

Schmp.: 189 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20} = +67.2$ ($c = 0.05$, DMSO/MeOH 1:1).



UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 206$ (1.72), 255 (1.37), 295 (0.75), 413 (0.34) nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3405$ (br, m), 2923 (m), 2853 (w), 1638 (s), 1458 (m), 1365 (w), 1262 (m), 1074 (s), 842 (w), 641 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.91$ (s, 3 H, 2-CH₃), 3.18 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 4'-H), 3.29-3.31 (m, 1 H, 5'-H), 3.30-3.32 (m, 1 H, 2'-H), 3.38 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, 3'-H), 3.47 (dd, ²J = 11.9 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1 H, 6'-H), 3.68 (dd, ²J = 11.9 Hz, ³J = 1.9 Hz, 1 H,

6'-H), 5.07 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.43 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 7-H), 7.45 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 8-H), 10.89 (s, 1 H, 3-OH), 11.42 (s, 1 H, 5-OH) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.7$ (2-Me), 60.4 (C-6'), 69.4 (C-4'), 73.0 (C-5'), 76.5 (C-2'), 77.2 (C-3'), 99.8 (C-1'), 114.0 (C-4a), 118.8 (C-7), 119.7 (C-8), 120.7 (C-2), 125.0 (C-8a), 150.0 (C-6), 150.3 (C-5), 155.1 (C-3), 183.4 (C-4), 184.4 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220.1 [M-Glc] $^+$ (100), 192.1 [M-Glc-H $_2$ O] $^+$ (24), 163.1 (19), 146.1 (25).

HRMS (ESI) berechnet für C $_{17}$ H $_{17}$ O $_{10}$: 381.0827 [M-H] $^-$;
gemessen: 381.0827 [M-H] $^-$.

Tabelle 6. NMR-Daten von Dioncochinon A (**44**) in DMSO- d_6 .

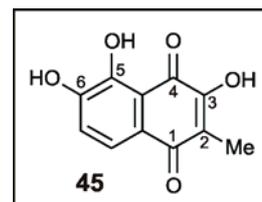
Position	^{13}C [ppm]	^1H [ppm]	HMBC	COSY (J_{HH} [Hz])
1	184.4			
2	120.7			
3	155.1			
4	183.4			
5	150.3			
6	150.0			
7	118.8	7.43, <i>d</i>	5, 6, 9	8 (8.6)
8	119.7	7.45, <i>d</i>	1, 6, 10	7 (8.6)
9	125.0			
10	114.0			
1'	99.8	5.07, <i>d</i>	6, 2', 3'	2' (7.4)
2'	76.5	3.30-3.32, <i>m</i>	1', 2'	
3'	77.2	3.38, <i>dd</i>	1', 5'	2' (7.6), 5' (1.9)
4'	69.4	3.18, <i>d</i>	2', 3', 6'	5' (8.5)
5'	73.0	3.29-3.31, <i>m</i>	1', 3', 6'	
6'	60.4	α 3.47, <i>dd</i> β 3.68, <i>dd</i>	3', 4' 3', 4'	5' (5.8), 6' β (11.9) 5' (1.9), 6' α (11.9)
2-Me	8.7	1.91, <i>s</i>	1, 2, 3	
3-OH		10.89, <i>s</i>	2, 3, 4	
5-OH		11.42, <i>s</i>	4, 5, 6, 10	

3.3 Dioncochinon B (**45**)

Rote Nadeln (CDCl $_3$, 9.6 mg).

Schmp.: 218 °C (CDCl₃).

UV (MeOH): λ_{\max} = 215 (1.57), 269 (1.12), 317 (0.67), 416 (0.33) nm.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3408 (br, m), 2922 (m), 2853 (w), 1618 (s), 1459 (m), 1297 (s), 1209 (w), 1105 (m), 430 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.09 (s, 3 H, 2-CH₃), 6.03 (s, 1 H, 6-OH), 7.02 (s, 1 H, 3-OH), 7.18 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 7.64 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 11.20 (s, 1 H, 5-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.9 (2-Me), 113.4 (C-4a), 120.4 (C-7), 121.3 (C-8), 124.3 (C-8a), 126.5 (C-2), 142.8 (C-5), 148.0 (C-6), 149.3 (C-3), 184.7 (C-4), 185.0 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220.1 [M]⁺ (46), 192.1 [M-H₂O]⁺ (15), 163.1 (13), 146.1 (12).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₇O₅: 219.0299 [M-H]⁻;
gemessen: 219.0230 [M-H]⁻.

Tabelle 7. NMR-Daten von Dioncochinon B (**45**) in CDCl₃.

Position	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm]	HMBC	COSY (J _{HH} [Hz])
1	185.0			
2	126.5			
3	149.3			
4	184.7			
5	142.8			
6	148.0			
7	120.4	7.18, <i>d</i>	5, 6, 7, 9	8 (8.6)
8	121.3	7.64, <i>d</i>	1, 5, 6, 10	7 (8.6)
9	124.3			
10	113.4			
2-Me	8.9	2.09, <i>s</i>	1, 2, 3	
3-OH		7.02, <i>s</i>	2, 3, 4	
5-OH		11.20, <i>s</i>	4, 5, 6, 10	
6-OH		6.03, <i>s</i>		

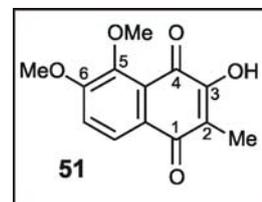
3.3.1 Derivatisierung von Dioncochinon B (45) zu 3-Hydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (Ancistrochinon C, 51)

Die Darstellung von Diazomethan erfolgte wie in der Literatur beschrieben:^[271] Eine Lösung von KOH (0.5 g) in Ethanol (25 mL) und H₂O (0.8 mL) tropfte man vorsichtig in eine auf 60 °C erwärmte Vorlage von Diazald (2.15 g) in Et₂O (20 mL). Das entstehende Diazomethan wurde gemeinsam mit Et₂O direkt in eine Lösung von **45** (isoliert aus Zellkulturen von *T. peltatum*) in Et₂O (15 mL) destilliert. Nach 2 h Rühren der Reaktionsmischung bei RT wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH 100:0 bis 100:2) aufgereinigt. Die Titelverbindung fiel in Form eines gelben Feststoffes an.

Ausbeute: 4.2 mg (16.6 μmol, 62%).

Schmp.: 217 °C (H₂O/CH₃CN).

Lit.^[92] 235 °C (Benzol/CHCl₃).



UV (MeOH): λ_{\max} = 199 (1.81), 263 (1.57), 291 (0.78), 365 (0.33) nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3854 (m), 2923 (w), 2852 (w), 1655 (s), 1637 (m), 1573 (m), 1383 (m), 1359 (m), 1277 (m), 1204 (w), 1069 (m), 1026 (w), 740 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.99 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.87 (s, 3 H, OCH₃-6), 3.89 (s, 3 H, 5-OCH₃), 7.11 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.46 (s, 1 H, 3-OH), 7.87 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 8.5 (2-Me), 56.2 (6-OMe), 61.2 (5-OMe), 116.5 (C-7), 118.9 (C-2), 122.4 (C-4a), 124.4 (C-8), 126.4 (C-8a), 149.7 (C-5), 153.5 (C-3), 157.8 (C-6), 180.1 (C-4), 184.2 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248.1 [M]⁺ (78), 234.1 [M-CH₂O]⁺ (100), 209.1 (94), 149.1 (61).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₁O₅: 247.0612 [M-H]⁻;

gemessen: 247.0612 [M-H]⁻.

Tabelle 8. NMR-Daten von Ancistrochinon C (**51**) in CDCl₃.

Position	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm]	HMBC	NOESY	COSY (J _{HH} [Hz])
1	184.2				
2	118.9				
3	153.5				
4	180.1				
5	149.7				
6	157.8				
7	116.5	7.11, <i>d</i>	5, 6, 9	8, 6-OMe	8 (8.6)
8	124.4	7.87, <i>d</i>	1, 6, 10	7	7 (8.6)
9	126.4				
10	122.4				
2-Me	8.5	1.99, <i>s</i>	1, 2, 3	3-OH	
3-OH		7.46, <i>s</i>	2, 3, 4	2-Me	
5-OMe	61.2	3.89, <i>s</i>	6-OMe	6-OMe	
6-OMe	56.2	3.87, <i>s</i>	5-OMe	7, 5-OMe	

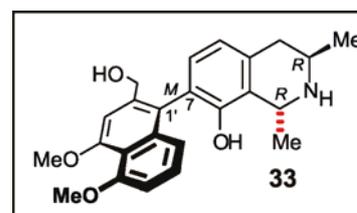
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur für synthetisches Material berichteten Werten.^[92]

3.4 Habropetalin A (**33**)

Brauner Feststoff (MeOH, 4.1 mg).

Schmp.: 224 °C (MeOH).

Lit.^[56] 225 °C (MeOH).



$[\alpha]_D^{20} = -15.5$ ($c = 0.1$, MeOH).

Lit.^[56] -16.5 ($c = 0.1$, MeOH).

UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 233$ (1.21), 304 (0.42) nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3410$ (br, m), 2957 (m), 2922 (w), 1593 (s), 1460 (m), 1428 (m), 1341 (w), 1300 (m), 1261 (w), 1204(m), 1098 (m), 813 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.52$ (d, ³J = 6.3 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.69 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.93 (dd, ²J = 17.3 Hz, ³J = 11.8 Hz, 1 H, 4-H_{eq}), 3.22 (dd, ²J = 17.7 Hz, ³J = 4.8 Hz,

1 H, 4-H_{ax}), 3.92 (s, 3 H, OCH₃), 3.88-3.95 (m, 1 H, 3-H), 4.00 (s, 3 H, OCH₃), 4.40 (s, 2 H, CH₂OH), 4.86-4.94 (m, 1 H, 1-H), 6.84 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.86 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.91 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 6.96 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, 8'-H), 7.19 (dd, ³J = 8.2 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1 H, 7'-H), 7.24 (s, 1 H, 3'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (1-Me, d, J_{C,C} = 35.6 Hz, 4 % Markierungsgrad), 19.4 (3-Me), 34.6 (C-4), 45.3 (C-1), 50.0 (C-1, d, J_{C,C} = 35.6 Hz, 4 % Markierungsgrad), 56.9 (5'-OMe), 57.1 (4'-OMe), 63.2 (CH₂OH), 107.0 (C-3'), 107.9 (C-6'), 118.7 (C-4a), 119.8 (C-8'), 121.5 (C-5), 124.8 (C-7), 125.2 (C-1'), 127.8 (C-7'), 132.9 (C-8a), 133.0 (C-6), 138.3 (C-4a), 140.4 (C-8a), 148.9 (C-2'), 152.6 (C-8), 159.0 (C-4'), 159.2 (C-5') ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₂₈NO₄: 394.2013 [M+H]⁺;
gemessen: 394.2013 [M+H]⁺.

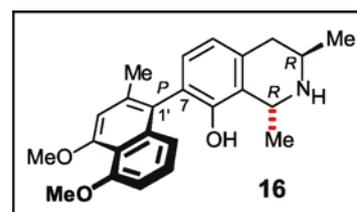
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[56] Bestätigt wurde die Identität von **33** zudem durch HPLC-Koelution mit authentischem Material.

3.5 Dioncophyllin A (16)

Brauner Feststoff (MeOH, 4.9 mg);

Schmp.: 212 °C (MeOH).

Lit.^[65] 214 °C (CHCl₃).



[α]_D²⁰ = -12.6 (c = 0.1, CHCl₃).

Lit.^[65] -14.9 (c = 1.0, CHCl₃).

UV (MeOH): λ_{max} = 231 (1.05), 306 (0.31) nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 (br, m), 2951 (m), 2921 (w), 1601 (s), 1452 (m), 1355 (w), 1288 (m), 1261 (w), 1223 (m), 1204(m), 1132 (m), 811 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.26$ (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.47 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.14 (s, 3 H, 2'- CH_3), 2.57 (dd, $^2J = 16.6$ Hz, $^3J = 11.1$ Hz, 1 H, 4- H_{eq}), 2.83 (dd, $^2J = 16.6$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 3.33-3.42 (m, 1 H, 3-H), 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 3.95 (s, 3 H, OCH_3), 4.42 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 6.71- 6.76 (m, 2 H, 5-H und 6'-H), 6.82 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, 6-H), 6.88 (s, 3 H, 3'-H), 6.89 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.16 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 20.5$ (1-Me, d, $J_{\text{C,C}} = 35.6$ Hz, 5 % Markierungsgrad), 20.8 (3-Me), 22.3 (2'-Me), 36.4 (C-4), 43.0 (C-1), 50.1 (C-1, d, $J_{\text{C,C}} = 35.6$ Hz, 5 % Markierungsgrad), 56.8 (5'-OMe), 56.9 (4'-OMe), 107.0 (C-7), 110.0 (C-1'), 110.4 (C-6), 119.9 (C-8'), 121.4 (C-5), 124.8 (C-3'), 126.9 (C-7'), 127.3 (C-6'), 128.1 (C-4a), 130.4 (C-8a), 135.7 (C-4'a), 137.5 (C-8'a), 138.6 (C-2'), 152.0 (C-8), 157.8 (C-5'), 158.4 (C-4') ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: 378.2069[M+H] $^+$;
gemessen: 378.2071 [M+H] $^+$.

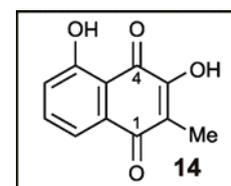
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[65] Bestätigt wurde die Identität von **16** zudem durch HPLC-Koelution mit authentischem Material.

3.6 Droseron (**14**)

Gelbe, transparente Prismen (MeOH, 11.0 mg).

Schmp.: 178-180 °C (MeOH).

Lit.^[26] 179-181 °C (MeOH).



UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 209$ (1.82), 227 (1.38), 254 (1.54), 300 (0.94), 414 (0.69) nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3323$ (m), 2923 (w), 1624 (s), 1456 (m), 1308 (m), 1295 (m), 1202 (m), 1089 (m), 750 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.10$ (s, 3 H, 2- CH_3), 7.19 (s, 1 H, 3-OH), 7.19 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, 8-H), 7.60-7.67 (m, 2 H, 6-H und 7-H), 11.09 (s, 1 H, 5-OH) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.8$ (2-Me), 117.0 (C-4a), 119.7 (C-6), 121.8 (C-2), 123.2 (C-8), 132.7 (C-8a), 137.5 (C-7), 152.8 (C-3), 161.2 (C-5), 184.5 (C-4), 190.0 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 204.1 $[\text{M}]^+$ (100), 176.1 (24), 147.1 (36), 121.1 (29).

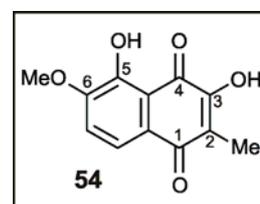
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[26]

3.7 Ancistrochinon B (54)

Orange-farbene Nadeln ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 10.9 mg).

Schmp.: 218-220 °C ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$).

Lit.^[92] 215-217 °C (MeOH).



UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 203$ (1.66), 257 (1.48), 299 (0.94), 417 (0.48) nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3365$ (m), 2924 (w), 1632 (s), 1457 (m), 1372 (m), 1307 (m), 1264 (s), 1066 (m), 1018 (w), 746 (w), 713 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.01$ (s, 3 H, 2- CH_3), 3.91 (s, 3 H, 6- OCH_3), 7.00 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.10 (s, 1 H, 3-OH), 7.59 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 8-H), 11.38 (s, 1 H, 5-OH) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.8$ (2-Me), 56.3 (6-OMe), 113.0 (C-4a), 115.9 (C-7), 120.9 (C-8), 122.5 (C-2), 124.3 (C-8a), 151.7 (C-6), 152.7 (C-3), 153.0 (C-5), 183.4 (C-1), 184.9 (C-4) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 234.1 $[\text{M}]^+$ (100), 188.1 (26), 149.1 (21).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_5$: 233.0455 $[\text{M}-\text{H}]^-$;
gemessen: 233.0455 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Tabelle 9. NMR-Daten von Ancistrochinon B (**54**) in CDCl₃.

Position	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm]	HMBC	NOESY	COSY (J _{HH} [Hz])
1	183.4				
2	122.5				
3	152.7				
4	184.9				
5	153.0				
6	151.7				
7	115.9	7.00, <i>d</i>	5, 6, 9	8, 6-OMe	8 (8.3)
8	120.9	7.59, <i>d</i>	1, 6, 10	7	7 (8.3)
9	124.3				
10	113.0				
2-Me	8.8	2.01, <i>s</i>	1, 2, 3		
3-OH		7.10, <i>s</i>			
5-OH		11.38, <i>s</i>	6, 10		
6-OMe	56.3	3.91, <i>s</i>	5	7	

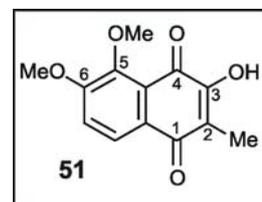
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur für synthetisches Material berichteten Werten.^[92]

3.8 Ancistrochinon C (**51**)

Gelbe Nadeln (H₂O/CH₃CN, 12.0 mg).

Schmp.: 217 °C (H₂O/CH₃CN).

Lit.^[92] 235 °C (Benzol/CHCl₃).



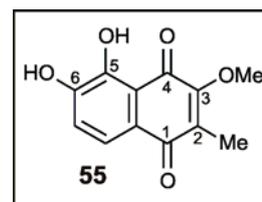
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren in perfekter Übereinstimmung mit den Werten des synthetisch erhaltenen **51** (siehe S. 110).

3.9 Malvon A (**55**)

Roter Feststoff (CH₂Cl₂, 5.6 mg).

Schmp.: 168 °C (CH₂Cl₂).

Lit.^[93] 235 °C (nicht angegeben).



UV (MeOH): λ_{max} = 204 (1.54), 265 (0.97), 314 (0.77), 416 (0.18) nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3385 (br, m), 2924 (s), 2854 (m), 1638 (m), 1614 (m), 1459 (m), 1305 (m), 1110 (w), 812 (w), 729 (w), 617 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 2.11 (s, 3 H, 2- CH_3), 4.08 (s, 3 H, 3- OCH_3), 6.16 (s, 1 H, 6-OH), 7.17 (dd, 3J = 8.3 Hz, 5J = 0.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.62 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 12.05 (d, 5J = 0.6 Hz, 1 H, 5-OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 9.7 (2-Me), 61.2 (3-OMe), 114.4 (C-4a), 119.4 (C-7), 120.8 (C-8), 123.8 (C-8a), 135.1 (C-2), 148.4 (C-5), 150.4 (C-6), 156.9 (C-3), 184.0 (C-1), 186.7 (C-4) ppm.

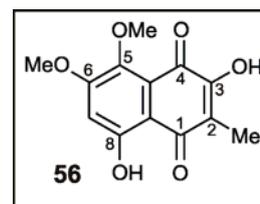
MS (CI, CH_4): m/z (%) = 235.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_5$: 233.0455 $[\text{M}-\text{H}]^-$;
gemessen: 233.0457 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Tabelle 10. NMR-Daten von Malvon A (**55**) in CDCl_3 .

Position	^{13}C [ppm]	^1H [ppm]	HMBC	COSY (J_{HH} [Hz])
1	184.0			
2	135.1			
3	156.9			
4	186.7			
5	148.4			
6	150.4			
7	119.4	7.17, <i>d</i>	5, 6, 9	8 (8.3), 5-OH (0.6)
8	120.8	7.62, <i>d</i>	1, 6, 10	7 (8.3)
9	123.8			
10	114.4			
2-Me	9.7	2.11, <i>s</i>	1, 2, 3	
3-OMe	61.2	4.08, <i>s</i>	2	
5-OH		12.05, <i>s</i>	5, 6, 10	7 (0.6)
6-OH		6.16, <i>s</i>		

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[93]

3.10 Ancistrochinon D (56)Rote Nadeln (CH₂Cl₂, 5.2 mg).Schmp.: 218-220 °C (CH₂Cl₂).UV (MeOH): λ_{\max} = 215 (1.02), 261 (0.58), 305 (0.41), 411 (0.23) nm.IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3349 (m), 2925 (w), 2854 (w), 1650 (s), 1609 (s), 1478 (m), 1426 (m), 1392 (m), 1334 (m), 1291 (m), 1260 (m), 1149 (s), 1022 (m), 861 (w), 461 (w) cm⁻¹.¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.07 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.89 (s, 3 H, 5-OCH₃), 3.94 (s, 3 H, 6-OCH₃), 6.70 (s, 1 H, 7-H), 7.64 (s, 1 H, 3-OH), 13.44 (s, 1 H, 8-OH) ppm.¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 8.1 (2-Me), 56.4 (6-OMe), 61.2 (5-OMe), 106.6 (C-8a), 107.2 (C-7), 118.7 (C-2), 120.6 (C-4a), 145.9 (C-5), 153.7 (C-3), 160.0 (C-6), 160.9 (C-8), 179.1 (C-4), 189.5 (C-1) ppm.Tabelle 11. NMR-Daten von Ancistrochinon D (**56**) in CDCl₃.

Position	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm]	HMBC	NOESY	COSY (J _{HH} [Hz])
1	189.5				
2	118.7				
3	153.7				
4	179.1				
5	145.9				
6	160.0				
7	107.2	6.70, <i>s</i>	1, 5, 6, 8, 9	8-OH, 6-OMe	
8	160.9				
9	106.6				
10	120.6				
2-Me	8.1	2.07, <i>s</i>	1, 2, 3	3-OH	
3-OH		7.64, <i>s</i>	2, 3, 4	2-Me	
8-OH		13.44, <i>s</i>	1, 6, 7, 8	7	
5-OMe	61.2	3.89, <i>s</i>	5	6-OMe	
6-OMe	56.4	3.94, <i>s</i>	6	7, 5-OMe	

MS (CI, CH₄): m/z (%) = 265.1 [M+H]⁺ (100).

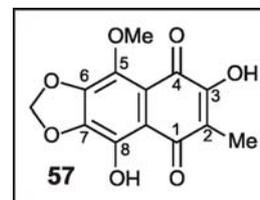
HRMS (ESI) berechnet für $C_{13}H_{13}O_6$: 265.0706 $[M+H]^+$;
gemessen: 265.0709 $[M+H]^+$.

3.11 Nepenthon A (57)

Roter Feststoff (CH_2Cl_2 , 5.9 mg).

Schmp.: 242 °C (Zersetzung, CH_2Cl_2).

Lit.^[94] 255-260 °C (Zersetzung mit Abnahme ab 249 °C, Aceton).



UV (MeOH): $\lambda_{max} = 210$ (1.67), 273 (2.36), 315 (1.11), 375 (0.51) nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422$ (br, m), 3310 (m), 2924 (s), 2854 (m), 1735 (w), 1654 (m), 1619 (m), 1459 (w), 1387 (w), 1316 (w), 1058 (s), 473 (w), 455 (w), 422 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.04$ (s, 3 H, 2- CH_3), 4.10 (s, 3 H, 5- OCH_3), 6.21 (s, 2 H, MOM- CH_2), 7.84 (s, 1 H, 3-OH), 13.21 (s, 1 H, 8-OH) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.9$ (2-Me), 61.0 (5-OMe), 104.0 (CH_2), 111.8 (C-9 oder C-10), 114.0 (C-10 oder C-9), 117.1 (C-2), 141.3 (C-5), 143.0 (C-6), 143.3 (C-7), 144.0 (C-8), 154.3 (C-3), 177.7 (C-4), 190.7 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 278.1 $[M]^+$ (11), 149.1 (100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{13}H_9O_7$: 277.0353 $[M-H]^-$;
gemessen: 277.0352 $[M-H]^-$.

Tabelle 12. NMR-Daten von Nepenthon A (57) in $CDCl_3$.

Position	^{13}C [ppm]	1H [ppm]	HMBC	COSY (J_{HH} [Hz])
1	190.7			
2	117.1			
3	154.3			
4	177.7			
5	141.3			
6	143.0			

7	143.3		
8	144.0		
9	114.0		
10	111.8		
2-Me	8.9	2.04, <i>s</i>	1, 2, 3
3-OH		7.84, <i>s</i>	2, 3, 4
8-OH		13.21, <i>s</i>	6, 7, 8, 9
5-OMe	61.0	4.10, <i>s</i>	5
OCH ₂ O	104.0	6.21, <i>s</i>	6, 7

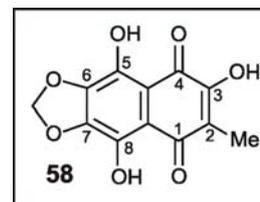
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[94]

3.12 Ancistrochinon E (58)

Roter Feststoff (CH₂Cl₂, 4.5 mg).

Schmp.: 242 °C (Sublimation, CH₂Cl₂).

UV (MeOH): λ_{\max} = 233 (0.89), 263 (0.82), 343 (0.39), 460 (0.32) nm.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3384 (br, m), 2961 (m), 2923 (s), 2853 (m), 1654 (s), 1560 (m), 1459 (m), 1262 (m), 1098 (s), 1027 (m), 801 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.07 (s, 3 H, 2-CH₃), 6.25 (s, 2 H, OCH₂O), 11.48 (s, 1 H, 5-OH), 12.94 (s, 1 H, 8-OH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 8.1 (2-Me), 104.5 (OCH₂O), 107.8 (C-4a), 109.0 (C-8a), 120.8 (C-2), 140.8 (C-7), 144.4 (C-5), 144.6 (C-6), 144.9 (C-8), 153.9 (C-3), 180.9 (C-4), 188.7 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 264.0 [M]⁺ (100), 236.0 (44), 149.1 (33).

HRMS (EI) berechnet für C₁₂H₈O₇: 264.0273 [M]⁺;
gemessen: 264.0266 [M]⁺.

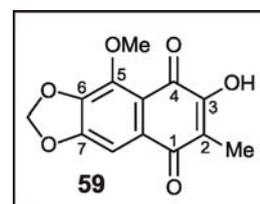
Tabelle 13. NMR-Daten von Ancistrochinon E (**58**) in CDCl₃.

Position	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm]	HMBC	COSY (J _{HH} [Hz])
1	188.7			
2	120.8			
3	153.9			
4	180.9			
5	144.4			
6	144.6			
7	140.8			
8	144.9			
9	109.0			
10	107.8			
2-Me	8.1	2.07, <i>s</i>	1, 2, 3	
3-OH				
5-OH		11.48, <i>s</i>	5, 6, 7, 10	
8-OH		12.94, <i>s</i>	6, 8, 9	
OCH ₂ O	104.5	6.25, <i>s</i>	6, 7	

3.13 Ancistrochinon F (**59**)

Gelber Feststoff (CH₂Cl₂, 6.4 mg).

Schmp.: 220 °C (Zersetzung, CH₂Cl₂).



UV (MeOH): λ_{\max} = 220 (1.13), 271 (1.06), 319 (0.53), 377 (0.17) nm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3412 (br, m), 2924 (s), 2853 (w), 1734 (m), 1638 (s), 1584 (m), 1347 (m), 1245 (m), 1096 (m), 1033 (m), 747 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (s, 3 H, 2-CH₃), 4.14 (s, 3 H, 5-OCH₃), 6.11 (s, 2 H, OCH₂O), 7.39 (s, 1 H, 8-H), 7.67 (s, 1 H, 3-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 8.4 (2-Me), 60.6 (5-OMe), 102.5 (OCH₂O), 103.1 (C-8), 116.2 (C-4a), 117.1 (C-2), 131.8 (C-8a), 140.6 (C-6), 144.4 (C-5), 153.4 (C-3), 154.0 (C-7), 178.9 (C-4), 183.6 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262.0 [M]⁺ (20), 149.1 (100).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₉O₆: 261.0404 [M-H]⁻;
gemessen: 261.0402 [M-H]⁻.

Tabelle 14. NMR-Daten von Ancistrochinon F (**59**) in CDCl₃.

Position	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm]	HMBC	COSY (J _{HH} [Hz])
1	183.6			
2	117.1			
3	153.4			
4	178.9			
5	144.4			
6	140.6			
7	154.0			
8	103.1	7.39, <i>s</i>	1, 6, 7, 10	
9	131.8			
10	116.2			
2-Me	8.4	2.02, <i>s</i>	1, 2, 3	
3-OH		7.67, <i>s</i>		
5-OMe	60.6	4.14, <i>s</i>	5	
OCH ₂ O	102.5	6.11, <i>s</i>	6, 7	

4 Totalsynthese von 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C [(*M*)-60]

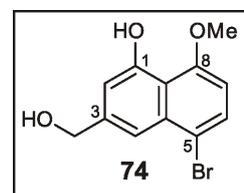
4.1 Synthese der Naphthalin-Hälfte 66

4.1.1 5-Brom-8-methoxy-3-hydroxymethylen-naphthalin-1-ol (74)

In einem ausgeheizten Schlenk-Kolben wurde der Diester **68** (1.00 g, 2.83 mmol) in Et₂O (50 mL) mit LiAlH₄ (215 mg, 5.66 mmol) versetzt, 5 h lang bei RT gerührt und anschließend vorsichtig mit HCl (2N Lösung in H₂O) hydrolysiert. Man extrahierte die wäßrige Phase mit Et₂O, trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und entfernte alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff erhalten, der zu analytischen Zwecken aus PE/EE umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 743 mg (2.62 mmol, 93%).

Schmp.: 117 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3407 (m), 3385 (m), 2921 (w), 2844 (w), 1633 (w), 1603 (m), 1572 (w), 1386 (s), 1358 (m), 1273 (m), 1228 (m), 1159 (m), 1083 (s), 976 (w), 958 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.06 (s, 3 H, 8-OCH₃), 4.81 (s, 2 H, CH₂OH), 6.64 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1 H, 7-H), 6.96 (d, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.61 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.67 (d, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 9.41 (s, 1 H, 1-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.3 (8-OMe), 65.1 (OCH₂), 104.4 (C-7), 110.3 (C-2), 115.0 (C-5), 115.3 (C-8a), 115.8 (C-4), 129.7 (C-6), 134.3 (C-3), 142.2 (C-4a), 155.0 (C-8), 155.9 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 284.0/282.0 [M]⁺ (98/100), 268.9/266.9 [M-CH₃]⁺ (24/21).

CHN berechnet für C₁₉H₁₄Br₂O₄: C: 50.91 H: 3.92;

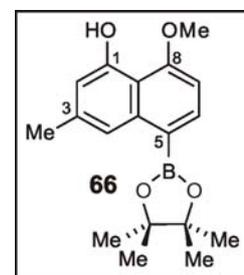
gemessen: C: 51.31 H: 4.05.

4.1.2 8-Methoxy-3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-naphthalin-1-ol (66)

Das Naphthalin **75** (55.0 mg, 0.20 mmol) wurde mit KOAc (121 mg, 1.23 mmol) 20 min bei 70 °C im Feinvakuum getempert. Unter Argon wurde in DMF (10 mL) aufgenommen, Pinacoldiboran (77.0 mg, 0.30 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 10 min lang mittels Durchleiten eines Argonstromes entgast. Nach Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (24.0 mg, 0.02 mmol) wurde das Reaktionsgemisch erneut 15 min lang entgast und anschließend unter Schutzgas 2 h bei 90 °C gerührt. Nach Filtern über Celite entfernte man alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer, der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an SiO₂ aufgereinigt (PE/EE 6:1) und man erhielt einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 54.1 mg (0.17 mmol, 83%).

Schmp.: 89-90 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 (br, s), 2924 (m), 1654 (m), 1459 (w), 1022 (m), 484 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 12H, Pinacol-CH₃), 2.45 (s, 3 H, 3-CH₃), 4.06 (s, 3 H, 8-OCH₃), 6.70 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.74 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.90 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H, 6-H), 8.02 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 9.26 (s, 1 H, 1-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (2-CH₃), 25.3 (Pinacol-CH₃), 56.3 (8-OMe), 83.9 (C-5), 103.0 (C-2), 112.6 (C-7), 113.3 (C-4a), 119.4 (C-4), 136.9 (C-6), 138.7 (C-3), 140.9 (C-8a), 154.7 (C-8), 159.3 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314.1 [M]⁺ (100), 241.1 (37), 129.1 (40).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₂₃¹⁰BO₄⁺: 313.1720 [M-H]⁺;
gemessen: 313.1720 [M-H]⁺.

CHN berechnet für C₁₈H₂₂BO₄: C: 68.81 H: 7.38;
gemessen: C: 67.67 H: 7.11.

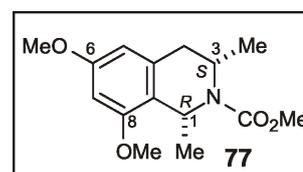
4.2 Synthese der Isochinolin-Hälfte 65

4.2.1 *N*-Carboxymethyl-(1*S*,3*S*)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (77)

Zu einer Suspension des *cis*-konfigurierten Tetrahydroisochinolins **76** (221 mg, 1.00 mmol) und NaHCO₃ (450 mg) in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) tropfte man Chlorameisensäuremethylester zu (189 mg, 2.00 mmol) und ließ 14 h bei RT rühren. Nach Filtern vom Unlöslichen wurde das Filtrat im Vakuum eingedunstet und an SiO₂ (PE/EE 4:1) aufgereinigt. Man erhielt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 276 mg (0.98 mmol, 98%).

$[\alpha]_D^{20} = +12.9$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3447$ (m), 2960 (m), 2839 (w), 1694 (m), 1610 (m), 1496 (m), 1447 (m), 1396 (m), 1346 (m), 1278 (m), 1210 (m), 1151 (m), 1107 (m), 1046 (m), 934 (s), 829 (m), 772 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.35$ (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.42 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.70 (dd, ²*J* = 15.7 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, 4-CH₂), 2.95 (dd, ²*J* = 15.7 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 1 H, 4-CH₂), 3.71 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.79 (s, 6 H, OCH₃), 4.38-4.54 (m, 1 H, 3-H), 5.31-5.62 (m, 1 H, 1-H), 6.26 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.32 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1 H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.3$ (3-Me), 22.4 (1-Me), 35.7 (C-4), 46.3 (C-1), 46.5 (C-3), 52.9 (OMe), 55.7 (OMe), 96.9 (C-7), 104.5 (C-5), 108.1 (C-8a), 135.1 (C-4a), 156.6 (N-CO₂Me), 156.7 (C-8), 159.6 (C-6) ppm.

MS (CI, 150 eV): m/z (%): 280.2 [M+H]⁺ (100), 264.2 [M-CH₃]⁺ (16).

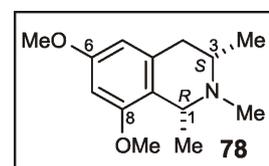
CHN berechnet für C₁₅H₂₁NO₂: C: 64.50 H: 7.58 N: 5.01;
gemessen: C: 64.31 H: 7.63 N: 4.99.

4.2.2 *N*-Methyl-(1*S*,3*S*)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (78)

Das entstandene Carbamat **77** (273 mg, 0.98 mmol) wurde unter Argon in Et₂O (20 mL) gelöst und man gab portionsweise LiAlH₄ (149 mg, 3.92 mmol) zu. Nach 4 h Rühren bei 40 °C wurde vorsichtig zunächst mit EE, dann mit H₂O aufgearbeitet. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, man extrahierte mit Et₂O und CH₂Cl₂ erschöpfend nach, trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und reinigte nach destillativem Entfernen des Lösemittels den entstandenen Rückstand mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO₂ auf (PE/EE 2:1). Das *N*-Methyl-Derivat **78** wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 180 mg (0.76 mmol, 78%).

Schmp.: 172-175 °C (MeOH).



$[\alpha]_D^{20} = +97.6$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2981$ (m), 2931 (m), 2834 (w), 1614 (m), 1599 (m), 1427 (m), 1299 (m), 1206 (m), 1173 (m), 1160 (m), 1049 (m), 935 (m), 853 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.21$ (d, ³*J* = 6.2 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.36 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.38-2.46 (m, 1 H, 3-H), 2.45 (s, 3 H, N-CH₃), 2.54 (dd, ²*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 2.6 Hz, 1 H, 4-CH₂), 2.54 (dd, ²*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, 1 H, 4-CH₂), 3.63 (q, ³*J* = 6.2 Hz, 1 H, 1-H), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 6.22 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.31 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H, 5-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.0$ (3-Me), 19.1 (1-Me), 34.0 (C-4), 41.7 (N-Me), 55.4 (C-1), 55.4 (C-3), 59.0 (OMe), 60.3 (OMe), 97.6 (C-7), 104.0 (C-5), 114.1 (C-8a), 134.0 (C-4a), 156.8 (C-8), 160.2 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 220.2 [M-CH₃]⁺ (100).

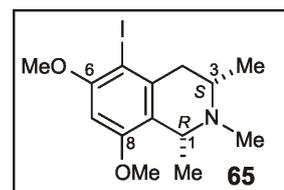
CHN berechnet für C ₁₈ H ₂₁ NO:	C: 71.46	H: 8.99	N: 5.95;
gemessen:	C: 71.36	H: 8.19	N: 5.09.

4.2.3 (1*R*,3*S*)-*N*-Methyl-5-iodo-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (65)

Man gab zu einer Suspension von **78** (50.0 mg, 0.21 mmol) und Ag₂SO₄ (167 mg, 0.53 mmol) in EtOH (20 mL) bei 0 °C I₂ (101 mg, 0.40 mmol) zu und rührte die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss zunächst 2 h bei 0 °C, dann weitere 3 h bei RT. Nach Filtern über Celite und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO₂ aufgereinigt (PE/EE 4:1) und man erhielt ein gelbes Öl.

Ausbeute: 53.0 mg (0.14 mmol, 69%).

$[\alpha]_D^{20} = +67.5$ ($c = 1.0$, MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430$ (br, s), 2929 (w), 1638 (m), 1590 (m), 1458 (m), 1324 (m), 1206 (m), 1073 (s), 494 (s), 474 (s), 423 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.25$ (d, ³*J* = 6.1 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.32 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.35-2.40 (m, 1 H, 3-H), 2.43 (s, 1 H, N-CH₃), 2.52 (dd, ²*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.82 (dd, ²*J* = 16.0 Hz, ³*J* = 3.2 Hz, 1 H, 4-H), 3.62 (q, ³*J* = 6.3 Hz, 1 H, 1-H), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 6.35 (s, 1 H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.4$ (3-Me), 22.9 (1-Me), 41.3 (C-3), 44.7 (C-4), 55.7 (OMe), 56.0 (OMe), 57.4 (N-Me), 60.7 (C-1), 81.9 (C-5), 94.3 (C-7), 123.7 (C-8a), 140.7 (C-4a), 157.2 (C-6 oder C-8), 157.6 (C-8 oder C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 361.0 [M]⁺ (1), 346.0 [M-CH₃]⁺ (100), 218.1 (8), 158.0 (8), 102.1 (10).

CHN berechnet für C₁₄H₂₀INO₂: C: 46.55 H: 5.58 N: 3.88;

gemessen: C: 43.39 H: 5.17 N: 3.89.

4.3 Suzuki-Kreuzkupplung zu 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C [(*M*)-60] und seinem (*P*)-Atrop-Diastereomer

Für die Kreuzkupplung des Isochinolins **65** mit dem Naphthalin **66** nach Suzuki wurden zwei verschiedene Methoden verwendet, für die im Folgenden an je einem Beispiel eine allgemeine Arbeitsvorschrift beschrieben ist.

Methode A: Verwendung des achiralen Katalysators Pd(PPh₃)₄

Das iodierte Isochinolin **65** (53.0 mg, 0.14 mmol) und der Naphthalin-Boronsäureester **66** (60.0 mg, 0.19 mmol) wurden unter Argon in abs. DMF (8 mL) mit K₃PO₄ (135 mg, 0.63 mmol) vorgelegt und die entstandene Suspension mittels Durchleiten eines Argonstromes 10 min lang entgast. Nach Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (15.0 mg, 0.01 mmol) entgaste man erneut 10 min, dann wurde die Reaktionsmischung 2.5 h bei 90 °C kräftig gerührt. Nach Filtrieren durch Celite entfernte man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der entstandene Rückstand wurde in CH₂Cl₂ und H₂O aufgenommen und nach Phasentrennung die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 5:1) ergab farblose Feststoffe.

Ausbeute: (*M*)-Isomer: 12 mg (28.4 µmol, 20%)

(*P*)-Isomer: 19 mg (45.0 µmol, 31%)

Verhältnis *M*:*P* = 62:38.

Methode B: Asymmetrische Suzuki-Kupplung unter Verwendung chiraler Liganden

Eine Mischung aus Pd₂dba₃ (1.0 mg, 1.4 µmol) und (*R_c,S_p*)-**84** (5.0 mg, 6.0 µmol) in entgastem Toluol (2 mL) wurde bei RT 15 min lang gerührt. Nach Zugabe von **65** (5.0 mg, 14.0 µmol), **66** (6.0 mg, 18.0 µmol) und wässriger Na₂CO₃-Lösung (0.75 mL einer 2N Lösung) rührte man die Reaktionsmischung 20 h bei 80 °C. Das Gemisch wurde bis zur Trockne eingengt und mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 2:1) aufgereinigt. Man erhielt die beiden Atrop-Diastereomere als farblose Feststoffe.

Ausbeute: 5.0 mg (11.8 µmol, 85%)

Verhältnis *M*:*P* = 34:66 (Bestimmung durch Integration der Signale von 7-H und 6'-H im ¹H-NMR).

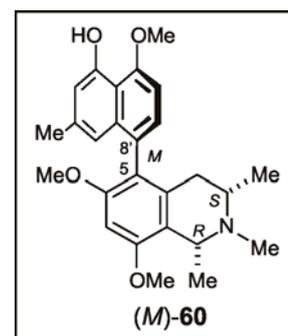
4.3.1 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C [(*M*)-60]

Schmp.: 92 °C (MeOH).

Lit.^[102] nicht in kristalliner Form erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +51.8$ ($c = 1.0$, MeOH).

Lit.^[102] $+15.7$ ($c = 0.12$, MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400$ (w), 2957 (w), 2926 (m), 2849 (m), 1690 (m), 1610 (s), 1597 (m), 1453 (m), 1416 (w), 1385 (w), 1266 (w), 875 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.28$ (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.75 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.23 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2.35 (dd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 11.0$ Hz, 1 H, 4-H), 2.49 (dd, $^2J = 17.4$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H, 4-H), 3.01 (s, 3 H, N-CH₃), 3.21-3.26 (m, 1 H, 3-H), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 4.10 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (q, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 6.51 (s, 1 H, 7-H), 6.65 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.78 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.92 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.07 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 6'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 18.0$ (3-Me), 20.0 (1-Me), 22.1 (2'-Me), 33.1 (C-4), 41.5 (N-Me), 56.4 (OMe), 56.5 (OMe), 56.8 (5'-OMe), 60.1 (C-3), 61.9 (C-1), 96.2 (C-7), 104.4 (C-6'), 113.1 (C-3'), 114.8 (C-4'a), 114.9 (C-5), 116.7 (C-1'), 121.6 (C-8a), 127.5 (C-8'), 129.7 (C-7'), 134.7 (C-8a), 137.5 (C-2'), 139.2 (C-4a), 156.2 (C-5'), 157.5 (C-4'), 157.9 (C-6), 159.9 (C-8) ppm.

MS (ESI positiv): $m/z = 422.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für C ₂₆ H ₃₂ NO ₄ :	422.2325 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen:	422.2325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CD (MeOH): $\Delta\epsilon = 205(-13.8)$, 231 (+37.0), 242 (-14.6) nm.

Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen gut mit den in der Literatur berichteten Werten überein.^[102] Bei Anwendung des Standardgradienten (siehe Kapitel 1.2) an einer Symmetry-C₁₈-Säule (Waters; 4.6 x 250 mm, 5 μm) ergaben sich folgende Retentionszeiten: R_f (synthetisch) = 16.91, R_f (isoliert) = 16.97. Koelution des synthetisch

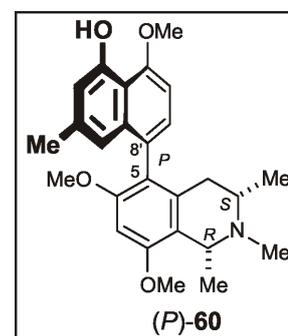
dargestellten Produktes mit dem Naturstoff erwies die beiden Stoffe als chromatographisch identisch.

4.3.2 (P)-60

Schmp.: 92 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20} = +52.0$ ($c = 1.0$, MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400$ (w), 2957 (w), 2926 (m), 2849 (m), 1690 (m), 1610 (s), 1597 (m), 1453 (m), 1416 (w), 1385 (w), 1266 (w), 875 (w) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.26$ (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.72 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.22 (s, 3 H, 2'- CH_3), 2.24 (dd, $^2J = 17.3$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, 4-H), 2.58 (dd, $^2J = 17.3$ Hz, $^3J = 11.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.03 (s, 3 H, N- CH_3), 3.16-3.20 (m, 1 H, 3-H), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 4.10 (s, 3 H, OCH₃), 4.68 (q, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 6.45 (s, 1 H, 7-H), 6.64 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.76 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.91 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.07 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 6'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 16.4$ (3-Me), 18.3 (1-Me), 20.4 (2'-Me), 32.5 (C-4), 40.0 (N- CH_3), 54.8 (8-OMe), 54.9 (6-OMe), 55.3 (5'-OMe), 58.9 (C-3), 60.6 (C-1), 94.2 (C-7), 102.8 (C-6'), 111.7 (C-3'), 113.1 (C-4'a), 113.6 (C-5), 115.1 (C-1'), 119.9 (C-8a), 126.1 (C-8'), 128.4 (C-7'), 133.0 (C-8'a), 135.5 (C-2'), 137.6 (C-4a), 154.6 (C-5'), 156.1 (C-4'), 156.4 (C-6), 158.4 (C-8) ppm.

MS (ESI positiv): $m/z = 422.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_4$: 422.2325 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 422.2325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CD (MeOH): $\Delta\epsilon = 211$ (-8.2), 216 (-3.2), 227 (-18.2), 240 (+18.6) nm.

Bei Anwendung des Standardgradienten (siehe Kapitel 2.1) an einer Symmetry- C_{18} -Säule (Waters; 4.6 x 250 mm, 5 μm) ergaben sich folgende Retentionszeiten: R_f (synthetisch) =

17.05, R_f (isoliert) = 16.97. Koelution des synthetisch dargestellten Produktes mit dem Naturstoff erwies die beiden Stoffe als chromatographisch unterschiedlich.

5 Beiträge zur Totalsynthese von Dioncophyllin E und Ancistrotoctorin nach dem 'Lacton-Konzept'

5.1 Darstellung der Isochinolin-Bausteine 101 und 90

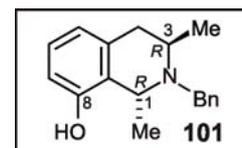
5.1.1 *N*-Benzyl-(1*R*,3*R*)-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (101)

Eine Suspension von (1*R*,3*R*)-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (50.0 mg, 0.28 mmol), Cs₂CO₃ (273 mg, 0.84 mmol) und Benzylbromid (49.0 mg, 0.29 mmol) in frisch destilliertem Aceton (10 mL) wurde 14 h lang bei RT gerührt. Man filtrierte vom Unlöslichen ab, destillierte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigte den Rückstand mittels Säulenfiltration an SiO₂ (PE bis zur vollständigen Elution von überschüssigem Benzylbromid, dann PE/EE 2:1) auf und erhielt einen farblosen Feststoff, der zu analytischen Zwecken aus CH₂Cl₂/PE umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 74.3 mg (0.28 mmol, 99%).

Schmp.: 124 °C (CH₂Cl₂/PE).

Lit.^[54] 286-271 °C (MeOH).^[270]



$[\alpha]_D^{20} = +10.7$ ($c = 0.1$, CH₂Cl₂).

Lit.^[54] $+4.3$ ($c = 0.45$, MeOH).^[270]

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3029$ (w), 2972 (m), 1587 (s), 1469 (s), 1375 (m), 1337 (m), 1281 (s), 1149 (m), 1111 (m), 1008 (w), 839 (w), 773 (m), 737 (s), 700 (m), 548 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (d, ³ $J = 6.7$ Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.37 (d, ³ $J = 6.7$ Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.64-2.67 (m, 2 H, 4-H), 3.32 (d, ² $J = 14.1$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.48-3.57 (m, 1 H, 3-H), 3.85 (d, ² $J = 14.1$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.97 (q, ³ $J = 6.7$ Hz, 1-H), 6.53 (d, ³ $J = 7.6$ Hz, 1 H, 7-H), 6.70 (d, ³ $J = 6.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.01 (dd, ³ $J = 6.7$ Hz, ³ $J = 6.7$ Hz, 1 H, 6-H), 7.20-7.24 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.27-7.33 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 7.36-7.40 (m, 2 H, *m*-Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.4$ (3-Me), 19.6 (1-Me), 32.0 (C-4), 45.8 (C-1), 49.9 (CH₂Ph), 51.2 (C-3), 112.6 (C-7), 121.3 (C-5), 126.3 (C-8a), 126.5 (C-6), 128.1 (Ph-CH), 128.5 (Ph-CH), 136.6 (C-4a), 140.9 (Ph-C), 153.2 (C-8) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252.2 $[M-CH_3]^+$ (76), 91.2 [Bn] (100).

CHN berechnet für $C_{18}H_{21}NO$: C: 80.86 H: 7.92 N: 5.24;
gemessen: C: 79.57 H: 7.84 N: 5.37.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten gut mit denen aus der Literatur überein.^[54]

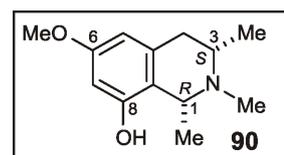
5.1.2 O-Demethylierung mit NaSMe

Eine Lösung von **78** (80.0 mg, 0.33 mmol) in abs. DMF (8 mL) wurde unter Argon mit NaSMe (95.0 mg, 1.36 mmol) versetzt und 3 h bei 140 °C gerührt. Es wurde dreimal mit H_2O versetzt und nach jeder Zugabe wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückgebliebene Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie an SiO_2 aufgereinigt (PE/EE 1:1), wobei das 8-OH-Regioisomer **90** als hellgelber Feststoff anfiel. Durch weitere Elution wurde anschließend das an 6-Position O-demethylierte **102** erhalten.

5.1.2.1 N-Methyl-(1R,3S)-8-hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**90**)

Ausbeute: 47.2 mg (0.21 mmol, 63%).

Schmp.: 162-164 °C (PE/EE).



$[\alpha]_D^{20} = -51.0$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3321$ (br, m), 2943 (s), 2811 (w), 1616 (m), 1588 (m), 1441 (m), 1336 (m), 1304 (w), 1161 (m), 1141 (w), 921 (w), 865 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.21$ (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.42 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.42-2.48 (m, 1 H, 3-H), 2.46 (s, 3 H, N- CH_3), 2.54 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.68 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.62 (q, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, 1-H), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 6.18 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, 7-H), 6.23 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, 5-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.9$ (3-Me), 22.0 (1-Me), 38.7 (C-4), 40.8 (N-Me), 55.0 (C-1), 55.1 (OMe), 56.9 (C-3), 100.1 (C-7), 104.7 (C-5), 119.3 (C-8a), 138.0 (C-4a), 154.7 (C-8), 158.3 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 221.1 $[\text{M}]^+$ (100), 206.1 $[\text{M}-\text{CH}_3]$ (100).

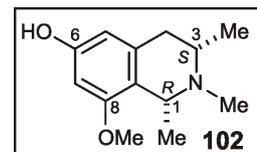
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$: 222.1488 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 222.1489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CHN berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C: 70.56 H: 8.65 N: 6.33;
gemessen: C: 72.16 H: 9.02 N: 6.10.

5.1.2.2 *N*-Methyl-(1*R*,3*S*)-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (102)

Ausbeute: 19.7 mg (0.09 mmol, 63%).

Schmp.: 160-162 °C (PE/EE).



$[\alpha]_D^{20} = -34.3$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3340$ (br, m), 2941 (m), 2834 (w), 1621 (s), 1591 (m), 1444 (m), 1321 (m), 1304 (w), 1209 (m), 1170 (m), 1157 (w), 938 (w), 841 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.38 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.42-2.48 (m, 1 H, 3-H), 2.45 (s, 3 H, N- CH_3), 2.52 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.65 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.63 (q, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, 1-H), 3.74 (s, 3 H, O CH_3), 6.13 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, 7-H), 6.25 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, 5-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.8$ (3-Me), 22.1 (1-Me), 38.5 (C-4), 41.0 (N-Me), 54.9 (C-1), 55.0 (OMe), 57.0 (C-3), 97.0 (C-7), 106.3 (C-5), 119.3 (C-8a), 137.5 (C-4a), 153.2 (C-6), 157.1 (C-8) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 221.1 $[\text{M}]^+$ (100), 206.1 $[\text{M}-\text{CH}_3]$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₂₀NO₂: 222.1488 [M+H]⁺;
gemessen: 222.1489 [M+H]⁺.

CHN berechnet für C₁₃H₁₉NO₂: C: 70.56 H: 8.65 N: 6.33;
gemessen: C: 74.33 H: 9.12 N: 5.88.

5.2 Versuche zur DoM-Reaktion und Entwicklung eines alternativen Zuganges zu Naphthalinen mit Funktionalisierung an C-3

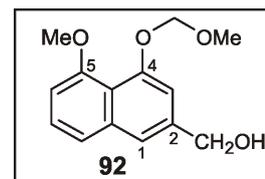
5.2.1 5-Methoxy-4-methoxymethoxy-naphthalin-2-methanol (92)

Eine Lösung von 3-Hydroxymethyl-8-methoxy-1-naphthol (45.0 mg, 0.22 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (4 mL) wurde unter Argon bei 0 °C mit Natriumhydrid (6.3 mg einer 60proz. Suspension in Öl, 0.26 mmol) versetzt und die Suspension 2 h lang gerührt. Anschließend gab man Methoxymethylchlorid (36.0 mg, 0.44 mmol) hinzu und rührte 1 h bei RT weiter. Das Reaktionsgemisch wurde zweimal mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (PE/EE 2:1) und man erhielt einen orange-farbenen Feststoff.

Ausbeute: 33.5 mg (0.13 mmol, 61%).

Schmp.: 92 °C (PE/EE).

Lit.^[170] 92 °C (MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3322 (br), 3011 (w), 3003 (w), 2912 (w), 2841 (w), 1602 (w), 1580 (w), 1373 (s), 1280 (s), 1206 (m), 1155 (s), 1061 (s), 923 (w), 866 (w), 755 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 3.96 (s, 3 H, 5-OCH₃), 4.80 (s, 2 H, CH₂OH), 5.27 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.84 (dd, ³J = 6.1 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.06 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.36-7.38 (m, 2 H, 7-H und 8-H), 7.47 (s, 1 H, 1-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 248 [M]⁺ (32), 218 [M-CH₂O]⁺ (23), 203 [M-CH₂OCH₃]⁺ (8), 45 [CH₂OCH₃]⁺ (100).

CHN berechnet für C₁₄H₁₆O₄: C: 67.73 H: 6.50;
gemessen: C: 67.51 H: 6.62.

Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit den in der Literatur berichteten Werten überein.^[170]

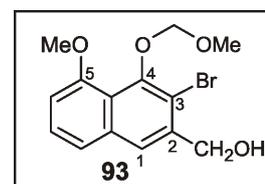
5.2.2 3-Brom-5-methoxy-4-methoxymethoxy-naphthalin-2-methanol (93)

Zu einer Lösung von **92** (15.0 mg, 60.0 μmol) tropfte man bei 0 °C vorsichtig *n*BuLi (150 μl einer 1.6 M Lösung in Hexan-Fraktion, 0.24 mmol). Nach 1.5 h Rühren bei 0 °C gab man (CBrCl₂)₂ (117 mg, 0.36 mmol) zur Reaktionsmischung und ließ 2 h bei RT rühren. Nach Zugabe von Wasser und Dichlormethan und anschließender Phasentrennung wurde die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Alle flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wiederholt an SiO₂ aufgereinigt (PE/EE 2:1, dann 3:1) und die Titelverbindung als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 8.5 mg (26.4 μmol, 44%).

Schmp.: 121 °C (PE/EE).

Lit.^[170] 124 °C (MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3345 (br), 3013 (w), 2921 (m), 2842 (m), 1598 (w), 1586 (w), 1444 (m), 1375 (s), 1272 (s), 1213 (w), 1161 (m), 1093 (s), 1069 (s), 876 (w), 782 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 4.02 (s, 3 H, 5-OCH₃), 4.80 (s, 2 H, CH₂OH), 5.12 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.87 (dd, ³J = 6.1 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.29-7.37 (m, 2 H, 7-H und 8-H), 7.65 (s, 1 H, 1-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 328/326 [M]⁺ (28/29), 298/296 [M-CH₂O]⁺ (4/4), 283/281 [M-CH₂OCH₃]⁺ (3/3), 45 [C₂H₅O]⁺ (100).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₁₅BrO₄: 327.0153 [M+H]⁺;
gemessen: 327.0150 [M+H]⁺.

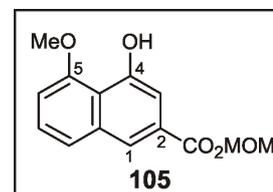
Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit den in der Literatur berichteten Werten überein.^[170]

5.2.3 Methoxymethyl-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (105)

Man rührte eine Suspension von Eleutherolsäure (180 mg, 0.82 mmol), K₂CO₃ (685 mg, 4.95 mmol) und Methoxymethylchlorid (70.0 mg, 0.86 mmol) in frisch destilliertem Aceton (20 mL) 90 min bei 50 °C. Es wurde vom Unlöslichen abfiltriert, alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 3:1) aufgereinigt. Man erhielt die Titelverbindung als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 210 mg (0.80 mmol, 97%).

Schmp.: 142 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3393 (w), 2938 (w), 1720 (s), 1610 (m), 1583 (m), 1380 (s), 1292 (s), 1208 (m), 1159 (m), 1088 (s), 949 (m), 766 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.58 (s, 3 H, MOM-CH₃), 4.08 (s, 3 H, 5-OCH₃), 5.52 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.90 (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.38 (dd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.46 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.53 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 8.09 (d, ³J = 1.5 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.6 (MOM-Me), 58.1 (5-OMe), 91.5 (MOM-CH₂), 106.6 (C-3), 110.0 (C-3), 117.8 (C-8a), 122.3 (C-8), 123.6 (C-1), 126.9 (C-7), 129.3 (C-4a), 136.2 (C-2), 155.2 (C-5), 156.3 (C-4), 166.3 (2-CO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262.1 [M]⁺ (37), 201.1 [M-C₂H₅O]⁺ (13), 174.2 (23), 45.1 [C₂H₅O]⁺ (100).

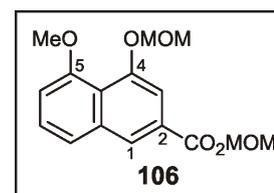
CHN berechnet für C₁₄H₁₄O₅: C: 64.12 H: 5.38;
gemessen: C: 63.31 H: 5.94.

5.2.4 Methoxymethyl-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat (106)

Eine Suspension aus dem Ester **105** (210 mg, 0.96 mmol), Cs₂CO₃ (1.87 g, 5.77 mmol) und Methoxymethylchlorid (154 mg, 1.92 mmol) in frisch destilliertem Aceton (20 mL) wurde 14 h lang bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O (10 mL) extrahierte man mit CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO₄, entfernte alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck und reinigte den verbliebenen Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 3:1) auf. Die Titelverbindung fiel als farbloses Öl an.

Ausbeute: 217 mg (0.71 mmol, 74%).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2936 (m), 1718 (s), 1581 (m), 1463 (w), 1377 (m), 1284 (s), 1158 (m), 1095 (s), 1048 (m), 952 (w), 767 (w) cm⁻¹.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.58 (s, 3 H, MOM-CH₃), 3.62 (s, 3 H, MOM-CH₃), 3.98 (s, 3 H, 5-OCH₃), 5.32 (s, 2 H, MOM-CH₂), 5.53 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.97 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.43 (dd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.51 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.60 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.27 (d, ³J = 1.5 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.7 (OMe), 56.9 (OMe), 91.5 (MOM-CH₂), 97.0 (MOM-CH₂), 109.0 (C-3), 112.0 (C-6), 121.2 (C-8a), 122.7 (C-8), 126.1 (C-1), 127.5 (C-7), 127.9 (C-4a), 136.9 (C-2), 154.6 (C-5), 157.1 (C-4), 166.3 (2-CO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 306.1 [M]⁺ (7), 172.1 (5), 45.1 [C₂H₅O]⁺ (100).

CHN berechnet für C₁₆H₁₈O₆: C: 62.74 H: 5.92;
gemessen: C: 63.08 H: 6.09.

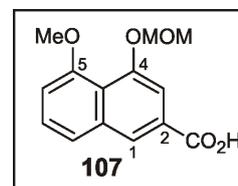
5.2.5 5-Methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthalincarbonsäure (107)

Man rührte eine Suspension aus **106** (85.0 mg, 0.27 mmol) in MeOH (4 mL) und NaOH (4 mL einer 2N Lösung in H₂O) 2 h bei 90 °C, wobei sich das Edukt in der Siedehitze langsam löste. Vollständiger Umsatz wurde mittels Dünnschichtchromatographie (SiO₂, PE/EE 2:1) festgestellt, die Reaktionsmischung vorsichtig mit HCl (4 mL einer 2N Lösung in H₂O) neutralisiert und sofort mehrmals erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen der

vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 entfernte man destillativ alle flüchtigen Bestandteile und erhielt einen hellgelben Feststoff. Umkristallisation aus MeOH ergab farblose Kristalle.

Ausbeute: 72.0 mg (0.27 mmol, 99%).

Schmp.: 160 °C (MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3414 (br, OH), 2970 (m), 1700 (s), 1582 (w), 1466 (w), 1378 (m), 1284 (m), 1154 (m), 1049 (m), 769 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.63 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.99 (s, 3 H, 4- OCH_3), 5.34 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.98 (d, 3J = 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.45 (dd, 3J = 8.1 Hz, 3J = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.55 (d, 3J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.62 (d, 4J = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.31 (d, 3J = 1.3 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 57.6 (OMe), 58.1 (OMe), 100.6 (MOM- CH_2), 112.7 (C-3), 115.6 (C-6), 126.1 (C-8), 129.3 (C-1), 131.3 (C-4a), 132.5 (C-7), 133.4 (C-2), 140.9 (C-8a), 158.4 (C-5), 160.9 (C-4), 172.5 (2- CO_2H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262.1 $[\text{M}]^+$ (7), 232.1 (6), 45.1 $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$: 285.0733 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;
gemessen: 285.0732 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

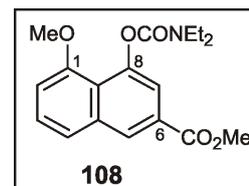
CHN berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C: 63.77 H: 5.79;
gemessen: C: 62.90 H: 5.32.

5.2.6 6-(Methoxycarbonyl)-1-methoxynaphthalin-8-yl-diethylcarbamate (108)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Naphthol **103** (200 mg, 0.86 mmol) in abs. Aceton (20 mL) vorgelegt und K_2CO_3 (1.37 g, 8.60 mmol) sowie Diethylcarbamoylchlorid (378 mg, 2.58 mmol) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei 40 °C wurde erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand an SiO_2 aufgereinigt (PE/EE 5:1). Es fiel **108** als hellgelbe Kristalle an.

Ausbeute: 197 mg (0.59 mmol, 81 %).

Schmp.: 118 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2973 (m), 2929 (w), 1710 (s), 1510 (m), 1466 (m), 1437 (m), 1413 (m), 1357 (m), 1291 (m), 1270 (s), 1217 (m), 1160 (m), 1098 (m), 1062 (m), 765 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H, Carbamat- CH_3), 1.34 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H, Carbamat- CH_3), 3.42 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H, Carbamat- CH_2), 3.55 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H, Carbamat- CH_2), 3.89 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.95 (s, 3 H, OCH_3), 6.92 (d, 3J = 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.41 (dd, 3J = 7.9 Hz, 3J = 8.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.52 (d, 3J = 7.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.67 (d, 4J = 1.6 Hz, 1 H, 7-H), 8.40 (d, 4J = 1.5 Hz, 1 H, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.4 (Carbamat- CH_3), 13.0 (Carbamat- CH_3), 40.7 (Carbamat- CH_2), 41.1 (Carbamat- CH_2), 51.2 (6- CO_2CH_3), 54.6 (1- OCH_3), 106.9 (C-2), 118.1 (C-7), 121.1 (C-4), 126.0 (C-5), 126.7 (C-8a), 127.6 (C-3), 135.0 (C-6), 146.6 (C-4a), 153.7 (C-1), 154.5 (C-8), 165.5 (6- CO_2R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 331.1 $[\text{M}]^+$ (9), 100.1 $[\text{CONEt}_2]^+$ (100).

CHN berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C: 65.24 H: 6.39 N: 4.23;
gemessen: C: 64.91 H: 6.40 N: 4.36.

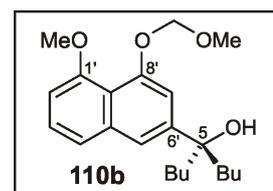
5.2.7 Durchführung der Metallierung an 106 und 107

5.2.7.1 5-(1'-Methoxy-8'-(methoxymethoxy)naphthalin-6'-yl)-nonan-5-ol (110b)

Zu einer Lösung von **106** (10.5 mg, 34.2 μmol) in abs. THF (4 mL) wurde unter Argon bei -78 °C zunächst wasserfreies N,N,N',N' -Tetramethylethylendiamin (10 μl , 82.2 μmol), dann nBuLi (26 μl einer 1.6 M Lösung in Hexan, 41.1 μmol) getropft. Man rührte die Reaktionsmischung 1 h bei -78 °C, versetzte mit $(\text{CBrCl}_2)_2$ (14.5 mg, 44.5 μmol) in abs. THF (1 mL) und ließ auf RT aufwärmen. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, gefolgt von säulenchromatographischer Aufreinigung an SiO_2 (PE/EE 5:1) lieferte ein farbloses Öl.

Ausbeute: 9.5 mg (26.3 μmol , 77 %).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3377 (br, OH), 2957 (w), 2838 (w), 1721 (s), 1584 (m), 1462 (m), 1440 (w), 1388 (m), 1280 (s), 1249 (m), 1210 (m), 1080 (m), 1053 (m), 992 (m), 767 (m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.82 (t, 6 H, 3J = 7.2 Hz, $n\text{Bu-CH}_3$), 1.00-1.09 (m, 2 H, $n\text{Bu-CH}_2$), 1.22-1.32 (m, 6 H, $n\text{Bu-CH}_2$), 1.77-1.94 (m, 4 H, $n\text{Bu-CH}_2$), 3.59 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.96 (s, 3 H, 1'- OCH_3), 5.25 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.82 (dd, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.05 (d, 4J = 1.8 Hz, 1 H, 7'-H), 7.34 (dd, 3J = 8.2 Hz, 3J = 7.6 Hz, 1 H, 3'-H), 7.40 (dd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 0.9 Hz, 1 H, 4'-H), 7.51 (d, 4J = 1.6 Hz, 1 H, 5'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.9 ($n\text{Bu-Me}$), 22.0 ($n\text{Bu-CH}_2$), 24.6 ($n\text{Bu-CH}_2$), 41.4 ($n\text{Bu-CH}_2$), 55.2 (OMe), 55.4 (OMe), 77.4 (C-5), 96.3 (MOM- CH_2), 104.7 (C-2'), 111.3 (C-7'), 116.3 (C-8'a), 118.0 (C-4'), 120.2 (C-5'), 125.2 (C-3'), 136.0 (C-4'a), 143.8 (C-6'), 152.7 (C-1'), 155.6 (C-8') ppm.

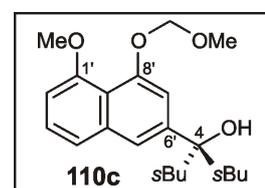
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 360.2 [M] $^+$ (13), 271.1 (50), 187.1 (16), 45.1 [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$] $^+$ (100).

CHN berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$: C: 73.30 H: 8.95;
gemessen: C: 70.63 H: 8.44.

5.2.7.2 4-[1'-Methoxy-8'-(methoxymethoxy)-naphthalin-6'-yl]-2,6-dimethylheptan-4-ol (110c)

Zu einer Lösung von **106** (10.5 mg, 34.2 μmol) in abs. THF (4 mL) wurde unter Argon bei -78 $^\circ\text{C}$ $s\text{BuLi}$ (25 μl einer 1.7 M Lösung in Pentan, 41.1 μmol) getropft. Man rührte die Reaktionsmischung 1 h bei -78 $^\circ\text{C}$, versetzte mit $(\text{CBrCl}_2)_2$ (14.5 mg, 44.5 μmol) in abs. THF (1 mL) und rührte 30 min bei RT. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, gefolgt von säulenchromatographischer Aufreinigung an SiO_2 (PE/EE 5:1) lieferte ein farbloses Öl.

Ausbeute: 4.3 mg (11.9 μmol , 35 %).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3377 (br, OH), 2936 (m), 2891 (m), 2833 (w), 1609 (m), 1582 (m), 1449 (w), 1368 (s), 1275 (m), 1239 (m), 1149 (m), 1089 (s), 1069 (m), 1048 (m), 755 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (m, 12 H, *s*Bu- CH_3), 1.25-1.50 (m, 2 H, *s*Bu-CH), 1.71-2.17 (m, 4 H, *s*Bu- CH_2), 3.58 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.96 (s, 3 H, OCH_3 -1'), 5.23 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.81 (d, 3J = 7.6 Hz, 1 H, 2'-H), 7.10 (s, 1 H, 7'-H), 7.33 (dd, 3J = 8.0 Hz, 3J = 7.9 Hz, 1 H, 3'-H), 7.40 (d, 3J = 7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 7.54 (s, 1 H, 5'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.8 (*s*Bu-Me), 13.1 (*s*Bu-CH), 24.0 (*s*Bu- CH_2), 56.5 (OMe), 56.7 (OMe), 82.2 (C-4), 97.8 (MOM- CH_2), 106.0 (C-7'), 114.2 (C-2'), 120.9 (C-8'a), 121.7 (C-4' und C-5'), 126.4 (C-3'), 137.1 (C-10' oder C-6'), 142.8 (C-10' oder C-6'), 153.2 (C-8'), 156.8 (C-1') ppm.

MS (ESI positiv): m/z = 361.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

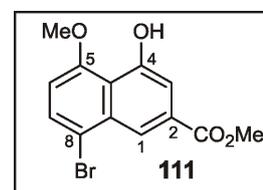
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$: 361.2373 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 361.2383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5.2.8 Methyl-8-brom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (111)

Zu einer Lösung des Esters **68** (200 mg, 0.56 mmol) in Aceton (20 mL) und MeOH (6 mL) gab man K_2CO_3 (256 mg, 1.68 mmol) und rührte die Reaktionsmischung 3 h bei 40 °C. Nach Zugabe von H_2O und CH_2Cl_2 wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Entfernen aller flüchtiger Bestandteile im Hochvakuum ergab einen farblosen Feststoff, der aus Et_2O umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 173 mg (0.55 mmol, 99 %).

Schmp.: 159 °C (Et_2O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3341 (m), 2942 (w), 1716 (s), 1605 (m), 1573 (w), 1439 (w), 1375 (m), 1360 (m), 1284 (m), 1225 (s), 1095 (w), 1015 (w), 812 (w), 760 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.90$ (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.00 (s, 3 H, 5-O CH_3), 6.75 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.50 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H), 7.66 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H), 8.41 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H), 9.37 (s, 1 H, 4-OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.1$ (CO_2Me), 59.2 (5-O Me), 109.1 (C-6), 113.8 (C-3), 119.0 (C-8), 120.8 (C-4a), 123.6 (C-1), 132.9 (C-7), 133.1 (C-2), 136.6 (C-8a), 157.8 (C-4), 158.5 (C-5), 169.4 (2- CO_2R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312.0/310.0 [M] $^+$ (98/100), 297.0/295.0 [M-CH_3] $^+$ (36/36), 281.0/279.0 [M-OCH_3] $^+$ (12/16), 153.0/251.0 [$\text{M-CO}_2\text{CH}_3$] $^+$ (12/12), 239.0/237.0 [$\text{M-CH}_3\text{-CO}_2\text{CH}_3$] $^+$ (12/12).

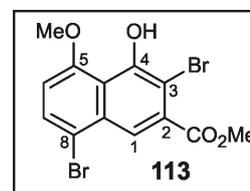
CHN berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$: C: 50.18 H: 3.56;
gemessen: C: 50.26 H: 3.34.

5.2.9 Methyl-3,8-dibrom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (113)

Zu einer Lösung des monobromierten Esters **111** (0.80 g, 2.57 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) wurde bei 0 °C Br_2 (496 mg, 3.11 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) langsam zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 14 h lang bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Überschüssiges Brom entfernte man durch zweifaches Ausschütteln des Reaktionsgemisches gegen eine 5proz. wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Man entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und erhielt einen gelblichen Feststoff, der zu analytischen Zwecken aus PE/EE umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 1.00 g (2.57 mmol, 99 %).

Schmp.: 169-171 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3263$ (w), 2945 (w), 1725 (s), 1602 (m), 1432 (w), 1375 (m), 1356 (s), 1274 (m), 1237 (m), 1216 (m), 1095 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.00 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.09 (s, 3 H, 5- OCH_3), 6.76 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.68 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.02 (s, 1 H, 1-H), 10.31 (s, 1 H, 4-OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 53.1 (CO_2Me), 57.2 (5- OMe), 103.8 (C-3), 107.4 (C-6), 116.0 (C-8), 117.3 (C-4a), 120.9 (C-1), 131.1 (C-7), 132.6 (C-2), 134.2 (C-8a), 152.4 (C-5), 155.1 (C-4), 167.4 (2- CO_2R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 391.9/389.9/387.9 $[\text{M}]^+$ (51/100/51), 376.9/374.9/372.9 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (13/25/13), 360.8/358.8/356.8 (5/11/6).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_4$: 386.8873 $[\text{M}-\text{H}]^-$;
gemessen: 386.8875 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

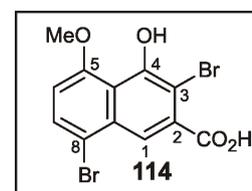
CHN berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_4$: C: 40.03 H: 2.58;
gemessen: C: 40.29 H: 2.80.

5.2.10 3,8-Dibromo-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthalincarbonsäure (114)

Zu einer Lösung der monobromierten Carbonsäure **112** (105 mg, 0.35 mmol) in einer 3:1-Mischung aus Essigsäure und Acetonitril (40 mL) gab man unter Lichtausschluss bei RT Br_2 (88.0 mg, 1.05 mmol) in Essigsäure/Acetonitril (20 mL) zu und rührte die Reaktionsmischung 4 h bei RT. Überschüssiges Brom wurde durch Ausschütteln mit einer 5proz. wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung entfernt, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol lieferte einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 131 mg (0.35 mmol, 99%).

Schmp.: 226-228 °C (MeOH, Zersetzung).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3314 (w), 2924 (w), 1707 (m), 1600 (m), 1355 (s), 1289 (m), 1236 (m), 1096 (m), 983 (w), 438 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ = 4.09 (s, 3 H, 5-OCH₃), 6.92 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.70 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.91 (s, 1 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH- d_4): δ = 59.5 (5-OMe), 105.6 (C-3), 110.4 (C-6), 117.5 (C-2), 119.7 (C-4a), 122.3 (C-1), 134.3 (C-8), 134.4 (C-7), 155.4 (C-5), 158.4 (C-4), 172.0 (2-CO₂H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 377.9/375.9/373.9 [M]⁺ (48/100/48), 362.9/360.9/358.9 [M-CH₃]⁺ (16/32/16), 334.9/332.9/330.9 [M-CO₂]⁺ (12/23/12).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₇Br₂O₄: 372.8716 [M-H]⁻;
gemessen: 372.8697 [M-H]⁻.

CHN berechnet für C₁₂H₈Br₂O₄: C: 38.33 H: 2.14;
gemessen: C: 38.86 H: 2.91.

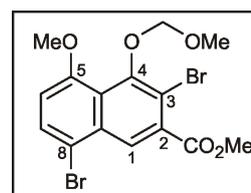
5.2.11 Schützen der phenolischen Funktion und Verseifung zu 115

5.2.11.1 Methyl-3,8-dibrom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat

Eine Lösung von **113** (500 mg, 1.25 mmol) in frisch destilliertem Aceton (150 mL) wurde mit Cs₂CO₃ (2.05 g, 6.25 mmol) versetzt, wobei sich die Mischung intensiv gelb verfärbte. Zugabe von Methoxymethylchlorid (300 mg, 3.20 mmol) bewirkte eine rasche Entfärbung und nach 30 min Rühren bei RT wurde mittels Dünnschichtchromatographie (SiO₂, PE/EE 5:1) vollständiger Umsatz festgestellt. Man filtrierte vom Unlöslichen ab und entfernte destillativ alle flüchtigen Bestandteile. Der erhaltene hellgelben Feststoff wurde zu analytischen Zwecken säulenchromatographisch an SiO₂ aufgereinigt (PE/EE 2:1).

Ausbeute: 552 mg (1.25 mmol, 99 %).

Schmp.: 137-139 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3089 (w), 1735 (s), 1433 (m), 1359 (m), 1332 (m), 1268 (m), 1203 (m), 1165 (m), 1104 (m), 1017 (m), 952 (m), 938 (m) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.74 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.97 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.00 (s, 3 H, 5- OCH_3), 5.10 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.82 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.73 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.35 (s, 1 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 52.7 (CO_2CH_3), 56.3 (5- OMe), 58.3 (MOM- CH_3), 100.9 (MOM- CH_2), 108.7 (C-6), 113.9 (C-3), 114.2 (C-4a), 122.8 (C-8), 122.9 (C-1), 125.9 (C-7), 132.7 (C-8a), 132.9 (C-2), 150.8 (C-5), 154.8 (C-4), 166.7 (2- CO_2R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 435.9/433.9/431.9 $[\text{M}]^+$ (4/8/4), 405.9/403.9/401.9 $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$ (3/7/3), 45.1 $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_5\text{Na}$: 454.9100 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;
gemessen: 454.9101 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

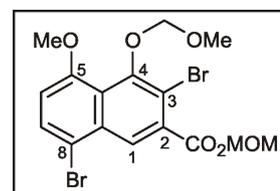
CHN berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_5$: C: 41.50 H: 3.25;
gemessen: C: 44.16 H: 4.26.

5.2.11.2 Methoxymethyl-3,8-dibrom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat

Eine Suspension von **114** (144 mg, 0.35 mmol), Cs_2CO_3 (570 mg, 1.75 mmol) und Methoxymethylchlorid (99.0 mg, 1.22 mmol) in frisch destilliertem Aceton (15 mL) wurde 14 h lang bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (10 mL) wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO_4 und entfernte alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung des verbliebenen Rückstands mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 2:1) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 120 mg (0.25 mmol, 74%).

Schmp.: 116-118 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3289 (w), 2941 (w), 1747 (s), 1602 (m), 1357 (s), 1282 (m), 1156 (m), 1093 (s), 958 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.63 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.74 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.98 (s, 3 H, 5- OCH_3), 5.12 (s, 2 H, MOM- CH_2), 5.55 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.84 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.73 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.41 (s, 1 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 56.4 (5- OMe), 58.3 (MOM-Me), 58.6 (MOM-Me), 91.9 (MOM- CH_2), 101.0 (MOM- CH_2), 108.9 (C-6), 113.9 (C-3), 114.1 (C-4a), 123.0 (C-8), 126.4 (C-7), 131.4 (C-1), 132.6 (C-8a), 132.9 (C-2), 151.0 (C-5), 154.8 (C-4), 165.8 (2- CO_2Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 466/464/462 $[\text{M}]^+$ (25/50/25), 45.1 $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (100).

CHN berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_6$: C: 41.41 H: 3.47;
gemessen: C: 41.55 H: 3.69.

5.2.11.3 3,8-Dibrom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (115)

a) aus Methyl-3,8-dibromo-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat

Man rührte eine Suspension aus Methyl-3,8-dibromo-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat (35.0 mg, 75.0 μmol) in MeOH (4 mL) und NaOH (4 mL einer 2N Lösung in H_2O) für eine Dauer von 90 min bei 90 °C, wobei sich das Edukt in der Siedehitze langsam löste. Die Reaktionsmischung neutralisierte man vorsichtig mit HCl (4 mL einer 2N Lösung in H_2O) und extrahierte sofort mehrmals erschöpfend mit CH_2Cl_2 . Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 entfernte man destillativ alle flüchtigen Bestandteile und erhielt einen hellgelben Feststoff. Umkristallisation aus MeOH ergab feine farblose Nadeln.

Ausbeute: 31.0 mg (73.2 μmol , 98%).

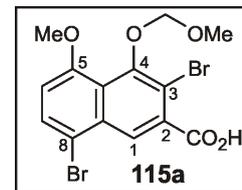
b) aus Methyl-3,8-dibromo-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat

Man rührte eine Suspension aus Methyl-3,8-dibromo-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat (102 mg, 0.23 mmol) in MeOH (4 mL) und NaOH (4 mL einer 2N Lösung in H_2O) 2 h bei 90 °C, wobei sich das Edukt in der Siedehitze langsam löste. Die Reaktionsmischung neutralisierte man vorsichtig mit HCl (4 mL einer 2N Lösung in H_2O) und extrahierte sofort mehrmals erschöpfend mit CH_2Cl_2 . Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über

MgSO₄ entfernte man destillativ alle flüchtigen Bestandteile und erhielt einen hellgelben Feststoff. Umkristallisation aus MeOH ergab feine farblose Nadeln.

Ausbeute: 97.0 mg (0.23 mmol, 99%).

Schmp.: 188-190 °C (MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 (w), 2924 (m), 1704 (s), 1583 (w), 1447 (w), 1429 (w), 1355 (w), 1336 (w), 1295 (m), 1247 (w), 1163 (m), 1106 (m), 1095 (m), 991 (m), 904 (w), 818 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ = 3.70 (s, 3 H, MOM-CH₃), 3.98 (s, 3 H, 5-OCH₃), 5.09 (s, 2 H, MOM-CH₂), 7.01 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.81 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.30 (s, 1 H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄): δ = 55.4 (5-OMe), 57.6 (MOM-Me), 98.6 (MOM-CH₂), 103.7 (C-3), 108.6 (C-6), 115.7 (C-8), 117.9 (C-4a), 120.5 (C-7), 132.6 (C-1), 133.5 (C-8a), 136.3 (C-2), 153.6 (C-5), 156.6 (C-4), 170.1 (2-CO₂H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 422.1/420.1/418.1 [M]⁺ (2/4/4), 45.1 [C₂H₅O]⁺ (100).

CHN berechnet für C₁₄H₁₂Br₂O₅: C: 40.03 H: 2.88;

gemessen: C: 39.94 H: 2.79.

5.3 Erste Kupplungsreaktionen und Beweis der Kompatibilität des 'Lacton-Konzepts' mit *cis*-konfigurierten Tetrahydroisochinolin

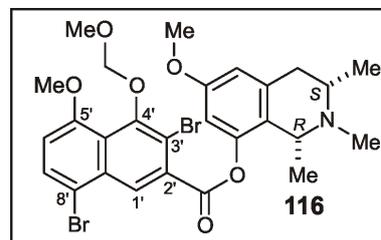
5.3.1 [N-Methyl-(1R,3S)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-5'-methoxy-4'-methoxymethoxy-2'-naphthoat (116)

Zu einer Lösung der beiden Regioisomere **90** und **102** (74.0 mg, 0.33 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) wurden nacheinander **115** (156 mg, 0.37 mmol), Dicyclohexylcarbodiimid (113 mg, 0.55 mmol) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (10.0 mg, 0.07 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung 14 h unter Schutzgasatmosphäre bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigte man den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH 100:3) auf und erhielt **116** als farblosen Feststoff. Nach weiterer Elution mit CH₂Cl₂/MeOH 100:8 wurde das regioisomere [*N*-

Methyl-(1*R*,3*S*)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-3',8'-dibrom-5'-methoxy-4'-methoxymethoxy-2'-naphthoat ebenfalls als farbloser Feststoff erhalten (spektroskopischen Daten, siehe S. 149).

Ausbeute: 116.0 mg (0.18 mmol, 56%).

Schmp.: 159-160 °C (CH₂Cl₂/MeOH).



$[\alpha]_D^{20} = +4.0$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423$ (s), 2932 (w), 1751 (w), 1637 (s), 1457 (m), 1421 (m), 1328 (m), 1274 (m), 1101 (s), 697 (w), 462 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24$ (d, ³*J* = 6.2 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.45 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.45 (s, 3 H, N-CH₃), 2.51-2.56 (m, 1 H, 3-H), 2.63 (dd, ²*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 2.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.73 (dd, ²*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 10.5 Hz, 1 H, 4-H), 3.73-3.79 (m, 1 H, 1-H), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 5.14 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.60 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 6.75 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1 H, 7-H), 6.86 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1 H, 6'-H), 7.76 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1 H, 7'-H), 8.62 (s, 1 H, 1'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.6$ (3-Me), 26.3 (1-Me), 34.6 (C-4), 49.8 (N-Me), 55.4 (C-3), 56.2 (OMe), 57.1 (OMe), 57.5 (C-1), 59.3 (OMe), 101.7 (MOM-CH₂), 107.2 (C-7), 109.9 (C-6'), 112.0 (C-5), 115.0 (C-8' oder C-3' oder C-10'), 115.1 (C-8' oder C-3' oder C-10'), 115.2 (C-8' oder C-3' oder C-10'), 124.1 (C-8a), 127.5 (C-1'), 132.2 (C-7'), 132.5 (C-2'), 133.5 (C-8'a), 148.7 (C-4a), 152.0 (C-8), 155.7 (C-6 oder C-4' oder C-5'), 157.4 (C-6 oder C-4' oder C-5'), 158.7 (C-6 oder C-4' oder C-5'), 164.6 (2'-CO₂Naphthyl) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 610.0/608.0/606.0 [M-CH₃]⁺ (9/18/8), 565.9/563.9/561.9 [M-CH₃-C₂H₅O]⁺ (4/8/5), 421.9/419.9/417.9 [M-C₁₃H₁₈NO (Isochinolin)]⁺ (2/5/2), 206.2 [C₁₃H₁₈NO]⁺ (95), 45.1 [C₂H₅O]⁺ (100).

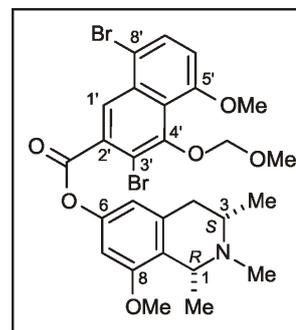
CHN berechnet für C₂₇H₂₉Br₂NO₆·CH₂Cl₂:^[272] C: 47.48 H: 4.41 N: 1.98;
gemessen: C: 48.40 H: 4.70 N: 2.02.

5.3.2 [N-Methyl-(1R,3S)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-5'-methoxy-4'-methoxymethoxy-2'-naphthoat

Ausbeute: 47.0 mg (0.07 mmol, 23%).

$[\alpha]_D^{20} = +9.4$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423$ (s), 2932 (w), 1751 (w), 1637 (s), 1457 (m), 1421 (m), 1328 (m), 1274 (m), 1101 (s), 697 (w), 462 (m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.44 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.49-2.58 (m, 1 H, 3-H), 2.50 (s, 3 H, N- CH_3), 2.64 (dd, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.78 (dd, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, 1 H, 4-H), 3.73-3.77 (m, 1 H, 1-H), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.99 (s, 3 H, OCH_3), 5.14 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.67-6.70 (m, 2 H, 5-H und 7-H), 6.86 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.76 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 7'-H), 8.56 (s, 1 H, 1'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.9$ (3-Me), 25.4 (1-Me), 32.5 (C-4), 49.7 (N-Me), 55.1 (C-3), 56.2 (OMe), 57.1 (OMe), 57.3 (C-1), 59.3 (OMe), 103.4 (MOM- CH_2), 104.5 (C-7), 111.4 (C-6'), 114.9 (C-5), 116.4 (C-8' oder C-3'), 116.8 (C-8' oder C-3'), 125.5 (C-4'a), 128.9 (C-8a), 129.0 (C-1'), 130.8 (C-2'), 133.8 (C-7'), 134.2 (C-8'a), 139.6 (C-4a), 153.5 (C-6), 157.2 (C-8 oder C-4' oder C-5'), 159.0 (C-6 oder C-4' oder C-5'), 159.1 (C-6 oder C-4' oder C-5'), 167.1 ($\text{CO}_2\text{Naphthyl}$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 610.0/608.0/606.0 [M-CH_3] $^+$ (2/4/2), 565.9/563.9/561.9 [$\text{M-CH}_3\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}$] $^+$ (2/4/2), 206.1 [$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$] $^+$ (22), 94.0 (100), 45.1 [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$] $^+$ (52).

CHN berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{NO}_6 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$:^[272] C: 47.48 H: 4.41 N: 1.98;
gemessen: C: 48.79 H: 4.65 N: 1.97.

5.3.3 O-Demethylierung mit NaSMe

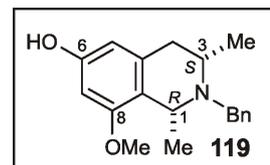
Unter Argon wurde **118** (100 mg, 0.32 mmol) in abs. DMF (5 mL) vorgelegt und NaSMe (68.0 mg, 0.96 mmol) zugegeben. Nach 3.5 h Rühren unter Schutzgasatmosphäre bei 130 °C wurde dreimal mit Wasser versetzt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt.

Säulenchromatographische Aufreinigung des Rückstandes an desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 3.5/1) ergab neben dem 8-*O*-demethylierten Produkt **120** (farbloses Öl) als Minderisomer das 6-*O*-demethylierte Nebenprodukt **119** (ebenfalls ein farbloses Öl).

5.3.3.1 (1*R*,3*S*)-*N*-Benzyl-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**119**)

Ausbeute: 10.0 mg (0.03 mmol, 10%).

$[\alpha]_D^{20} = +35.6$ ($c = 1.0$, MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3405$ (br, m), 2961 (s), 2926 (s), 1605 (s), 1457 (s), 1367 (m), 1325 (m), 1279 (m), 1201 (m), 1149 (s), 699 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 1.18$ (d, ³ $J = 6.3$ Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.23 (d, ³ $J = 6.2$ Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.56 (dd, ² $J = 15.5$ Hz, ³ $J = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.68 (dd, ² $J = 15.5$ Hz, ³ $J = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.81-2.91 (m, 1 H, 3-H), 3.73 (d, ² $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.88 (d, ² $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.08 (q, ³ $J = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 6.20 (d, ⁴ $J = 2.1$ Hz, 1 H, 7-H), 6.26 (d, ⁴ $J = 2.1$ Hz, 1 H, 5-H), 7.22 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.30 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 7.42 (d, ³ $J = 7.4$ Hz, 1 H, *p*-Ph-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 24.2$ (3-Me), 27.2 (1-Me), 37.4 (C-4), 52.1 (CH₂Ph), 53.0 (C-3), 53.7 (C-1), 55.6 (OMe), 97.2 (C-7), 106.9 (C-5), 126.9 (C-8a), 127.0 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 135.6 (C-4a), 154.5 (C), 157.3 (C-6), 157.8 (C-8) ppm.

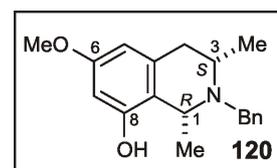
MS (CI): m/z (%) = 298.2 [M+H]⁺ (100), 167.1 (4), 94 (66).

HRMS (EI) berechnet für C₁₈H₂₀NO₃: 282.1488 [M-CH₃]⁺;
gemessen: 282.1491 [M-CH₃]⁺.

5.3.3.2 (1*R*,3*S*)-*N*-Benzyl-8-hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**120**)

Ausbeute: 82 mg (0.27 mmol, 86%).

$[\alpha]_D^{20} = +12.4$ ($c = 1.0$, MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3420$ (br, m), 2929 (m), 2910 (m), 1605 (m), 1590 (m), 1420 (m), 1312 (m), 1204 (m), 1127 (s), 821 (w), 703 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.22$ (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.28 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.62 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.73 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.83-2.92 (m, 1 H, 3-H), 3.72 (d, $^2J = 15.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.92 (d, $^2J = 15.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.06 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 6.21 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, 7-H), 6.29 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.22 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.30 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 7.42 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, *p*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 19.7$ (3-Me), 22.5 (1-Me), 32.8 (C-4), 50.2 (CH_2Ph), 51.3 (C-3), 53.7 (C-1), 55.6 (OMe), 100.2 (C-7), 105.9 (C-5), 126.9 (C-10 oder C-9), 127.0 (C-10 oder C-9), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 154.5 (C), 158.7 (C-6), 158.8 (C-8) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 297.2 $[\text{M}]^+$ (1), 282.2 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (85), 149.1 (14), 91.1 $[\text{Bn}]^+$ (100).

CHN berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_4$: C: 76.73 H: 8.77 N: 4.71;

gemessen: C: 77.84 H: 7.89 N: 4.49.

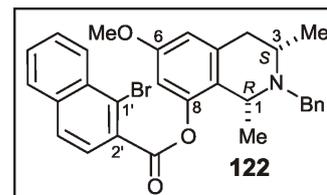
5.3.4 [N-Benzyl-(1R,3S)-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-1'-brom-2'-naphthoat (122)

Zu einer Lösung von **120** (70.0 mg, 0.23 mmol) in CH_3CN (5 mL) gab man unter Argon bei 0 °C zuerst abs. NEt_3 (48 mg, 0.47 mmol) und dann 1-Bromnaphthalin-2-carbonsäurechlorid (**121**) (70.0 mg, 0.25 mmol) zu. Nach 3.5 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel destillativ entfernt. Man nahm den Rückstand in CH_2Cl_2 auf, wusch mit Wasser und trocknete über MgSO_4 . Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 6:1) aufgereinigt und man erhielt einen farblosen Schaum.

Ausbeute: 84.0 mg (0.16 mmol, 67%).

$[\alpha]_D^{20} = +74.2$ ($c = 1.0$, MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3405$ (br, m), 2961 (m), 2923 (m), 1720 (s), 1605 (m), 1499 (m), 1267 (m), 1223 (m), 1124 (m), 1102 (s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.29 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.71 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, 1 H, 4-H), 2.82 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.82-2.89 (m, 1 H, 3-H), 3.62 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.04 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, 1-H), 6.68 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, 7-H), 6.71 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.17-7.25 (m, 3 H), 7.39 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, p -Ph), 7.58 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Naphthalin-H), 7.62-7.70 (m, 3 H, Naphthalin-H), 7.83 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Naphthalin-H), 7.87 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, Naphthalin-H), 8.48 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 8'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.6$ (3-Me), 26.8 (1-Me), 38.8 (C-4), 54.2 (C-3), 57.1 (C-1), 58.1 (OMe), 62.5 (CH_2Ph), 103.5 (C-1'), 108.4 (C-7), 109.3 (C-5), 114.3 (C-3'), 128.3 (C), 129.3 (C-8a), 130.6 (C-4' oder C-5' oder C-7'), 130.7 (C-8a), 130.8 (C), 130.9 (C-4' oder C-5' oder C-7'), 131.3 (C-4' oder C-5' oder C-7'), 131.4 (C-2'), 131.9 (C-6'), 132.4 (C-8'), 135.0 (C-10 oder C-10'), 138.0 (C-10 oder C-10'), 141.3 (C), 143.5 (C-8), 161.0 (C-6), 168.3 ($2'$ - CO_2R) ppm.

MS (CI): m/z (%) = 532.1/530.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100/98), 298.2 $[\text{M}-\text{CONaphthalin}]^+$ (10).

HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3$: 514.1011 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$;
gemessen: 514.1012 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$.

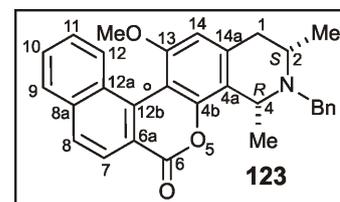
5.3.5 (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-13-methoxy-6*H*-2,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolino[8,7-*b*]-naphthalino[1,2-*d*]-pyran-6-on (123)^[273]

Der Ester **122** (105 mg, 0.19 mmol) wurde mit NaOAc (64.0 mg, 0.84 mmol) bei 85 °C 1 h lang im Feinvakuum getempert. Nach Abkühlen auf RT gab man unter Argon DMA (10 mL) zu, entgaste die Lösung mittels Durchleiten eines Argonstromes und rührte die Reaktionsmischung nach Zugabe von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (31 mg, 0.04 mmol) 1 h lang bei 120 °C. Das Lösungsmittel wurde im Feinvakuum entfernt und der entstandene Rückstand mittels

Säulenfiltration an desaktiviertem SiO₂ (Et₂O) aufgereinigt. Man erhielt einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 87.0 mg (0.19 mmol, 98%).

Schmp.: 99 °C (Et₂O).



$[\alpha]_D^{20} = +38.6$ ($c = 1.0$, MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3429$ (br, w), 2963 (w), 2925 (w), 1726 (s), 1608 (m), 1464 (w), 1114 (m), 1095 (m), 1070 (m), 761 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (d, ³ $J = 6.6$ Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.47 (d, ³ $J = 6.7$ Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.76 (dd, ² $J = 15.6$ Hz, ³ $J = 7.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.96 (dd, ² $J = 15.6$ Hz, ³ $J = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.00-3.08 (m, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.86 (d, ² $J = 14.7$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.96 (d, ² $J = 14.7$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.54 (q, ³ $J = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 6.70 (s, 1 H, 5-H), 7.21-7.25 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.30-7.34 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.437.45 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 7.48-7.52 (m, 1 H, 6'-H), 7.62-7.66 (m, 1 H, 7'-H), 7.91 (d, ³ $J = 8.6$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.92 (d, ³ $J = 8.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.06 (d, ³ $J = 8.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 8.24 (d, ³ $J = 8.5$ Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.6$ (3-Me), 25.7 (1-Me), 41.0 (C-4), 55.0 (C-3), 57.8 (OMe), 61.5 (C-1), 61.5 (CH₂Ph), 109.7 (C-5), 119.0 (C-7), 126.5 (C), 127.2 (CH), 130.4 (CH), 130.4 (CH), 130.9 (CH), 131.2 (CH), 131.3 (CH), 131.6 (CH), 132.4 (CH), 133.0 (CH), 133.0 (C), 135.0 (C), 138.0 (C), 141.3 (C), 143.4 (C), 153.6 (C-8), 156.7 (C-6), 163.2 (2'-CO₂R) ppm.

MS (CI): m/z (%) = 450.2 [M+H]⁺ (100), 408.3 (67), 296.1 [M-CO₂Naphthalin]⁺ (39), 263.1 (68), 201.1 (19).

HRMS (EI) berechnet für C₂₉H₂₄NO₃: 434.1750 [M-CH₃]⁺;
gemessen: 434.1748 [M-CH₃]⁺.

5.3.6 Öffnung des Lactons **123** mit *H*-Nucleophilen:

a) mit NaBH₄

Zu einer Lösung des Lactons **123** (25.0 mg, 55.6 μmol) in MeOH (5 mL) wurde unter Argon bei 0 °C NaBH₄ (9.0 mg, 222 μmol) gegeben. Die intensiv gelb gefärbte Lösung entfärbte sich rasch bei der Zugabe, man ließ 1 h bei 0 °C, dann weitere 30 min bei RT rühren und entfernte anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ und H₂O aufgenommen. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase noch zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Trocknen über MgSO₄, Entfernen aller flüchtigen Bestandteile *in vacuo* und Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 2:1) lieferte die beiden Diastereomere als gelbe Öle.

Ausbeute: 16.0 mg (35.3 μmol , 63%).

Verhältnis *M:P* = 62:38 (Bestimmung durch Integration der Signale der benzyliischen CH₂OH-Gruppe im ¹H-NMR).

b) mit LiAlH₄

Zu einer Lösung von **123** (54.0 mg, 119 μmol) in abs. THF (10 mL) gab man unter Argon bei RT portionsweise LiAlH₄ (12.0 mg, 0.29 mmol). Nach 1 h Rühren wurde vorsichtig mit Ethylacetat und dann mit H₂O aufgearbeitet. Man entfernte alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck und nahm den Rückstand in CH₂Cl₂ und H₂O auf. Nach Phasentrennung wurde die wäßrige Phase noch zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Man trocknete über MgSO₄, entfernte man das Lösungsmittel destillativ und erhielt nach säulenchromatographischer Aufreinigung an desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 2:1) die beiden Diastereomere als gelbe Öle.

Ausbeute: 31.0 mg (68.0 μmol , 57%).

Verhältnis *M:P* = 66:34 (Bestimmung durch Integration der Signale der benzyliischen CH₂OH-Gruppe im ¹H-NMR).

c) mit (*R*)-2-Methyl-CBS-Oxazaborolidin bzw. (*S*)-2-Methyl-CBS-Oxazaborolidin

In einem ausgeheizten Schlenk-Rohr wurde unter Argon-Atmosphäre eine Lösung von **123** (20.0 mg, 44.4 μmol) in abs. THF (8 mL) mit (*R*)- bzw. (*S*)-2-Methyl-CBS-Oxazaborolidin (98 μl einer 1N Lösung in Toluol, 98.0 μmol) und BH₃·THF (98 μl einer 1N Lösung in THF, 98.0 μmol) versetzt. Man ließ 14 d bei RT rühren, bis mittels Dünnschichtchromatographie (SiO₂, PE/EE 2:1) vollständiger Umsatz erkannt wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe

von H₂O beendet, man extrahierte zweimal mit Et₂O und einmal mit CH₂Cl₂, trocknete die organischen Phasen über MgSO₄ und entfernte alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 2:1) erhielt man beim Einsatz von (*R*)-2-Methyl-CBS-Oxazaborolidin ein Verhältnis der beiden Diastereomeren von *M*:*P* = 90:10 und bei der Verwendung von (*S*)-2-Methyl-CBS-Oxazaborolidin ein Verhältnis von *M*:*P* = 10:90.

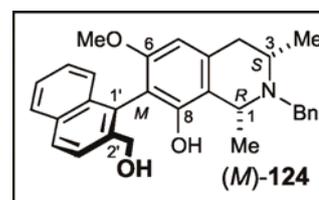
Ausbeute: (*M*)-Isomer: 18.2 mg (40.1 μmol, 85 %).

(*P*)-Isomer: 19.0 mg (41.9 μmol, 94%).

5.3.6.1 (1*R*,3*S*,7*M*)-7-(2'-Hydroxymethyl-1'-naphthyl)-*N*-benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisochinolin [(*M*)-124]

$[\alpha]_D^{20} = +51.6$ ($c = 0.2$, MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3414$ (br, m), 2926 (m), 1720 (w), 1617 (w), 1458 (w), 1107 (m), 429 (s) cm⁻¹.



¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 1.28$ (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.30 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.72 (dd, ²*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.85 (dd, ²*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, 1 H, 4-H), 2.93- 3.00 (m, 1 H, 3-H), 3.53 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (d, ²*J* = 14.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.95 (d, ²*J* = 14.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.23 (q, ³*J* = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 4.47 (s, 2 H, CH₂OH), 6.47 (s, 1 H, 5-H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 7.24- 7.28 (m, 2 H), 7.30- 7.35 (m, 2 H), 7.38-7.42 (m, 2 H), 7.75 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.92 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 22.3$ (3-Me), 23.2 (1-Me), 37.7 (C-4), 53.7 (C-3), 54.7 (C-1), 55.9 (OMe), 59.9 (CH₂Ph), 63.5 (CH₂OH), 103.5 (C-5), 112.5 (C-7), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 126.4 (C), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 126.8 (C), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 130.2 (CH), 134.4 (C-8'a), 134.7 (C-4'a), 137.9 (C-4a), 139.6 (C-1'), 152.3 (C-8), 157.4 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 453.2 [M]⁺ (1), 438.2 [M-CH₃]⁺ (93), 420.2 (88), 91.2 [Bn]⁺ (100).

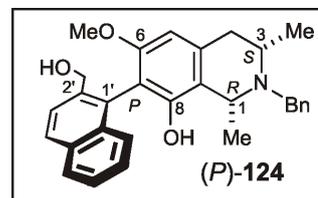
HRMS (EI) berechnet für C₂₉H₂₈NO₃: 438.2063 [M-CH₃]⁺;
gemessen: 438.2061 [M-CH₃]⁺.

CD (MeOH): $\Delta\epsilon = 202 (-34.0), 208 (+8.1), 217 (-23.8), 227 (+47.0)$ nm.

5.3.6.2 (1*R*,3*S*,7*P*)-7-(2'-Hydroxymethyl-1'-naphthyl)-*N*-benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisochinolin [(*P*)-124]

$[\alpha]_D^{20} = -48.3$ ($c = 0.2$, MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3414$ (br, m), 2926 (m), 1720 (w), 1617 (w), 1458 (w), 1107 (m), 429 (s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.28$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.30 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.73 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.85 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.93-3.00 (m, 1 H, 3-H), 3.54 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.94 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.23 (q, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, 1-H), 4.48 (s, 2 H, CH_2OH), 6.47 (s, 1 H, 5-H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 7.24-7.28 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.38-7.42 (m, 2 H), 7.75 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 22.3$ (3-Me), 23.2 (1-Me), 37.7 (C-4), 53.9 (C-3), 54.6 (C-1), 56.0 (OMe), 59.9 (CH_2Ph), 63.4 (CH_2OH), 103.5 (C-5), 112.5 (C-7), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 126.4 (C), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 126.8 (C), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 130.2 (CH), 134.5 (C-8'a), 134.7 (C-4'a), 138.0 (C-4a), 139.7 (C-1'), 152.3 (C-8), 157.4 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 453.2 [$\text{M}]^+$ (1), 438.2 [M-CH_3] $^+$ (93), 420.2 (88), 91.2 [$\text{Bn}]^+$ (100).

HRMS (EI) berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_3$: 438.2063 [M-CH_3] $^+$;
gemessen: 438.2061 [M-CH_3] $^+$.

CD (MeOH): $\Delta\epsilon = 210 (+31.2), 227 (-77.2)$ nm.

5.3.7 Zweistufige Reduktion zur Methylgruppe an C-2':

Zu einer 1:1-Mischung aus (*M*)- und (*P*)-124 (28.0 mg, 61.7 μmol) wurde unter Argon in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) PPh_3 (48.0 mg, 185 μmol) und $(\text{CBrCl}_2)_2$ (61.0 mg, 185 μmol) gegeben (Entfärbung der Lösung). Man ließ 10 min bei RT rühren, dann wurde das Lösungsmittel am

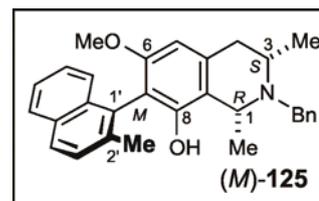
Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde unter Argon in abs. THF (25 mL) aufgenommen und LiAlH₄ (75.0 mg, 1.97 mmol) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Man arbeitete zunächst mit Ethylacetat, dann mit halbkonzentrierter HCl auf. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen aller flüchtiger Bestandteile im Vakuum entfernt ergab säulenchromatographische Aufreinigung an desaktiviertem SiO₂ (PE/EE-Gradient von 5:1 bis 2:1) neben 10 mg reisoliertem Edukt die beiden Diastereomere (*M*)- und (*P*)-**125** als hellgelbe Feststoffe.

Ausbeute: 12.1 mg (27.4 μmol, 45%; umsatzbezogene Ausbeute 69%).

5.3.7.1 (1*R*,3*S*,7*M*)-7-(2'-Methyl-1'-naphthyl)-*N*-benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisochinolin [(*M*)-**125**]

Schmp.: 143-146 °C (PE/EE).

$[\alpha]_D^{20} = -7.8$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3412$ (br, w), 2920 (w), 1720 (w), 1579 (s), 1374 (m), 1276 (s), 1150 (s), 1099 (s), 1082 (s), 1052 (s), 998 (m), 748 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 1.30$ (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.33 (d, ³*J* = 6.2 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.18 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2.75 (dd, ²*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 8.7 Hz, 1 H, 4-H), 2.89 (dd, ²*J* = 15.4 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, 1 H, 4-H), 2.96-3.05 (m, 1 H, 3-H), 3.57 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (d, ²*J* = 14.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.99 (d, ²*J* = 14.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.25-4.34 (m, 1 H, 1-H), 6.47 (s, 1 H, 5-H), 7.17-7.23 (m, 1 H), 7.24-7.32 (m, 4 H), 7.39-7.46 (m, 3 H), 7.79 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.81-7.84 (m, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 20.6$ (3-Me), 20.7 (2'-Me), 23.0 (1-Me), 27.0 (C-4), 52.8 (C-3), 53.5 (C-1), 56.0 (OMe), 59.0 (CH₂Ph), 103.5 (C-5), 109.3 (C-7), 122.0 (C-8a), 125.5 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (C), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.1 (C), 130.7 (CH), 132.7 (CH), 130.5 (C), 132.2 (C), 132.3 (C), 132.8 (CH), 141.5 (C), 154.2 (C-8), 156.1 (C-6) ppm.

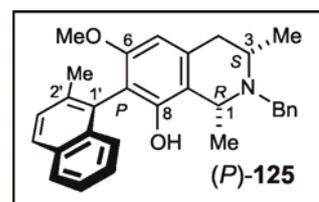
MS (CI): m/z (%) = 439.2 $[M+2H]^+$ (100), 438.2 $[M+H]^+$ (96), 348.2 (28), 296.1 $[M-C_{11}H_9]^+$ (99).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{29}H_{28}NO_2$: 422.2114 $[M-CH_3]^+$;
gemessen: 422.2111 $[M-CH_3]^+$.

5.3.7.2 (1*R*,3*S*,7*P*)-7-(2'-Methyl-1'-naphthyl)-*N*-benzyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisochinolin [(*P*)-125]

Schmp.: 143-146 °C (PE/EE).

$[\alpha]_D^{20} = -6.6$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3412$ (br, w), 2920 (w), 1720 (w), 1579 (s), 1374 (m), 1276 (s), 1150 (s), 1099 (s), 1082 (s), 1052 (s), 998 (m), 748 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.29$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.33 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.17 (s, 3 H, 2'- CH_3), 2.74 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, 4-H), 2.89 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.96-3.05 (m, 1 H, 3-H), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 3.84 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.01 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.25-4.34 (m, 1 H, 1-H), 6.47 (s, 1 H, 5-H), 7.17-7.23 (m, 1 H), 7.24-7.32 (m, 4 H), 7.39-7.46 (m, 3 H), 7.79 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.81-7.84 (m, 1 H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 20.6$ (3-Me), 20.8 (2'-Me), 23.1 (1-Me), 26.9 (C-4), 52.7 (C-3), 53.4 (C-1), 56.1 (OMe), 59.0 (CH₂Ph), 103.4 (C-5), 109.3 (C-7), 122.0 (C-8a), 125.6 (CH), 125.9 (CH), 126.9 (CH), 128.4 (CH), 129.0 (C), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (C), 130.8 (CH), 132.7 (CH), 130.5 (C), 132.2 (C), 132.3 (C), 132.8 (CH), 141.6 (C), 154.2 (C-8), 156.1 (C-6) ppm.

MS (CI): m/z (%) = 439.2 $[M+2H]^+$ (100), 438.2 $[M+H]^+$ (96), 348.2 (28), 296.1 $[M-C_{11}H_9]^+$ (99).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{29}H_{28}NO_2$: 422.2114 $[M-CH_3]^+$;
gemessen: 422.2111 $[M-CH_3]^+$.

5.4 Variation der Kupplungsparameter und Anwendung eines Konzeptes 'inverser Halogenierung'

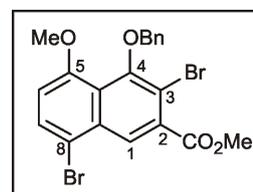
5.4.1 Synthese der Benzyl-geschützten Naphthalincarbonsäure 115c

5.4.1.1 Methyl-4-benzyloxy-3,8-dibrom-5-methoxy-2-naphthoat

Eine Suspension von **113** (150 mg, 0.38 mmol), Cs₂CO₃ (499 mg, 1.53 mmol) und Benzylbromid (195 mg, 1.14 mmol) in frisch destilliertem Aceton (50 mL) wurde 14 h lang bei RT gerührt. Man filtrierte vom Unlöslichen ab, destillierte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und reinigte den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE bis zur vollständigen Elution von überschüssigem Benzylbromid, dann PE/EE 3:1) auf. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten, der zu analytischen Zwecken aus Aceton umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 185 mg (0.38 mmol, 99%).

Schmp.: 133 °C (Aceton).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2923 (w), 1716 (s), 1584 (w), 1560 (w), 1440 (m), 1329 (m), 1287 (s), 1213 (m), 1101 (s), 1011 (m), 750 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.02 (s, 3 H, 5-OCH₃), 5.02 (s, 2 H, BnCH₂), 6.82 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.35-7.37 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.37-7.44 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.60-7.63 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 7.73 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.39 (s, 1 H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.2 (CO₂Me), 58.7 (5-OMe), 78.3 (OCH₂), 111.2 (C-6), 116.6 (C-8a), 125.9 (C-3), 128.6 (CH), 130.3 (CH), 130.8 (CH), 133.8 (C-7), 135.2 (C-8 oder C-2), 135.3 (C-8 oder C-2), 139.6 (C-8a), 155.5 (C-5), 157.7 (C-4), 169.1 (2-CO₂Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 482.0/480.0/478.0 [M]⁺ (0.6/1.3/0.8), 450.9/449.0/446.9 [M-OCH₃]⁺ (0.2/0.4/0.2), 91.2 [Bn]⁺ (100).

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₁₆Br₂O₄Na: 500.9307 [M+Na]⁺;

gemessen: 500.9307 [M+Na]⁺.

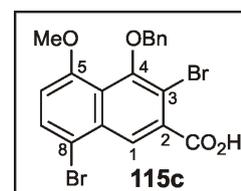
CHN berechnet für $C_{20}H_{16}Br_2O_4$: C: 50.03 H: 3.36;
 gemessen: C: 50.15 H: 3.49.

5.4.1.2 4-(Benzyloxy)-3,8-dibrom-5-methoxy-naphthalin-2-carbonsäure (115c)

Man rührte eine Suspension aus Methyl-4-benzyloxy-3,8-dibrom-5-methoxy-2-naphthoat (106 mg, 0.22 mmol) in MeOH (8 mL) und NaOH (8 mL einer 2N Lösung in H_2O) 5 h bei 90 °C, wobei sich das Edukt in der Siedehitze langsam löste. Vollständiger Umsatz wurde mittels Dünnschichtchromatographie (SiO_2 , PE/EE 2:1) festgestellt, die Reaktionsmischung vorsichtig mit HCl (8 mL einer 2N Lösung in H_2O) neutralisiert und erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ entfernte man destillativ alle flüchtigen Bestandteile und erhielt einen farblosen Feststoff. Umkristallisation aus MeOH ergab feine farblose Nadeln.

Ausbeute: 103 mg (0.22 mmol, 99%).

Schmp.: 196-198 °C (MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3854$ (w), 2922 (w), 1702 (s), 1577 (w), 1561 (w), 1423 (w), 1328 (s), 1277 (m), 1246 (m), 1100 (s), 997 (m), 694 (w), 485 (m), 463 (s) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.86$ (s, 3 H, 5-OCH₃), 5.02 (s, 2 H, BnCH₂), 7.00 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.32-7.37 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.37-7.44 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 7.60-7.63 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.81 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 7-H), 8.35 (s, 1 H, 1-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 57.0$ (5-OMe), 77.1 (OCH₂), 110.4 (C-6), 114.7 (C-2), 114.9 (C-8), 124.4 (C-8a), 126.4 (C-1), 128.3 (C-4a), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 133.2 (C-7), 134.3 (C-2), 138.8 (C), 154.5 (C-5), 156.9 (C-4), 171.3 (2-CO₂H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 467.9/465.9/463.9 [M]⁺ (0.9/1.5/0.9), 385.9/383.9 [M-Br]⁺ (13/14), 369.9/367.9 (10/10), 280.9/278.9 [M-Br-OBn]⁺ (15/15), 91.2 [Bn]⁺ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{19}H_{13}Br_2O_4$: 462.9186 [M-H]⁻;
 gemessen: 462.9185 [M-H]⁻.

CHN berechnet für C₁₉H₁₄Br₂O₄: C: 48.96 H: 3.03;

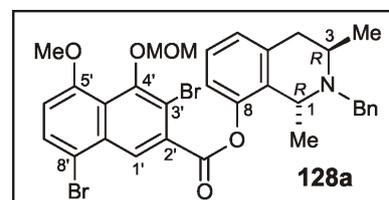
gemessen: C: 46.56 H: 3.07.

5.4.2 [N-Benzyl-(1*R*,3*R*)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-5'-methoxy-4'-methoxymethoxy-2'-naphthoat (128a)

Eine Lösung aus **115a** (35.0 mg, 83.0 μmol), **101** (21.2 mg, 73.0 μmol), Dicyclohexylcarbodiimid (21.7 mg, 99.0 μmol) sowie *N,N*-Dimethylaminopyridin (2.00 mg, 16.0 μmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) wurde 16 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigte man den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 4:1) auf und erhielt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 32.0 mg (47.8 μmol, 66%).

$[\alpha]_D^{20} = -15.0$ ($c = 0.2$, CH₂Cl₂).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3447$ (s), 2924 (m), 2851 (m), 1751 (s), 1637 (m), 1459 (m), 1332 (w), 1272 (w), 1210 (w), 1159 (s), 1101 (m), 1027 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32$ (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.39 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.70-2.74 (m, 2 H, 4-H), 3.30 (d, ²*J* = 13.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.55-3.62 (m, 1 H, 3-H), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.88 (d, ²*J* = 13.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 4.08 (q, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 5.10 (s, 2 H, OCH₂), 6.83 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1 H, 6'-H), 7.07 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.12-7.29 (m, 5 H, 8-H, 5-H, *p*-Ph-H und *o*-Ph-H), 7.36 (d, ³*J* = 7.3 Hz, 2 H, *m*-Ph-H), 7.71 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1 H, 7'-H), 8.39 (s, 1 H, 1'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.5$ (3-Me), 20.9 (1-Me), 31.6 (C-4), 45.6 (C-3), 49.7 (CH₂Ph), 51.5 (C-1), 56.4 (OMe), 58.6 (OMe), 101.0 (MOM-CH₂), 109.1 (C-6'), 114.2 (C-3'), 114.6 (C-8'), 120.0 (C-1'), 123.2 (C-4'a), 125.5 (CH), 126.5 (CH), 128.2 (C-7), 128.7 (C-5), 131.3 (C-7'), 131.5 (C-2'), 132.0 (C-8'a), 132.8 (C-6), 137.0 (C-8a), 140.5 (C-4a), 148.8 (C-5'), 151.1 (C-8), 154.8 (C-4'), 164.2 (2'-CO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 656/654/652 [M-CH₃]⁺ (7/12/6), 612/610/608 (4/8/4), 532.1 (24), 252.2 (41), 91.2 [Bn]⁺ (100).

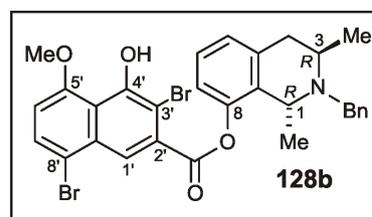
HRMS (ESI) berechnet für $C_{32}H_{32}Br_2NO_5$: 668.0642 $[M+H]^+$;
 gemessen: 668.0628 $[M+H]^+$.

5.4.3 *[N*-Benzyl-(1*R*,3*R*)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (**128b**)

Eine Lösung aus **115a** (25.0 mg, 59.5 μ mol), **101** (13.0 mg, 49.6 μ mol), Dicyclohexylcarbodiimid (13.0 mg, 59.5 μ mol) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (1.50 mg, 11.9 μ mol) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde 16 h bei RT gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde TFA (2.0 mL) gegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigte man den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 1:1) auf und erhielt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 44.0 mg (62.3 μ mol, 99%).

$[\alpha]_D^{20} = +4.5$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422$ (s), 2927 (m), 1750 (m), 1700 (m), 1637 (m), 1457 (m), 1358 (m), 1155 (m), 1094 (s), 481 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.32$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.38 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.71-2.74 (m, 2 H, 4-H), 3.30 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 1 H, N- CH_2Ph), 3.55-3.61 (m, 1 H, 3-H), 3.88 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 1 H, N- CH_2Ph), 4.09 (s, 3 H, O CH_3), 4.05-4.12 (m, 1 H, 1-H), 6.79 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.06 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.14-7.17 (m, 2 H, 5-H und 8-H), 7.23-7.27 (m, 3 H, Ph-H), 7.35-7.37 (m, 2 H, Ph-H), 7.68 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 7'-H), 8.07 (s, 1 H, 1'-H), 10.31 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 22.4$ (3-Me), 23.8 (1-Me), 34.4 (C-4), 48.5 (C-3), 52.5 (N- CH_2Ph), 54.4 (C-1), 59.7 (OMe), 110.1 (C-6'), 122.9 (C-7), 123.9 (C-8'), 129.3 (C-5), 129.5 (C-6), 129.8 (C-4a), 131.0 (CH), 131.6 (CH), 132.1 (C-8'a), 132.7 (C-4'a), 133.6 (C-7'), 139.0 (C-4a), 139.4 (C-2'), 143.4 (C-8), 151.7 (C-5'), 157.6 (C-4'), 177.8 (2'-CO $_2R$) ppm (Signale von C-9, C-1', C-3' überlagert durch andere Signale).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 612.0/610.0/608.0 $[M-CH_3]^+$ (2/3/2), 532.0/530.0 $[M-CH_3-Bn]^+$ (12/13), 91.2 $[Bn]^+$ (100).

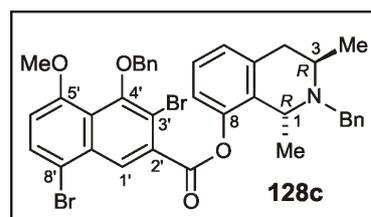
HRMS (ESI) berechnet für $C_{30}H_{28}Br_2NO_4$: 624.0379 $[M+H]^+$;
gemessen: 624.0378 $[M+H]^+$.

5.4.4 $[N$ -Benzyl-(1*R*,3*R*)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3',8'-dibrom-5'-methoxy-4'-benzyloxy-2'-naphthoat (**128c**)

Eine Lösung aus **115c** (48.0 mg, 100 μ mol), **101** (25.0 mg, 90.0 μ mol), Dicyclohexylcarbodiimid (31.0 mg, 150 μ mol) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (3.00 mg, 20 μ mol) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde 16 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigte man den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 6:1) auf und erhielt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 56.0 mg (78.0 μ mol, 87%).

$[\alpha]_D^{20} = +2.9$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423$ (s), 2932 (w), 1751 (w), 1637 (s), 1457 (m), 1421 (m), 1328 (m), 1274 (m), 1101 (s), 697 (w), 462 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.25$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.33 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.64-2.67 (m, 2 H, 4-H), 3.24 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 1 H, N- CH_2), 3.47-3.56 (m, 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 1 H, N- CH_2), 4.03 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (s, 2 H, OCH_2Ph), 6.77 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.00 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.06-7.10 (m, 2 H, 5-H und 8-H), 7.15-7.20 (m, 2 H, Ph-H), 7.28-7.40 (m, 6 H, Ph-H), 7.55-7.57 (m, 2 H, Ph-H), 7.65 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 7'-H), 8.37 (s, 1 H, 1'-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 19.5$ (3-Me), 20.9 (1-Me), 31.6 (C-4), 45.6 (C-3), 49.7 (N- CH_2), 51.5 (C-1), 56.4 (OMe), 75.9 (OCH_2Ph), 109.2 (C-6'), 114.5 (C-3'), 120.0 (C-7), 123.8 (C-8'), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 131.4 (C-8a), 131.5 (C-4'a), 131.9 (C-8'a), 132.8 (C-7'), 137.0 (C-4a), 137.2 (C-2'), 148.8 (C), 153.3 (C-5'), 155.3 (C-4'), 164.3 (2'- CO_2R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 702.1/700.1/698.0 $[M-CH_3]^+$ (4/8/4), 252.3 (14), 91.2 $[Bn]^+$ (100).

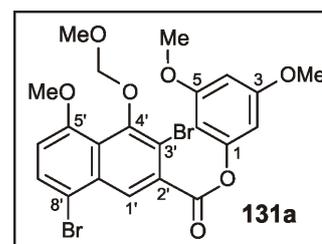
HRMS (ESI) berechnet für $C_{37}H_{34}Br_2NO_4$: 714.0849 $[M+H]^+$;
gemessen: 714.0843 $[M+H]^+$.

5.4.5 (3,5-Dimethoxyphenol-1-yl)-3',8'-dibrom-4'-methoxymethoxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (131a)

Zu einer Lösung von **115a** (120 mg, 0.28 mmol) und 3,5-Dimethoxyphenol (**130**) (44.0 mg, 0.28 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gab man Dicyclohexylcarbodiimid (176 mg, 0.84 mmol) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (13.8 mg, 0.12 mmol) und die Reaktionsmischung wurde 48 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigte man den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 4:1) auf und erhielt ein farbloses Öl.

Ausbeute: 83.0 mg (0.15 mmol, 52%).

Schmp.: 134 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2929 (w), 1735 (s), 1624 (m), 1596 (m), 1481 (w), 1427 (w), 1282 (m), 1208 (m), 1188 (m), 1175 (m), 1154 (s), 1104 (m), 939 (m), 815 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.82 (s, 6 H, 3- OCH_3 und 5- OCH_3), 4.00 (s, 3 H, OCH_3), 5.15 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.41 (dd, 4J = 2.2 Hz, 4J = 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.51 (d, 4J = 2.2 Hz, 2 H, 2-H und 6-H), 6.87 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 6'-H) 7.77 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 7'-H), 8.55 (s, 1 H, 1'-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.6 (3- OMe und 5- OMe), 56.4 (OMe), 58.7 (OMe), 98.7 (C-4), 100.2 (C-2 und C-6), 101.1 (MOM- CH_2), 109.1 (C-6'), 114.1 (C-8'), 114.5 (C-3'), 123.2 (C-4'a), 126.7 (C-1'), 131.5 (C-7'), 132.2 (C-2'), 132.9 (C-8'a), 152.2 (C-5'), 155.0 (C-4'), 161.2 (C-3 und C-5), 164.5 (C-1), 166.2 (2'- CO_2R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 558.0/556.0/554.0 $[M]^+$ (3/7/3), 477.1/475.1 $[M-Br]^+$ (4/5), 445.1/443.1 $[M-Br-OCH_3]^+$ (83/86).

CHN berechnet für $C_{22}H_{20}Br_2O_7$: C: 47.51 H: 3.62;

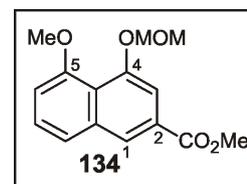
gemessen: C: 47.88 H: 3.76.

5.4.6 Methyl-5-methoxy-4-methoxymethoxy-2-naphthoat (134)

Eine Suspension von **103** (270 mg, 1.16 mmol), Cs_2CO_3 (1.90 g, 5.81 mmol) und Methoxymethylchlorid (272 mg, 2.90 mmol) in frisch destilliertem Aceton (75 mL) wurde 1.5 h bei RT gerührt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeignet und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 3:1) aufgereinigt. Man erhielt **134** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 294 mg (1.06 mmol, 92%).

Schmp.: 65 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3495$ (br, w), 2995 (w), 2954 (m), 2837 (w), 1721 (s), 1582 (m), 1463 (m), 1377 (m), 1282 (s), 1208 (m), 1154 (m), 1051 (m), 768 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.54$ (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.88 (s, 3 H, 4- OCH_3), 3.90 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.24 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.88 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, 6-H), 7.35 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 7-H), 7.43 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, 8-H), 7.51 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, 3-H), 8.16 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, 1-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 52.3$ (CO_2Me), 56.3 (OMe), 56.6 (OMe), 96.6 (MOM- CH_2), 108.4 (C-3), 111.5 (C-6), 122.3 (C-8), 125.4 (C-1), 127.0 (C-4a), 127.8 (C-7), 127.9 (C-2), 136.5 (C-8a), 154.1 (C-4), 156.7 (C-5), 166.9 (2- CO_2Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276.1 $[M]^+$ (53), 246.1 $[M-2CH_3]^+$ (50), 45.1 $[C_2H_5O]^+$ (100).

CHN berechnet für $C_{15}H_{16}O_5$: C: 65.21 H: 5.84;

gemessen: C: 64.46 H: 5.69.

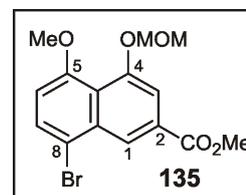
5.4.7 Methyl-8-brom-5-methoxy-4-methoxymethoxy-2-naphthoat (135)

Unter Argon rührte man eine Suspension von **111** (500 mg, 1.41 mmol), Cs_2CO_3 (1.40 g, 7.88 mmol) und Methoxymethylchlorid (400 mg, 4.26 mmol) in frisch destilliertem Aceton (20

mL) 2 h bei RT. Nach Einengen des Filtrats am Rotationsverdampfer reinigte man den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 3:1) auf. Die Titelverbindung fiel in Form farbloser Kristalle an.

Ausbeute: 424 mg (1.19 mmol, 85%).

Schmp.: 107 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 2935 (w), 2839 (w), 1725 (s), 1592 (s), 1579 (m), 1445 (m), 1366 (m), 1276 (s), 1249 (s), 1203 (m), 1153 (m), 1112 (w), 1084 (m), 1062 (m), 981 (m), 943 (m), 817 (w), 763 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.60 (s, 3 H, MOM-CH₃), 3.95 (s, 3 H, 4-OCH₃), 3.98 (s, 3 H, CO₂CH₃), 5.31 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.79 (d, ³J = 8.4, 1 H, 6-H), 7.66 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.70 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, 7-H), 8.64 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 52.4 (CO₂Me), 56.5 (OMe), 56.6 (OMe), 96.6 (MOM-CH₂), 108.6 (C-3), 112.2 (C-6), 114.8 (C-8), 121.8 (C-4a), 124.3 (C-1), 129.0 (C-2), 131.0 (C-7), 134.2 (C-8a), 154.5 (C-5), 156.7 (C-4), 166.6 (2-CO₂Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356.0/354.0 [M]⁺ (20/21), 326.0/324.0 [M-2CH₃]⁺ (13/13), 45.1 [C₂H₅O]⁺ (100).

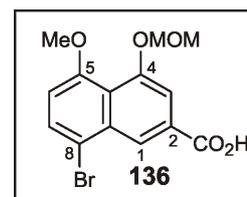
CHN berechnet für C₁₅H₁₅BrO₅: C: 50.72 H: 4.26;
gemessen: C: 50.70 H: 4.09.

5.4.8 8-Brom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (136)

Man rührte eine Suspension aus **135** (400 mg, 1.12 mmol) in MeOH (15 mL) und NaOH (10 mL einer 2N Lösung in H₂O) 2 h bei 80 °C, wobei sich das Edukt in der Siedehitze langsam löste. Man neutralisierte die Reaktionsmischung vorsichtig mit HCl (10 mL einer 2N Lösung in H₂O) und extrahierte sofort mehrmals erschöpfend mit CH₂Cl₂. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ entfernte man destillativ alle flüchtigen Bestandteile und erhielt einen hellgelben Feststoff. Umkristallisation aus MeOH ergab farblose Kristalle.

Ausbeute: 380 mg (1.11 mmol, 99%).

Schmp.: 185 °C (MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2962 (w), 2837 (w), 1700 (s), 1594 (m), 1578 (m), 1449 (m), 1365 (s), 1289 (m), 1257 (m), 1235 (w), 1155 (m), 1111 (w), 1087 (m), 985 (m), 955 (w), 927 (w), 767 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4): δ = 3.57 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.94 (s, 3 H, 5-O CH_3), 5.29 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.96 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.68 (d, 4J = 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.77 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.61 (d, 4J = 1.4 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH- d_4): δ = 56.9 (5-OMe), 57.1 (MOM-Me), 97.8 (MOM- CH_2), 110.2 (C-3), 113.4 (C-6), 115.4 (C-8), 123.0 (C-4a), 125.2 (C-1), 131.0 (C-2), 132.7 (C-7), 135.5 (C-8a), 156.3 (C-5), 158.5 (C-4), 169.3 (2- CO_2H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342.0/340.0 [M] $^+$ (10/11), 312.0/310.0 [$\text{M}-2\text{CH}_3$] $^+$ (6/7), 45.1 [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$] $^+$ (100).

CHN berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrO}_5$:	C: 49.29	H: 3.84;
gemessen:	C: 49.22	H: 3.81.

5.4.9 (2-Iodphenol-1-yl)-4'-methoxymethoxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (138)

a) mit Oxalylchlorid, Triethylamin:

Zu einer Lösung der Carbonsäure **107** (40.0 mg, 0.15 mmol) mit einer katalytischen Menge DMF (1 Tropfen) in abs. CH_2Cl_2 (8 mL) wurde bei 0 °C Oxalylchlorid (21.0 mg, 0.17 mmol) zugegeben. Die entstandene Lösung rührte man 30 min lang bei 0 °C und tropfte sie sodann zu einer Lösung von **137** (33.0 mg, 0.16 mmol) und Triethylamin (33.0 mg, 0.32 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (16 mL). Nach 30 min Rühren bei RT wurden alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt, der entstandene Rückstand an SiO_2 aufgereinigt (PE/EE 8:1) und man erhielt die Titelverbindung als hellgelben Feststoff.

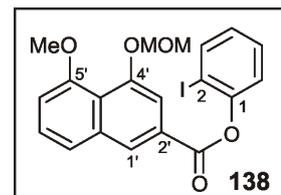
Ausbeute: 23.2 mg (0.05 mmol, 33%).

b) mit Dicyclohexylcarbodiimid, *N,N*-Dimethylaminopyridin:

Man rührte eine Lösung von **107** (80.0 mg, 0.30 mmol), **137** (80.0 mg, 0.36 mmol), Dicyclohexylcarbodiimid (93.0 mg, 0.45 mmol) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (8.0 mg, 0.06 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (35 mL) unter Argon 14 h bei RT. Es wurde vom Unlöslichen abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 8:1) aufgereinigt. Man erhielt **138** als hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 119 mg (0.25 mmol, 86%).

Schmp.: 110 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 (br, m), 2928 (m), 2852 (w), 1722 (s), 1627 (w), 1581 (m), 1463 (w), 1377 (w), 1282 (s), 1249 (m), 1225 (m), 1207 (m), 1155 (m), 1102 (m), 1051 (m), 801 (w), 769 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 4.00 (s, 3 H, OCH₃), 5.36 (s, 2 H, MOM-CH₂), 7.01 (d, ³*J* = 7.2 Hz, 1 H, 6'-H), 7.03 (ddd, ³*J* = 7.5 Hz, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.30 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.43 (ddd, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.47 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 8.1 Hz, 1 H, 7'-H), 7.58 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1 H, 8'-H), 7.77 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, 3'-H), 7.89 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.49 (d, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 1'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.4 (OMe), 56.6 (OMe), 90.3 (C-2), 96.6 (MOM-CH₂), 109.0 (C-6'), 111.8 (C-3'), 121.1 (C-4'a), 122.5 (CH), 123.2 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (C-2'), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 129.4 (CH), 136.5 (C-8'a), 139.5 (C-3), 151.3 (C-5' oder C-4' oder C-1), 154.4 (C-5' oder C-4' oder C-1), 156.8 (C-5' oder C-4' oder C-1), 164.0 (2'-CO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 464.0 [M]⁺ (24), 245.1 [M-C₆H₄IO]⁺ (100), 201.1 (14), 45.1 [C₂H₅O]⁺ (25).

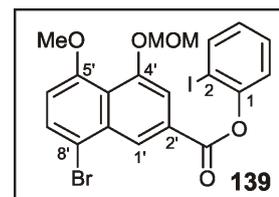
CHN berechnet für C₂₀H₁₇IO₅: C: 51.74 H: 3.69;
gemessen: C: 51.67 H: 3.94.

5.4.10 (2-Iodphenol-1-yl)-8'-brom-4'-methoxymethoxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (139)

Eine Lösung von **136** (150 mg, 0.43 mmol), **137** (116 mg, 0.52 mmol), Dicyclohexylcarbodiimid (133 mg, 0.64 mmol) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (11.0 mg, 0.08 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (50 mL) wurde bei RT 14 h lang gerührt. Es wurde vom Unlöslichen abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 5:1) erhielt man einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 194 mg (0.35 mmol, 83%).

Schmp.: 114 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2932 (w), 2832 (w), 1724 (s), 1593 (m), 1467 (m), 1440 (w), 1418 (w), 1363 (s), 1323 (m), 1276 (s), 1213 (s), 1155 (m), 1107 (s), 1057 (m), 989 (m), 962 (m), 822 (w), 751 (m), 615 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 3.98 (s, 3 H, OCH₃), 5.36 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.85 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.03 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.34 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.43 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.77 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 7'-H), 7.84 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 3'-H), 7.89 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.94 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 1'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.9 (OMe), 57.0 (OMe), 90.6 (C-2), 96.6 (MOM-CH₂), 109.6 (C-6'), 112.8 (C-3'), 115.5 (C-8'), 122.7 (C-4'a), 123.5 (C-1'), 126.1 (C-6), 128.0 (C-4), 128.4 (C-2'), 129.8 (C-7'), 131.7 (C-5), 134.7 (C-8'a), 139.9 (C-3), 151.6 (C-1), 155.2 (C-5' oder C-4'), 157.2 (C-5' oder C-4'), 164.2 (2'-CO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 544.0/542.0 [M]⁺ (17/18), 370.1/368.1 [M-C₂H₅IO]⁺ (11/11), 325.1/323.1 [M-C₆H₄IO]⁺ (60/60), 45.1 [C₂H₅O]⁺ (100).

CHN berechnet für C₂₀H₁₆BrIO₅: C: 44.23 H: 2.97;

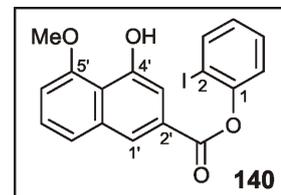
gemessen: C: 44.29 H: 2.88.

5.4.11 (2-Iodphenol-1-yl)-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (140)

Zu einer Lösung des MOM-geschützten **138** (82.0 mg, 0.17 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) tropfte man TFA (1.0 mL) zu und ließ 30 min bei RT rühren. Die Lösung wurde direkt an SiO₂ aufgereinigt (PE/EE 5:1) und man erhielt einen hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 74.0 mg (0.17 mmol, 99%).

Schmp.: 123-125 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3365 (m), 2922 (w), 2851 (w), 1728 (s), 1610 (m), 1583 (m), 1464 (m), 1378 (s), 1289 (m), 1195 (s), 1181 (s), 1116 (s), 1092 (s), 930 (w), 758 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.11 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 6.94 (d, ³J = 7.3 Hz, 1 H, 6'-H), 7.03 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.28 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.43 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.44 (dd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 7'-H), 7.59 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 8'-H), 7.63 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 3'-H), 7.89 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.29 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, 1'-H), 9.45 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.4 (OMe), 90.4 (C-2), 106.6 (C-6'), 110.0 (C-3'), 117.7 (C-4'a), 122.8 (C-4 oder C-5 oder C-6), 123.2 (C-4 oder C-5 oder C-6), 123.4 (C-4 oder C-5 oder C-6), 126.7 (C-1' oder C-8'), 127.6 (C-1' oder C-8'), 128.1 (C-2'), 129.4 (C-7'), 135.9 (C-8'a), 139.5 (C-3), 151.4 (C-1), 155.0 (C-4'), 156.0 (C-5'), 164.2 (2'-CO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 420.0 [M]⁺ (27), 201.1 [M-C₆H₄IO]⁺ (100), 173.2 [M-C₆H₄IO-CO₂]⁺ (50).

CHN berechnet für C₁₈H₁₃IO₄: C: 51.45 H: 3.12;

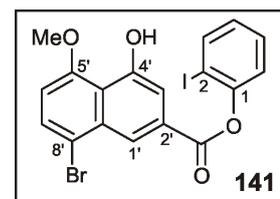
gemessen: C: 50.77 H: 3.78.

5.4.12 (2-Iodphenol-1-yl)-8'-brom-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (141)

Zu einer Lösung des MOM-geschützten Esters **139** (143 mg, 0.29 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) tropfte man TFA (2.0 mL) zu und rührte 2 h bei RT. Die Lösung wurde direkt an SiO₂ aufgereinigt (PE/EE 4:1) und man erhielt einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 143 mg (0.29 mmol, 99%).

Schmp.: 184 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3339 (m), 2937 (w), 1742 (s), 1604 (m), 1571 (w), 1464 (w), 1438 (w), 1381 (m), 1360 (m), 1281 (m), 1240 (m), 1206 (s), 1194 (s), 1176 (s), 1103 (m), 936 (m), 806 (m), 752 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.09 (s, 3 H, 5'- OCH_3), 6.78 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.03 (ddd, 3J = 7.8 Hz, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.33 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.43 (ddd, 3J = 7.9 Hz, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.70 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, 7'-H), 7.70 (d, 4J = 1.6 Hz, 1 H, 3'-H), 7.89 (dd, 3J = 7.9 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 8.69 (d, 4J = 1.6 Hz, 1 H, 1'-H), 9.45 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 56.6 (OMe), 90.3 (C-2), 106.8 (C-3'), 111.3 (C-6'), 116.5 (C-8'), 118.5 (C-4'a), 122.1 (C-4 oder C-5 oder C-6), 123.1 (C-1'), 127.6 (C-4 oder C-5 oder C-6), 129.3 (C-2'), 129.4 (C-7'), 130.5 (C-4 oder C-5 oder C-6), 133.9 (C-8'a), 139.4 (C-3), 151.3 (C-1), 155.4 (C-4' oder C-5'), 155.7 (C-4' oder C-5'), 163.9 (2'- CO_2R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 499.9/497.9 [M] $^+$ (25/25), 281.1/279.1 [$\text{M-C}_6\text{H}_4\text{IO}$] $^+$ (99/100), 253.0/251.0 [$\text{M-C}_7\text{H}_4\text{IO}_2$] $^+$ (30/33).

CHN berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrIO}_4$: C: 43.32 H: 2.42;

gemessen: C: 43.51 H: 2.43.

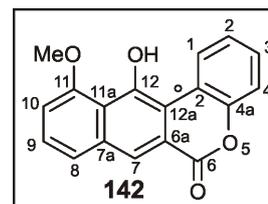
5.4.13 Ringschluss zu den beiden regioisomeren Lactonen **142** und **144**

Eine Suspension von **140** (40.0 mg, 0.09 mmol) und NaOAc (32.0 mg, 0.38 mmol) in frisch destilliertem DMA (5 mL) wurde mittels Durchleiten eines Argonstromes entgast. Man rührte die Reaktionsmischung nach Zugabe von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (13.5 mg, 0.02 mmol) 1.5 h bei 120 °C. Das Lösungsmittel wurde im Feinvakuum entfernt und der entstandene Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO_2 (PE/EE 6:1) aufgereinigt. Dabei fielen die beiden regioisomeren Lactone **142** und **144** als gelbe Feststoffe an.

5.4.13.1 12-Hydroxy-11-methoxy-6*H*-naphtho[1,2-*b*]benzopyran-6-on (142)^[273]

Ausbeute: 6.2 mg (0.02 mmol, 26%).

Schmp.: 105-108 °C (Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3448 (br, m), 2922 (s), 2852 (m), 1720 (s), 1625 (s), 1458 (m), 1401 (m), 1375 (m), 1261 (m), 1091 (s), 1055 (m), 803 (w), 750 (w), 480 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.20 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 7.02 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.35 (m, 1 H, 4-H), 7.38 (m, 1 H, 6-H), 7.43 (m, 1 H, 5-H), 7.48 (dd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1 H, 7'-H), 7.65 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 8'-H), 8.55 (s, 1 H, 1'-H), 9.20 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 10.93 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 56.7 (5'-OMe), 107.1 (C-6'), 113.9 (C-3'), 117.1 (C-6), 117.8 (C-4'a), 118.8 (C-2), 122.8 (C-1'), 123.5 (C-8'), 123.5 (C-2'), 124.5 (C-4), 127.1 (C-7'), 128.4 (C-3), 128.5 (C-5), 134.8 (C-8'a), 149.9 (C-1), 153.3 (C-4'), 156.1 (C-5'), 161.8 (2'-CO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 292.1 [M]⁺ (16), 218.1 (100).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₁₂NaO₄: 315.0627 [M+Na]⁺;
gemessen: 315.0623 [M+Na]⁺.

Tabelle 15. NMR-Daten von **142** in CDCl₃.

Position	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm]	HMBC	COSY (J _{HH} [Hz])
1	149.9			
2	118.8			
3	128.4	9.20, <i>dd</i>	1, 5, 3'	4 (8.2), 5 (1.4)
4	124.5	7.35, <i>m</i>	2, 6	3 (8.2), 5, 6
5	128.5	7.43, <i>m</i>	1, 3	3 (1.4), 4, 6
6	117.1	7.38, <i>m</i>	2, 4	5, 4
1'	122.8	8.55, <i>s</i>	3', 8', 9', 10', 2'-CO ₂ R	
2'	123.5			
3'	113.9			

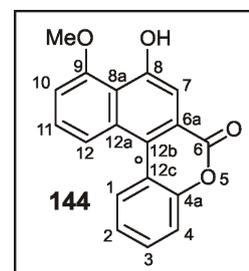
4'	153.3			
5'	156.1			
6'	107.1	7.02, <i>d</i>	5', 8', 10'	7' (7.9)
7'	127.1	7.48, <i>dd</i>	5', 9'	6' (7.9), 8' (8.1)
8'	123.5	7.65, <i>d</i>	1', 6', 9', 10'	7' (8.1)
9'	134.8			
10'	117.8			
4'-OH		10.93	2', 3', 4', 10'	
5'-OMe	56.7	4.20	5	
2'-CO ₂ R	161.8			

5.4.13.2 8-Hydroxy-9-methoxy-6*H*-naphtho[1,2-*c*]benzopyran-6-on (144)^[273]

Ausbeute: 8.2 mg (0.03 mmol, 29%).

Schmp.: 92-94 °C (Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3386 (br, m), 2918 (m), 2849 (m), 1722 (s), 1606 (m), 1583 (m), 1464 (m), 1400 (m), 1375 (m), 1262 (m), 1237 (m), 1204 (m), 1073 (s), 807 (w), 749 (m) cm⁻¹.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.17 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 7.12 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 6'-H), 7.36 (m, 1 H, 4-H), 7.46 (m, 1 H, 6-H), 7.47 (m, 1 H, 5-H), 7.60 (dd, ³*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 7'-H), 7.71 (s, 1 H, 3'-H), 8.37 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 0.9 Hz, 1 H, 3-H), 8.52 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1 H, 8'-H), 9.83 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 56.6 (5'-OMe), 107.6 (C-6'), 108.0 (C-2'), 117.8 (C-5), 119.0 (C-2), 119.2 (C-4'a), 121.2 (C-8'), 124.1 (C-4), 125.5 (C-1'), 126.9 (C-3), 127.4 (C-7'), 128.6 (C-6), 131.9 (C-3'), 132.1 (C-8'a), 150.5 (C-1), 155.4 (C-4'), 156.6 (C-5'), 161.3 (2'-CO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292.0 [M]⁺ (100), 277.0 [M-CH₃]⁺ (30), 249 [M-CO₂+H]⁺ (21).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₁₃O₄: 293.0808 [M+H]⁺;
gemessen: 293.0808 [M+H]⁺.

Tabelle 16. NMR-Daten von **144** in CDCl₃.

Position	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm]	HMBC	COSY (J _{HH} [Hz])
1	150.5			
2	119.0			
3	126.9	8.37, <i>dd</i>	1, 5, 1'	4 (7.9), 5 (0.9)
4	124.1	7.36, <i>m</i>	2, 6	3 (7.9), 5, 6
5	117.8	7.47, <i>m</i>	1, 3	3 (0.9), 4, 6
6	128.6	7.46, <i>m</i>	2, 4	5, 4
1'	125.5			
2'	108.0			
3'	131.9	7.71, <i>s</i>		
4'	155.4			
5'	156.6			
6'	107.6	7.12, <i>d</i>	5', 8', 10'	7' (8.2)
7'	127.4	7.60, <i>dd</i>	5', 9'	6' (8.2), 8' (8.6)
8'	121.2	8.52, <i>d</i>	1', 6', 9', 10'	7' (8.6)
9'	132.1			
10'	119.2			
4'-OH		9.83	2', 3', 10'	
5'-OMe	56.6	4.17	5	
2'-CO ₂ R	161.3			

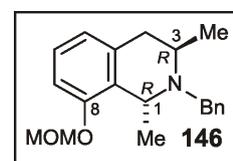
5.4.14 *N*-Benzyl-(1*R*,3*R*)-8-methoxymethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**146**)

Eine Suspension von **101** (86.0 mg, 0.32 mmol), Cs₂CO₃ (416 mg, 1.28 mmol) und Methoxymethylchlorid (52.0 mg, 0.64 mmol) in frisch destilliertem Aceton (25 mL) wurde für eine Dauer von 4 h bei RT gerührt. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 8:1) aufgereinigt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene hellbraune Feststoff wurde in Methanol aufgenommen, mit konz. HCl auf pH 5 eingestellt und alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Den ausgefallenen farblosen Feststoff kristallisierte man aus Methanol um. Dabei fiel die Titelverbindung in Form farbloser Nadeln an.

Ausbeute: 91.0 mg (0.29 mmol, 91%).

Schmp.: 208-210 °C (MeOH).

Lit.^[110] 228-229 °C (CH₂Cl₂/PE).



$[\alpha]_D^{20} = +8.9$ ($c = 0.1$, MeOH).

Lit.^[110] $+10.0$ ($c = 1.01$, MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431$ (br, w), 2927 (w), 1589 (m), 1459 (m), 1256 (m), 1152 (m), 1052 (s), 1028 (s), 1009 (m), 926 (m), 791 (m), 702 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.38 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.66-2.69 (m, 2 H, 4-H), 3.33 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), 3.53-3.57 (m, 1 H, 3-H), 3.88 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.02 (q, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, 1-H), 5.11 (s, 1 H, MOM- CH_2), 5.12 (s, 1 H, MOM- CH_2), 6.78 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, 7-H), 6.89 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 7.11 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 6-H), 7.21-7.24 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.29-7.32 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 7.37-7.39 (m, 2 H, *m*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.6$ (3-Me), 19.9 (1-Me), 31.9 (C-4), 45.6 (C-1), 49.7 (CH_2Ph), 51.4 (C-3), 55.8 (OMe), 93.8 (MOM- CH_2), 110.9 (C-7), 122.2 (C-5), 126.3 (C-8a), 126.5 (C-6), 128.0 (Ph-CH), 128.5 (Ph-CH), 136.2 (C-4a), 141.1 (Ph-C), 154.7 (C-8) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296.2 [M-CH_3]⁺ (100), 252.2 (29), 91.2 [Bn] (62), 45.1 [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$]⁺ (13).

CHN berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: C: 69.05 H: 7.53 N: 4.03;
gemessen: C: 68.56 H: 7.51 N: 3.98.

Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit den in der Literatur berichteten Werten überein.^[110]

5.4.15 *N*-Benzyl-(1*R*,3*R*)-7-brom-8-methoxymethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (95)

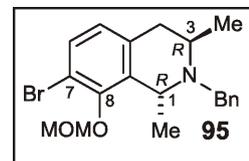
Zu einer Lösung von **146** (50.0 mg, 0.16 mmol) in abs. THF (3 mL) wurde bei -78 °C unter Argon BuLi (0.15 mL einer 1.6 M Lösung in Hexan, 0.24 mmol) getropft und anschließend 1 h lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde erneut auf -78 °C gekühlt und 1,2-Dibromtetrachlorethan (78.0 mg, 0.24 mmol) zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 aufgereinigt (PE/EE 8:1). Das Produkt fiel im

Verhältnis 70:30 mit dem 7-Chlor-Derivat an und wurde durch Umkristallisation aus PE/EE aufgereinigt. Man erhielt die gewünschte 7-Brom-Verbindung **95** in Form farbloser Quader.

Ausbeute: 49.0 mg (0.12 mmol, 79%).

Schmp.: 111 °C (PE/EE).

Lit.^[110] 115-117 °C (MTBE/PE).



$[\alpha]_D^{20} = -85.3$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).

Lit.^[110] -87.7 ($c = 1.02$, CHCl_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ (br, w), 2958 (w), 2918 (w), 2831 (w), 1458 (m), 1430 (w), 1372 (m), 1159 (s), 1081 (s), 988 (s), 924 (s), 798 (m), 736 (m), 924 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.36 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.59-2.62 (m, 2 H, 4-H), 3.02 (s, 3 H, OCH_3), 3.30 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.44-3.54 (m, 1 H, 3-H), 3.87 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.06 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, 1-H), 4.80 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, MOM- CH_2), 5.00 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, MOM- CH_2), 6.77 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 7.23 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 6-H), 7.28-7.34 (m, 3 H, Ph-H), 7.38-7.40 (m, 2 H, *m*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.7$ (3-Me), 19.9 (1-Me), 31.6 (C-4), 45.4 (C-1), 49.7 (CH_2Ph), 52.0 (C-3), 56.8 (OMe), 99.6 (MOM- CH_2), 114.0 (C-7), 126.3 (C-5), 126.6 (C-6), 128.1 (Ph-CH), 128.4 (Ph-CH), 130.5 (Ph-CH), 135.5 (C-4a), 136.0 (C-8a), 140.7 (Ph-C), 152.8 (C-8) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376.1/374.1 [M-CH_3]⁺ (30/31), 91.1 [Bn]⁺ (100), 45.1 [$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$]⁺ (20).

CHN berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$: C: 61.54 H: 6.20 N: 3.59;

gemessen: C: 62.30 H: 6.29 N: 3.58.

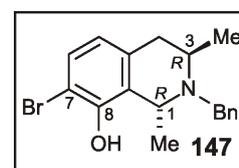
Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit den in der Literatur berichteten Werten überein.^[110]

5.4.16 *N*-Benzyl-(1*R*,3*R*)-7-brom-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (147)

Eine Lösung des MOM-geschützten Tetrahydroisochinolins **95** (21.9 mg, 56.1 μmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) versetzte man bei RT mit TFA (0.15 mL) und ließ 4 h rühren. Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Feinvakuum entfernt und man reinigte den Rückstand an desaktiviertem SiO_2 (PE/EE 5:1) auf. Das erhaltene gelbe Öl wurde zu analytischen Zwecken ins Hydrochlorid überführt und fiel als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 17.2 mg (49.7 μmol , 88%).

Schmp.: 102-104 °C (MeOH).



$[\alpha]_D^{20} = -99.1$ ($c = 1.0$, MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3447$ (br, w), 2958 (m), 2918 (m), 1458 (m), 1430 (m), 1372 (m), 1235 (w), 1159 (s), 1082 (m), 988 (m), 924 (s), 798 (m), 782 (w), 735 (m), 698 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (bs, 3 H, 3- CH_3), 1.38 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.59-2.64 (m, 2 H, 4-H), 3.28 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.48-3.56 (m, 1 H, 3-H), 3.88 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.00-4.06 (m, 1 H, 1-H), 5.46 (bs, 1 H, OH), 6.60 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.25 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 6-H), 7.28-7.34 (m, 3 H, Ph-H), 7.35-7.38 (m, 2 H, *m*-Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.9$ (3-Me), 22.0 (1-Me), 34.2 (C-4), 48.4 (C-3), 52.5 (CH_2Ph), 54.6 (C-1), 110.0 (C-7), 112.4 (C-5), 124.2 (C-6), 124.8 (CH), 130.9 (CH), 131.3 (C-8a), 135.4 (C), 152.2 (C-8) ppm.

MS (ESI positiv): $m/z = 346.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

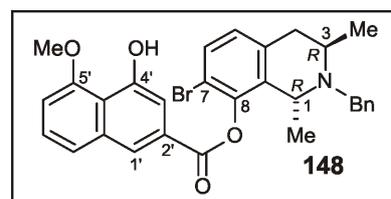
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrNO}$: 346.0801 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 346.0802 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5.4.17 [N-Benzyl-(1*R*,3*R*)-7-brom--1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (**148**)

Eine Lösung des Naphthalins **107** (28.0 mg, 0.10 mmol), des Isochinolins **147** (25.0 mg, 0.07 mmol), Dicyclohexylcarbodiimid (22.0 mg, 0.10 mmol) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (2.60 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) wurde 14 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von TFA (2.0 mL) rührte man die Reaktionsmischung für 1 h bei RT. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigte man den Rückstand mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/EE 5:1) auf und erhielt ein hellgelbes Öl.

Ausbeute: 39.0 mg (0.07 mmol, 99%).

$[\alpha]_D^{20} = +67.1$ ($c = 0.2$, CH₂Cl₂).



IR (KBr): ν 3470 (bs), 2926 (w), 1741 (s), 1638 (m), 1611 (s), 1465 (m), 1194 (s), 1118 (m), 1089 (m), 799 (w), 759 (w), 697 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.34 (d, ³*J* = 6.5 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.60-2.70 (m, 2 H, 4-H), 3.20 (d, ²*J* = 13.3 Hz, 1 H, N-CH₂), 3.50-3.59 (m, 1 H, 3-H), 3.70-3.81 (m, 1 H, 1-H), 3.80 (d, ²*J* = 13.3 Hz, 1 H, N-CH₂), 4.09 (s, 3 H, OCH₃), 6.91 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 1 H, 6'-H), 6.96 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.19-7.24 (m, 2 H, Ph-H), 7.26-7.34 (m, 3 H, Ph-H), 7.29 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 1 H, 5'-H), 7.40 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, 7'-H), 7.48 (s, 1 H, 3'-H), 7.54 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, 8'-H), 8.11 (s, 1 H, 1'-H), 9.38 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.2$ (3-Me), 21.0 (1-Me), 31.1 (C-4), 45.5 (C-3), 49.8 (N-CH₂), 52.3 (C-1), 56.3 (OMe), 106.5 (C-6'), 109.8 (C-3'), 117.0 (C-4'a), 117.6 (C-7), 122.4 (C-8'), 123.3 (C-1' und C-7'), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.7 (C-2'), 129.1 (CH), 135.8 (C-10 und C-9), 136.0 (C), 140.0 (C-8'a), 146.7 (C-8), 154.9 (C-4'), 156.0 (C-5'), 163.6 (CO₂R) ppm (Signal von C-7' überlagert durch das Signal von C-1', Signal von C-9' überlagert durch das Signal von C-10).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 532.1/530.1 [M-CH₃]⁺ (67/67), 201.1 [C₁₂H₉O₃ (Naphthyl)]⁺ (100), 173.2 [C₁₁H₉O₂ (Naphthyl-CO)]⁺ (53), 91.1 [Bn]⁺ (90).

CHN berechnet für $C_{30}H_{28}BrNO_4$: C: 65.94 H: 5.16 N: 2.56;
gemessen: C: 59.99 H: 5.08 N: 2.29.

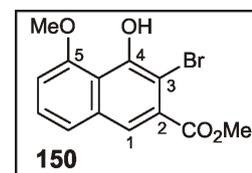
5.5 Selektive Hydrodebromierung an C-8 und Lacton-Ringschluss

5.5.1 Methyl-3-brom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (150)

Man rührte eine Suspension von **113** (100 mg, 0.25 mmol), $NH_4^+HCOO^-$ (32.3 mg, 0.51 mmol) und Pd/C (10 mg) in abs. MeOH (20 mL) bei 90 °C unter stetiger DC-Kontrolle (SiO_2 , PE/ CH_2Cl_2 2:1) bis zum vollständigen Umsatz des Edukts. Nach Filtern über Celite wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 aufgereinigt (PE/EE 5:1). Die Titelverbindung fiel als farbloser Feststoff an, der zu analytischen Zwecken aus PE/EE umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 52.0 g (0.16 mmol, 65 %).

Schmp.: 125 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3333 (m), 2935 (w), 1725 (s), 1596 (w), 1452 (w), 1374 (s), 1358 (m), 1213 (m), 1092 (s), 1010 (w), 970 (w), 770 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.00 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.12 (s, 3 H, 5- OCH_3), 6.96 (dd, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.41-7.49 (m, 2 H, 7-H und 8-H), 7.72 (s, 1 H, 1-H), 10.24 (s, 1 H, 4-OH) ppm.

^{13}C -NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.6 (CO_2Me), 56.6 (5- OMe), 101.8 (C-3), 106.6 (C-6), 116.2 (C-4a), 118.7 (C-8), 121.5 (C-1), 127.0 (C-7), 132.1 (C-2), 134.2 (C-8a), 151.8 (C-5), 155.0 (C-4), 167.2 (2- CO_2Me) ppm.

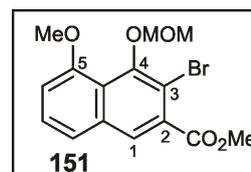
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312.0/310.0 [M]⁺ (98/100), 297.0/295.0 [$M-CH_3$]⁺ (20/20), 281.0/279.0 [$M-2CH_3$]⁺ (15/15).

CHN berechnet für $C_{13}H_{11}BrO_4$: C: 50.18 H: 3.56;
gemessen: C: 50.23 H: 3.49.

5.5.2 Methyl-3-brom-5-methoxy-4-methoxymethoxy-2-naphthoat (**151**)

Eine Lösung des Naphthols **150** (22.0 mg, 70.7 μmol) in frisch destilliertem Aceton (7 mL) wurde mit Cs_2CO_3 (116 mg, 0.35 mmol) versetzt, wobei sich die Mischung intensiv gelb verfärbte. Zugabe von Methoxymethylchlorid (16.0 mg, 0.17 mmol) bewirkte eine rasche Entfärbung. Nach 30 min Rühren bei RT wurde der vollständige Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie (SiO_2 , PE/ CH_2Cl_2 2:1) festgestellt. Man filtrierte vom Unlöslichen ab und entfernte destillativ alle flüchtigen Bestandteile, was ein hellgelbes Öl erbrachte. Zu analytischen Zwecken wurde dieses säulenchromatographisch an SiO_2 aufgereinigt (PE/EE 2:1).

Ausbeute: 25.0 mg (70.4 μmol , 99 %).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2837 (w), 1719 (s), 1604 (w), 1583 (m), 1462 (w), 1441 (w), 1378 (m), 1280 (m), 1249 (m), 1224 (m), 1210 (m), 1154 (m), 1130 (w), 1082 (m), 1051 (m), 991 (w), 767 (w), 756 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.76$ (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.98 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.99 (s, 3 H, 5-O CH_3), 5.14 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.95-6.99 (m, 1 H, 6-H), 7.43-7.46 (m, 2 H, 7-H und 8-H), 7.95 (s, 1 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.7$ (CO_2Me), 56.2 (5-OMe), 58.6 (MOM-Me), 100.8 (MOM- CH_2), 108.4 (C-6), 112.7 (C-3), 121.8 (C-4a), 121.8 (C-8), 127.1 (C-1), 127.5 (C-7), 131.6 (C-2), 135.0 (C-8a), 150.6 (C-5), 155.0 (C-4), 167.0 (2- CO_2Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356.0/354.0 $[\text{M}]^+$ (12/11), 326.0/324.0 $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$ (15/15), 275.1 $[\text{M}-\text{Br}]^+$, 45.1 $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (100).

CHN berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_5$: C: 50.72 H: 4.26;

gemessen: C: 50.37 H: 3.86.

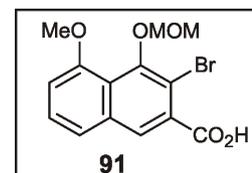
5.5.3 3-Brom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (**91**)

Man rührte eine Suspension des Esters **151** (23.0 mg, 64.7 μmol) in MeOH (2 mL) und NaOH (2 mL einer 2N Lösung in H_2O) 2 h bei 90 °C. Vollständiger Umsatz wurde mittels

Dünnschichtchromatographie (SiO₂, PE/EE 2:1) festgestellt, die Reaktionsmischung vorsichtig mit HCl (2 mL einer 2N Lösung in H₂O) neutralisiert und sofort mehrmals erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ entfernte man destillativ alle flüchtigen Bestandteile und erhielt einen hellgelben Feststoff. Umkristallisation aus MeOH ergab einen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 20.4 mg (59.8 μmol, 92%).

Schmp.: 186-188 °C (MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2935 (w), 1688 (s), 1569 (w), 1456 (m), 1437 (m), 1370 (w), 1335 (m), 1274 (m), 1162 (m), 1098 (m), 1043 (w), 987 (m), 955 (w), 910 (m), 754 (w), 698 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3 H, MOM-CH₃), 4.00 (s, 3 H, 5-OCH₃), 5.16 (s, 2 H, MOM-CH₂), 7.01 (dd, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.47-7.49 (m, 2 H, 7-H und 8-H), 8.20 (s, 1 H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 58.9 (5-OMe), 61.3 (MOM-Me), 103.5 (MOM-CH₂), 111.7 (C-6), 115.6 (C-3), 124.8 (C-8), 125.5 (C-4a), 130.4 (C-1), 131.5 (C-7), 132.3 (C-2), 137.6 (C-8a), 153.6 (C-5), 157.7 (C-4), 173.7 (2-CO₂H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342.1/340.1 [M]⁺ (55/56), 297.0/295.0 [M-C₂H₅O]⁺ (40/38), 45.1 [C₂H₅O]⁺ (100).

CHN berechnet für C₁₂H₉BrO₄: C: 49.97 H: 3.33;

gemessen: C: 49.29 H: 3.84.

5.5.4 [N-Benzyl-(1R,3R)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3'-brom-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (153)

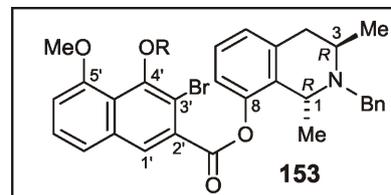
Eine Lösung von **91** (20.0 mg, 58.6 μmol), **101** (13.0 mg, 48.8 μmol), Dicyclohexylcarbodiimid (13.0 mg, 59.5 μmol) und *N,N*-Dimethylaminopyridin (1.50 mg, 11.9 μmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde 16 h lang bei RT gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde TFA (2.0 mL) gegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer reinigte man den Rückstand mittels

Säulenchromatographie an desaktiviertem SiO₂ (PE/EE 5:1) auf und erhielt ein farblosen Feststoff in Form durchsichtiger Prismen.

Ausbeute: 21.3 mg (39.0 μmol, 80%).

Schmp.: 71 °C (Et₂O).

$[\alpha]_D^{20} = +11.2$ ($c = 0.1$, CH₂Cl₂).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3459$ (w), 2926 (w), 1749 (m), 1603 (m), 1450 (m), 1373 (m), 1281 (m), 1149 (m), 1090 (s), 766 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ (d, ³J = 6.3 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.33 (d, ³J = 6.1 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.69-2.76 (m, 2 H, 4-H), 3.30 (d, ²J = 13.6 Hz, 1 H, N-CH₂), 3.54-3.62 (m, 1 H, 3-H), 3.87 (d, ²J = 13.5 Hz, 1 H, N-CH₂), 3.98 (q, ³J = 6.4 Hz, 1 H, 1-H), 4.09 (s, 3 H, OCH₃), 6.93 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.06 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 6'-H), 7.12 (d, ³J = 7.6 Hz, 1 H, 7-H), 7.22-7.43 (m, 8 H), 7.49 (s, 1 H, 1'-H), 10.23 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.6$ (3-Me), 20.6 (1-Me), 30.3 (C-4), 45.6 (C-1), 49.6 (N-CH₂), 51.2 (C-3), 56.6 (OMe), 101.6 (C-3'), 106.7 (C-6'), 116.3 (C-4'a), 119.9 (C-5 oder C-7 oder C-8), 121.4 (C-5 oder C-7 oder C-8), 122.7 (C-5 oder C-7 oder C-8), 126.5 (Ph-CH), 126.9 (Ph-CH), 127.0 (Ph-CH), 128.2 (C-6), 128.9 (C-7'), 131.6 (C-2'), 131.8 (C-8'a), 134.1 (Ph-C), 136.9 (C-8a), 140.5 (C-4a), 148.9 (C-5'), 151.8 (C-4'), 154.9 (C-8), 165.2 (2'-CO₂R) ppm. .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 532.0/530.0 [M-CH₃]⁺ (25/25), 452.1 [M-CH₃Br]⁺ (93), 297.0/295.0 [M-C₁₈H₂₀N (Isochinolin)]⁺ (10/10), 281.0/279.0 [M-C₁₈H₂₀NO]⁺ (12/12), 201.1 [C₁₂H₉O₃(Naphthalin)]⁺ (50), 173.1 [C₁₁H₉O₂(Naphthalin-CO)]⁺ (32), 91.1 [Bn]⁺ (100).

HRMS (ESI) berechnet für C₃₀H₂₉BrNO₄: 546.1274 [M+H]⁺;
gemessen: 546.1277 [M+H]⁺.

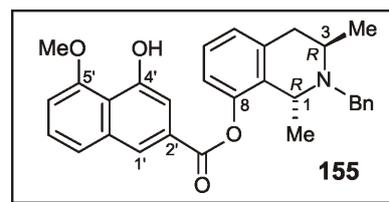
5.5.5 Palladium-katalysierter Ringschluss zum Lacton **154**

Der Ester **153** (31.0 mg, 56.7 μmol) wurde zusammen mit NaOAc (18.6 mg, 226 μmol) in einem ausgeheizten Schlenk-Rohr in frisch absolutiertem DMA (5 mL) 10 min lang entgast, dann $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (9.6 mg, 11.0 μmol) zugegeben und die Lösung erneut 10 min lang entgast. Die Reaktionsmischung rührte man im vorgeheizten Ölbad bei 120 °C für eine Dauer von 60 min, bis DC-Kontrolle (SiO_2 , PE/EE 2:1) vollständigen Umsatz anzeigte. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem SiO_2 aufgereinigt (PE/EE 5:1). Man erhielt chromatographisch schneller eluierend das hydrodebromierte **155** und durch weitere Elution das Lacton **154**.

5.5.5.1 [N-Benzyl-(1*R*,3*R*)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (**155**)

Ausbeute: 2.5 mg (5.35 μmol , 9%).

$[\alpha]_D^{20} = +10.0$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3841$ (m), 2924 (m), 2853 (w), 1735 (m), 1638 (m), 1458 (w), 1380 (m), 1291 (w), 1200 (m), 1092 (s), 762 (w), 595 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.32 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.68-2.75 (m, 2 H, 4-H), 3.28 (d, $^2J = 13.4$ Hz, 1 H, N- CH_2), 3.51-3.62 (m, 1 H, 3-H), 3.82 (d, $^2J = 13.4$ Hz, 1 H, N- CH_2), 3.85-3.94 (m, 1 H, 1-H), 4.09 (s, 3 H, OCH_3), 6.92 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.06 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.14-7.60 (m, 10 H), 7.64-7.69 (m, 1 H, 7'-H), 8.02 (s, 1 H, 1'-H), 9.37 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.4$ (3-Me), 20.8 (1-Me), 29.6 (C-4), 45.7 (C-1), 49.9 (N- CH_2), 51.2 (C-3), 56.8 (OMe), 106.3 (C-6'), 109.7 (C-3'), 120.0 (C-4'a), 121.8 (C-5 oder C-7 oder C-8), 122.1 (C-5 oder C-7 oder C-8), 123.3 (C-5 oder C-7 oder C-8), 125.2 (Ph-CH), 126.5 (Ph-CH), 126.8 (Ph-CH), 128.0 (C-6), 128.9 (C-7'), 129.3 (C-2'), 131.8 (C-8'a), 135.7 (Ph-C), 136.6 (C-8a), 140.2 (C-4a), 151.5 (C-5'), 155.2 (C-4'), 155.9 (C-8), 165.5 (2'- CO_2R) ppm. .

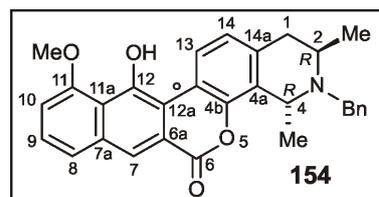
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 452.1 $[M-CH_3]^+$ (100), 201.2 $[C_{12}H_9O_3(\text{NaphthalinCO})]^+$ (60), 173.2 $[C_{11}H_9O_2(\text{Naphthalin})]^+$ (32), 91.2 $[Bn]^+$ (59).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{30}H_{30}NO_4$: 468.2169 $[M+H]^+$;
gemessen: 468.2169 $[M+H]^+$.

5.5.5.2 *N*-Benzyl-(2*R*,4*R*)-12-hydroxy-11-methoxy-6*H*-2,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolino[8,7-*b*]-naphthalino[2,3-*d*]-pyran-6-on (154)^[273]

Ausbeute: 1.8 mg (3.95 μmol , 7%).

$[\alpha]_D^{20} = +28.5$ ($c = 0.05$, CH_2Cl_2).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3855$ (m), 2925 (m), 2849 (w), 1722 (s), 1629 (m), 1433 (w), 1412 (w), 1385 (m), 1304 (w), 1186 (m), 1150 (m), 1122 (m), 1092 (m), 781 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.87$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.92 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 3.10 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 3.38 (dd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, 4- H_{eq}), 3.63 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 1 H, N- CH_2), 4.24 (s, 3 H, 5- OCH_3), 4.31-4.44 (m, 1 H, 3-H), 4.67 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 1 H, N- CH_2), 4.91 (q, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 7.08 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.24 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.32-7.36 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 7.39-7.41 (m, 2 H, *m*-Ph-H), 7.45-7.47 (m, 1 H, *p*-Ph-H), 7.54 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.68 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.53 (s, 1 H, 1'-H), 9.22 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H), 11.02 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.3$ (1-Me), 19.0 (3-Me), 30.6 (C-4), 49.4 (C-3), 49.7 (N- CH_2), 51.9 (C-1), 56.7 (OMe), 107.4 (C-6'), 113.2 (C-3'), 117.1 (C-7), 117.7 (C-4'a), 120.1 (C-4a), 120.4 (C-2'), 123.0 (C-1'), 123.6 (C-8'), 124.3 (C-5), 127.5 (C-7'), 128.3 (C-6), 129.3 (Ph-C), 130.3 (Ph-C), 131.3 (Ph-C), 131.6 (Ph-C), 131.2 (C-8a), 134.9 (C-8'a), 146.2 (C-8), 153.5 (C-4'), 156.2 (C-5'), 159.9 (2'- CO_2R) ppm. .

MS (ESI positiv): $m/z = 466.2$ $[M+H]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{30}H_{28}NO_4$: 466.2013 $[M+H]^+$;
gemessen: 466.2013 $[M+H]^+$.

Tabelle 17. NMR-Daten des Lactons **154** in CDCl₃.

Position	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm]	HMBC	COSY (J _{HH} [Hz])
1	51.9	4.91, <i>q</i>	3, 4a, 8, 3-Me	1-Me (6.8)
2				
3	49.4	4.40, <i>m</i>	1	4, 3-Me (6.7)
4 _{ax}	30.6	3.10, <i>dd</i>	5, 8a	3 (6.5), 4 _{eq} (11.6)
4 _{eq}	30.6	3.38, <i>dd</i>	5, 8a	3 (5.3), 4 _{ax} (11.6)
4a	120.1			
5	124.3	7.24, <i>d</i>	4a, 7	6 (8.7)
6	128.3	9.22, <i>d</i>	7, 8, 3'	5 (8.7)
7	117.1			
8	146.2			
8a	131.2			
1'	123.0	8.53, <i>s</i>	3', 8', 10', 2'-CO ₂ R	
2'	120.4			
3'	113.2			
4'	153.5			
5'	156.2			
6'	107.4	7.08, <i>d</i>	5', 8', 10'	7' (7.8)
7'	127.5	7.54, <i>dd</i>	5', 9'	6' (7.8), 8' (8.2)
8'	123.6	7.68, <i>d</i>	1', 6', 9', 10'	7' (8.2)
9'	134.9			
10'	117.7			
4'-OH		11.02	3', 4', 10'	
5'-OMe	56.7	4.24	5'	
2'-CO ₂ R	159.9			

6 Synthese eines ersten intrinsisch axial-chiralen Bisporphyrins

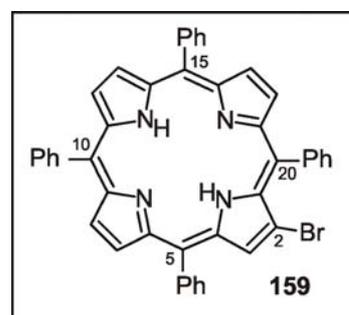
6.1 2-Brom-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin (159)

Zu einer Lösung von **158** (362 mg, 0.58 mmol) in *o*-Dichlorbenzol (35 mL) gab man *N*-Bromsuccinimid (125 mg, 0.70 mmol) und rührte die Reaktionsmischung 1 h lang bei 160 °C gerührt, wobei der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/PE 1.5:1) und UV verfolgt wurde. Man entfernte das Lösungsmittel destillativ, nahm den Rückstand in CH₂Cl₂ auf, gab SiO₂ hinzu, entfernte erneut das Lösungsmittel und reinigte mittels Säulenchromatographie an SiO₂ (PE/CH₂Cl₂-Gradient von 5:1 bis 1:1) auf, was neben reisoliertem Edukt das Produkt **159** als violett-roten Feststoff ergab.

Ausbeute: 135 mg (0.19 mmol, 58%).

Schmp.: >300 °C (CH₂Cl₂/MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3445 (br, NH), 3021 (w), 1602 (w), 1510 (m), 1466 (s), 1339 (s), 1179 (s), 1035 (s), 797 (s) cm⁻¹.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -2.84 (s, 2 H, NH), 7.62-7.76 (m, 12 H, *m/p*-Ph-H), 8.01-8.12 (m, 2 H, *o*-Ph-H), 8.14-8.26 (m, 6 H, *o*-Ph-H), 8.70-8.94 (m, 7 H, β -Pyrrol-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 694/692 [M]⁺ (100/100), 613 [M-Br]⁺ (81).

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 418 (1.00), 517 (0.04), 554 (0.02), 592 (0.01), 648 (0.01) nm.

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[241]

6.2 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin (160)

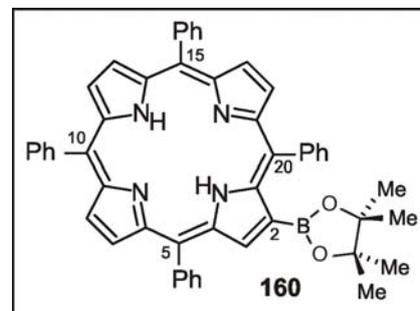
Eine Suspension von **159** (277 mg, 0.40 mmol), KOAc (394 mg, 4.02 mmol) und Bis(pinacolato)diboran (408 mg, 1.61 mmol) in Toluol (105 mL) und Wasser (20 mL) wurde für eine Dauer von 10 min mittels Durchleiten von Stickstoff entgast. Nach Zugabe von

Pd(dppf)Cl₂ (65.7 mg, 0.08 mmol) wurde die Reaktionsmischung 3 h lang bei 110 °C kräftig gerührt. Man gab H₂O und CH₂Cl₂ zu, extrahierte die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ und trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Aufreinigung an SiO₂ (PE/EE 20:1) erhielt man **160** als roten Feststoff.

Ausbeute: 207 mg (0.28 mmol, 70%).

Schmp.: > 300 °C (PE/EE).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450 (br, NH), 2976 (m), 2853 (w), 1474 (m), 1349 (m), 1141 (s), 1029 (s), 964 (m), 800 (m) cm⁻¹.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -2.64 (s, 2 H, NH), 1.20 (s, 12 H, CH₃), 7.68-7.80 (m, 12 H, *m*-, *p*-Ph-H), 8.18-8.28 (m, 8 H, *o*-Ph-H), 8.65 (d, ³*J* = 4.7 Hz, 1 H, β -H), 8.74 (d, ³*J* = 4.8 Hz, 1 H, β -H), 8.77-8.82 (m, 4 H, β -H), 9.14 (s, 1 H, β -H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.6, 84.1, 127.0, 127.1, 127.2, 128.0, 128.1, 134.9, 135.0, 135.2, 136.6, 161.0 ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 740 (100) [M]⁺, 613 (15) [M-BPin]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₅₀H₄₂BN₄O₂: 741.3398 [M+H]⁺;
gemessen: 741.3431 [M+H]⁺.

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 421 (1.00), 518 (0.04), 556 (0.02), 594 (0.01), 650 (0.01) nm.

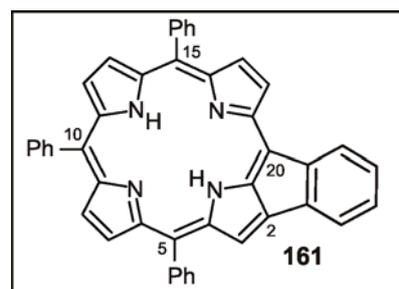
6.3 Synthese des Ringannelierungsprodukts 161

Eine Suspension von **159** (75.0 mg, 0.10 mmol) und KOAc (65.0 mg, 0.64 mmol) in DMF (15 mL) wurde 10 min lang mittels Durchleiten von Stickstoff entgast. Nach Zugabe von Pd(dppf)Cl₂ (18.4 mg, 21.6 μ mol) wurde die Reaktionsmischung 2 h bei 90 °C kräftig gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und

säulenchromatographischer Aufreinigung an SiO₂ (PE/EE 30:1) fiel **161** als dunkelgrüner Feststoff an.

Ausbeute: 78.0 mg (0.10 mmol, 97%).

Schmp.: >300 °C (PE/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 (br, NH), 2921 (w), 2850 (w), 1654 (m), 1638 (m), 1025 (s), 801 (m), 485 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.22 (s, 1 H, NH), 1.27 (s, 1 H, NH), 6.88 (dt, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, Ph-H), 7.01 (dt, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, Ph-H), 7.19 (d, ³J = 7.0 Hz, 1 H, Ph-H), 7.60 (s, 1 H), 7.64-7.72 (m, 9 H, *m*-, *p*-Ph-H), 7.95 (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H, Ph-H), 8.00-8.06 (m, 6 H, *o*-Ph-H), 8.22 (d, ³J = 4.6 Hz, 1 H, β -H), 8.26 (d, ³J = 4.6 Hz, 1 H, β -H), 8.28 (dd, ³J = 4.6 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1 H, β -H), 8.34 (dd, ³J = 4.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, β -H), 8.59 (dd, ³J = 5.0 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, β -H), 9.04 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, β -H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 111.8, 112.3, 120.3, 120.5, 123.0, 123.7, 124.4, 124.6, 124.7, 124.9, 126.2, 127.0, 127.1, 127.3, 127.4, 127.9, 128.1, 128.2, 128.8, 128.9, 130.1, 131.1, 132.5, 132.6, 133.5, 134.0, 134.5, 134.6, 134.9, 135.5, 139.0, 140.0, 140.7, 141.6, 142.3, 142.6, 150.6, 151.9 ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 612.2 [M]⁺ (100).

HRMS (EI) berechnet für C₄₄H₂₈N₄: 612.23085 [M]⁺;
gemessen: 612.23087 [M]⁺.

CHN berechnet für C₄₄H₂₈N₄: C: 86.25 H: 5.38 N: 9.14;
gemessen: C: 82.46 H: 4.61 N: 7.73.

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 417-461 (1.00), 552 (0.20), 610 (0.04), 640 (0.01) nm.

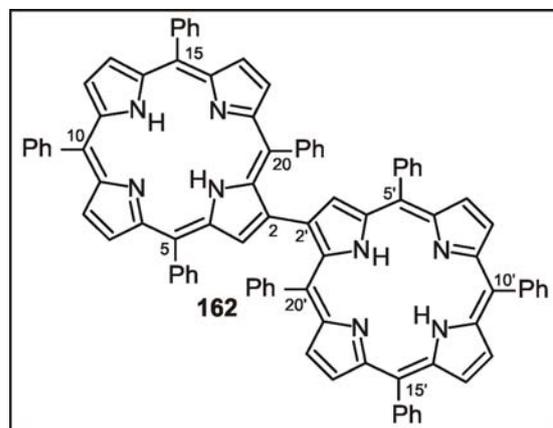
6.4 β,β -Bis(5,10,15,20-tetraphenylporphyrin) (**162**)

Eine Lösung von **159** (100 mg, 143 μmol), **160** (59.0 mg, 79.6 μmol) und $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (251 mg, 790 μmol) in Toluol (2.5 mL) und Wasser (0.5 mL) entgaste man mittels Durchleitens eines Stickstoffstromes. Die Reaktionsmischung wurde nach Zugabe von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18.0 mg, 15.9 μmol) kräftig für eine Dauer von 14 h bei 110 °C gerührt. Nach Zugabe von CH_2Cl_2 und Wasser wurde die organische Phase separiert und die wäßrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbliebene Rückstand säulenchromatographisch an SiO_2 (PE/EE-Gradient von 30:1 bis 20:1) aufgereinigt. Man erhielt einen feinkristallinen violetten Feststoff.

Ausbeute: 58.0 mg (47.2 μmol , 59%).

Schmp.: > 300 °C (PE/EE).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430$ (br, NH), 2912 (m), 1602 (w), 1468 (m), 1348 (m), 1181 (m), 965 (s), 797 (s), 727 (m) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -2.71$ (s, 2 H, N-H), 3.99 (bs, 1 H, Ph-H), 4.94 (bs, 1 H, Ph-H), 6.34 (bs, 1 H, Ph-H), 6.58 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, Ph-H), 7.30 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, Ph-H), 7.64-7.88 (m, 9 H, Ph-H), 8.02 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, β -H), 8.11 (bs, 1 H, Ph-H), 8.18-8.29 (m, 3 H, Ph-H), 8.37-8.47 (m, 2 H, Ph-H), 8.53 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, β -H), 8.73 (s, 1 H, β -H), 8.82 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, β -H), 8.86 (d, $^3J = 4.2$ Hz, 1 H, β -H), 8.87 (d, $^3J = 4.6$ Hz, 1 H, β -H), 8.89 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 1 H, β -H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 45.9, 119.8, 119.9, 120.0, 120.3, 123.2, 124.4, 124.9, 126.6, 126.8, 127.6, 127.7, 127.8, 130.7, 134.5, 134.6, 135.0, 139.8, 142.2, 142.4, 142.7, 145.2$ ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{88}\text{H}_{58}\text{N}_8$: 1227.4857 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 1227.4869 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 424 (1.00), 439 (0.88), 523 (0.11), 557 (0.05), 597 (0.03), 652 (0.02) nm.

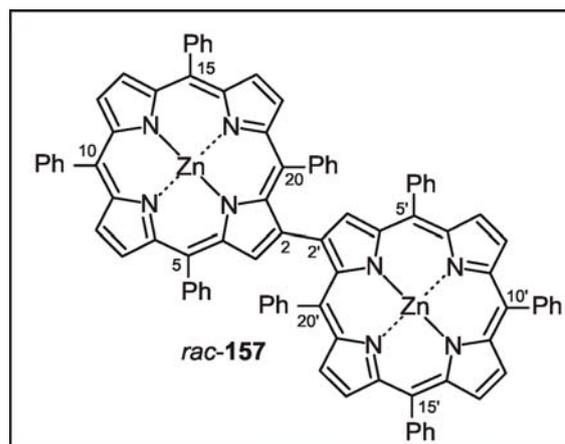
6.5 Bis[(5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato)zinc(II)] (*rac*-157)

Man rührte eine Suspension von ZnCl₂ (15.0 mg, 110 μ mol) und **162** (6.0 mg, 4.88 μ mol) in DMF (2 mL) 2 h bei 130 °C. Nach destillativem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Säulenfiltration an SiO₂ (PE/EE 20:1) erhielt man **157** als violetten Feststoff.

Ausbeute: 6.4 mg (4.75 μ mol, 97%).

Schmp.: > 300 °C (PE/EE).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3018 (w), 2910 (m), 1608 (w), 1508 (w), 1461 (m), 1341 (m), 1183 (m), 999 (m), 798 (s) cm⁻¹.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.87 (dd, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1 H, Ph-H), 4.70 (dd, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, 1 H, Ph-H), 6.22 (dd, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.4 Hz, 1 H, Ph-H), 6.58 (d, ³J = 7.6 Hz, 1 H, Ph-H), 7.26 (d, ³J = 7.6 Hz, 1 H, Ph-H), 7.62-7.88 (m, 12 H, Ph-H), 8.05-8.13 (m, 2 H, Ph-H), 8.20-8.32 (m, 4 H, Ph-H), 8.39 (bs, 1 H, Ph-H), 8.47 (bs, 1 H, Ph-H), 8.62 (bs, 1 H, Ph-H), 8.85-9.10 (m, 6 H, β -H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.9, 29.7, 31.6, 47.5, 69.3, 120.6, 121.0, 121.1, 121.4, 122.4, 124.0, 126.3, 126.6, 126.7, 127.4, 127.5, 131.0, 131.2, 131.8, 131.9, 132.1, 134.3, 134.4, 134.5, 134.7, 135.1, 135.5, 140.6, 142.1, 142.8, 142.9, 143.2, 148.8, 149.8, 150.0, 150.1, 150.2, 150.4, 151.3 ppm.

HRMS (ESI) berechnet für C₈₈H₅₅N₈Zn₂: 1350.3054 [M+H]⁺;
gemessen: 1350.3046 [M+H]⁺.

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 425 (1.00), 438 (0.90), 562 (0.13), 596 (0.03) nm.

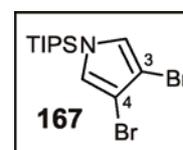
6.6 3,4-Dibrom-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrrol (167)

Zu einer Lösung des TIPS-geschützten Pyrrols **165** (900 mg, 4.02 mmol) in abs. THF (20 mL) wurde bei -78 °C über 30 min *N*-Bromsuccinimid (1.24 g, 8.05 mmol) gegeben. Nach einstündigem Rühren bei -78 °C ließ man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen, gab Et₂O und H₂O zu, trennte die Phasen und trocknete die organische Phase über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Aufreinigung an SiO₂ (PE) erhielt man neben dem 2,3-Dibrom-Regioisomer (285 mg, 0.74 mmol, 19%) das Produkt **167** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 575 mg (1.50 mmol, 37%).

Schmp.: 80 °C (Et₂O).

Lit.^[263] 78-80 °C (Hexan).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2947 (s), 2867 (m), 1465 (m), 1259 (m), 1213 (w), 1082 (s), 1016 (w), 961 (w), 883 (w), 695 (w), 660 (w), 582 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (d, ³*J* = 7.4 Hz, 18 H, CH₃), 1.39 (sept, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H, SiCH), 6.72 (s, 2 H, 2-H und 5-H) ppm.

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (SiCH), 17.6 (Me), 100.9 (C-3 und C-4), 123.7 (C-2 und C-5) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 383.0/381.0/379.0 [M]⁺ (15/31/15), 340.0/338.0/336.0 [M-CH(CH₃)₂]⁺ (9/15/9), 302.1/300.1 [M-Br]⁺ (26/26), 221.2 [M-TIPS]⁺, 137 (44), 115.2 (56), 59.1 (100).

CHN berechnet für C₁₃H₂₃NBr₂Si: C: 40.96 H: 6.08 N: 3.67;

gemessen: C: 40.93 H: 5.90 N: 3.64.

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[263]

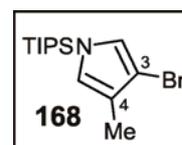
6.7 3-Brom-1-(triisopropylsilyl)-4-methyl-1*H*-pyrrol (168)

Zu einer Lösung von **167** (382 mg, 1.00 mmol) in abs. THF (7 mL) wurde unter Schutzgas bei -78 °C *t*BuLi (1.17 ml einer 1.6 M Lösung in Hexan, 2.00 mmol) getropft. Nach 45 min Rühren bei -78 °C wurde MeI (284 mg, 2.00 mmol) zugegeben und man ließ die Mischung auf RT erwärmen. Nach Zugabe von Et₂O und H₂O trennte man die organische Phase ab und erhielt nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum einen farblosen Feststoff, der zu analytischen Zwecken aus PE umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 315 mg (1.00 mmol, 99%).

Schmp.: 59 °C (PE).

Lit.^[264] 60-62 °C (Hexan).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2946 (s), 2868 (s), 1465 (m), 1281 (m), 1099 (s), 1071 (w), 1017 (w), 884 (m), 765 (m), 690 (m), 669 (m), 648 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (d, ³*J* = 7.4 Hz, 18 H, CH₃), 1.38 (sept, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H, SiCH), 2.04 (s, 3 H, 4-CH₃), 6.48 (m, 1 H, 5-H), 6.68 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 10.9 (4-Me), 11.5 (SiCH), 17.8 (Me), 100.8 (C-3), 107.8 (C-4), 121.6 (C-5), 123.0 (C-2) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 317.2/315.2 [M]⁺ (70/70), 302.1/300.1 [M-CH₃]⁺ (13/12), 274.1/272.1 [M-CH(CH₃)₂]⁺ (65/56), 194.2 (100), 59.1 (94).

CHN berechnet für C₁₁H₂₆BrNSi: C: 53.15 H: 8.28 N: 4.43;

gemessen: C: 53.80 H: 7.99 N: 4.45.

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren im Einklang mit den in der Literatur berichteten Werten.^[264]

6.8 2-Brom-3-methyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin (170)

Das Pyrrol-Derivat **168** (361 mg, 1.14 mmol) wurde in abs. THF (15 mL) mit Tetrabutylammoniumfluorid (298 mg, 1.14 mmol) versetzt. Nach 5 min Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und erschöpfend mit Et₂O extrahiert. Die etherischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt.

Das erhaltene, sehr instabile 2-Brom-3-methyl-pyrrol (**169**) wurde direkt unter Schutzgasatmosphäre in abs. CH₂Cl₂ (500 mL) aufgenommen und nacheinander frisch destilliertes Pyrrol (306 mg, 4.56 mmol) und frisch destillierter Benzaldehyd (605 mg, 5.70 mmol) in CH₂Cl₂ (je 20 mL) zugegeben. Nach Zutropfen von BF₃·Et₂O (81.0 mg, 0.57 mmol) rührte man die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss 1 h bei RT, dann gab man 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (969 mg, 4.27 mmol) zu und rührte 1 h bei 45 °C. Nach Zugabe von H₂O, Phasentrennung und Trocknen der organischen Phasen über MgSO₄ wurde direkt SiO₂ zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließende säulenchromatographische Aufreinigung des feinen Pulvers an SiO₂ erfolgte zunächst durch Elution mit CH₂Cl₂, um gebildetes 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin (293 mg, 0.46 mmol) zu entfernen. Anschließendes Eluieren mit CH₂Cl₂/MeOH im Verhältnis 100:1 ergab einen roten Feststoff.

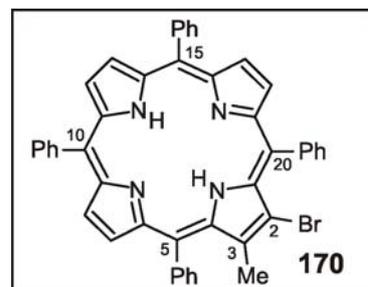
Ausbeute: 355 mg (0.50 mmol, 44%).

Schmp.: >300 °C (CH₂Cl₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447 (br, N-H), 3051 (w), 3022 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1596 (w), 1569 (m), 1440 (m), 1005 (m), 963 (m), 797 (s), 700 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -2.78 (s, 2 H, NH), 2.41 (s, 3 H, 3-CH₃), 7.71-7.80 (m, 12 H, *m/p*-Ph-H), 8.11-8.25 (m, 8 H, *o*-Ph-H), 8.72-8.83 (m, 6 H, β -H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (3-Me), 119.6, 120.5, 120.8, 121.0, 121.1, 127.3, 127.4, 127.7, 128.0, 128.4, 128.8, 128.9, 134.7, 135.2, 135.3, 135.4, 135.6, 142.5, 142.6, 143.4 ppm.



MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 706.1/708.1 $[M]^+$ (28/28), 627.2 $[M-Br]^+$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{45}H_{32}BrN_4$: 707.1804 $[M+H]^+$;
gemessen: 707.1787 $[M+H]^+$.

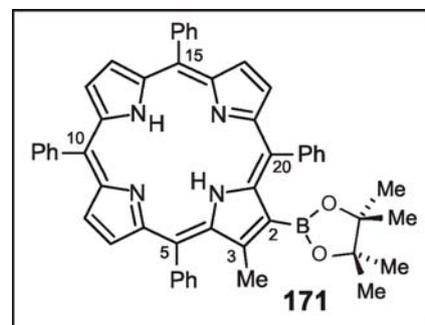
CHN berechnet für $C_{45}H_{31}BrN_4$: C: 76.38 H: 4.42 N: 7.92;
gemessen: C: 72.73 H: 5.01 N: 7.17.

6.9 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-methyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin (**171**)

Zu einer Suspension von **170** (20.0 mg, 28.2 μ mol) und K_3PO_4 (59.4 mg, 0.28 mmol) in Toluol (3 mL) gab man nach zehnmütigem Entgasen $Pd(PPh_3)_4$ (6.6 mg, 5.64 mmol) und rührte 2 h bei 110 °C. Nach Zugabe von H_2O und CH_2Cl_2 zur Reaktionslösung wurden die organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und man entfernte alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck. Zur Aufreinigung des Feststoffes mittels Säulenchromatographie an SiO_2 wurde zunächst mit CH_2Cl_2 vollständig das hydrodehalogenierte Nebenprodukt abgetrennt, bevor man mit CH_2Cl_2/EE (100:2) das Produkt **171** eluierte, welches als violetter Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 6.8 mg (9.01 μ mol, 32%).

Schmp.: >300 °C (CH_2Cl_2/EE).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 (m), 2923 (s), 2852 (m), 1718 (m), 1637 (w), 1484 (m), 1442 (m), 1373 (w), 1318 (w), 1263 (m), 1140 (m), 1064 (s), 1001 (w), 802 (m), 702 (m), 477 (w), 461 (w), 433 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = -2.70 (s, 2 H, NH), 1.20 (s, 12 H, Pinakol- CH_3), 2.64 (s, 3 H, 3- CH_3), 7.71-7.83 (m, 12 H, *m/p*-Ph-H), 8.09-8.29 (m, 8 H, *o*-Ph-H), 8.39-8.47 (m, 1 H, β -H), 8.66-8.72 (m, 3 H, β -H), 8.79 (s, 2 H, β -H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.9 (3-Me), 28.9 (Pinakol-C), 32.1 (Pinakol-Me), 86.6, 129.8, 130.2, 130.4, 130.5, 130.7, 130.8, 130.9, 131.5, 132.1, 132.1, 132.3, 132.5, 133.3, 135.9, 141.0, 142.1, 142.2, 143.9, 162.2 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 755.5/754.5 $[M]^+$ (18/30), 628.3 $[M-Bpin]^+$ (100).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{51}H_{44}N_4O_2B$: 755.3588 $[M+H]^+$;

gemessen: 755.3565 $[M+H]^+$.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- [1] G. Sertürner; Darstellung der reinen Mohnsäure*) (Opiumsäure) nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzüglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten Stoff und die dahin gehörigen Bemerkungen. *) Dieses scheint mir der angemessenste Name zu sein, weil ich sie bis jetzt in keinem anderen Vegetabil als dem Mohn gefunden habe; *J. Pharm. Aerzte Apotheker Chem. (Trommsdorffs J. Pharmaz.)* **1806**, 14/I, 47-93.
- [2] P.-J. Pelletier, J.-B. Caventou; Examen chimique de plusieurs végétaux de la famille des Colchicées, et du principe actif qu'ils renferment [Cévadille (*Veratrum sabadilla*); hellébore blanc (*Veratrum album*); colchique commun (*Colchicum autumnale*); *Ann. Chim. Phys.* **1820**, 14, 69-83.
- [3] P.-J. Pelletier, J.-B. Caventou; Sur un nouvel Alkali végétal (*la Strychnine*) trouvé dans la fève de Saint-Ignace, la noix vomique, etc.; *Ann. Chim. Phys.* **1819**, 10, 142–176.
- [4] P.-J. Pelletier, J.-B. Caventou; Recherches chimiques sur les Quinquinas; *Ann. Chim. Phys.* **1820**, 15, 289–318 und 337–363.
- [5] J. M. Gulland, R. Robinson; The Morphine Group. Part I. A Discussion of the Constitutional Problem; *J. Chem. Soc.* **1923**, 123, 980-998.
- [6] M. J. S. Dewar; Structure of Colchicine; *Nature* **1945**, 155, 141-142.
- [7] Einen sehr schönen Überblick über die Entwicklung bis zur endgültigen Strukturbestimmung von Strychnin gibt: G. F. Smith; *Strychnos Alkaloids*; in: *The Alkaloids* (Hrsg. R. H. F. Manske); Bd. 8, Academic Press, New York, **1965**, 591-671.
- [8] Eine ausführliche Zusammenfassung der Beiträge zur Strukturaufklärung von Chinin findet sich bei: T. S. Kaufman, E. A. Rúveda; The Quest for Quinine: Those Who Won the Battles and Those Who Won the War; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 876-907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 854-885.
- [9] M. Gates, G. Tschudi; The Synthesis of Morphine; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1109-1110.
- [10] J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, A. Eschenmoser; Synthese des Colchicins; *Angew. Chem.* **1959**, 71, 637-639.
- [11] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker; The Total Synthesis of Strychnine; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749-4751.
- [12] R. B. Woodward, W. E. Doering; The Total Synthesis of Quinine; *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849.

- [13] B. H. Novak, T. Hudlicky, J. W. Reed, J. Mulzer, D. Trauner; Morphine Synthesis and Biosynthesis – an Update; *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 343-362.
- [14] T. Graening, H.-G. Schmalz; Total Syntheses of Colchicine in Comparison: A Journey through 50 Years of Synthetic Organic Chemistry; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3292-3318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230-3256.
- [15] J. Bonjoch, D. Solé; Synthesis of Strychnine; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455-3482.
- [16] Eine umfassende Beschreibung der Totalsynthesen von Chinin findet sich bei Lit.^[8].
- [17] P. M. Dewick; *Medicinal Natural Products*; John Wiley & Sons, Inc., Weinheim, **2002**, 315-326.
- [18] D. R. Dalton; *The Alkaloids – A Biogenetic Approach*; Marcel Decker, New York, **1972**.
- [19] R. B. Herbert; *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*; 2nd edn., Chapman and Hall, London, **1989**.
- [20] R. B. Herbert; The Biosynthesis of Plant Alkaloids and Nitrogenous Microbial Metabolites; *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 507-529.
- [21] Die notwendige Epimerisierung an C-1 des Isochinolins findet über eine Iminzwischenstufe statt: S. Loeffler, R. Stadler, M. H. Zenk; Fate of C-1 Hydrogen During the Incorporation of (*S*)- and (*R*)-Reticuline into the Opium Alkaloid Thebaine; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4853-4854.
- [22] G. Bringmann, F. Pokorny; The Naphthylisoquinoline Alkaloids; in: *The Alkaloids* (Hrsg. G. A. Cordell), Bd. 46, Academic Press, New York, **1995**, 127-271.
- [23] G. Bringmann; Isoquinolines and Naphthalenes from β -Polyketones: Model Reactions for an Extraordinary Alkaloid Biosynthesis; *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 205; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 200-201.
- [24] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, J. Schlauer; The Polyketide Folding Mode in the Biogenesis of Isoshinanolone and Plumbagin from *Ancistrocladus heyneanus* (Ancistrocladaceae); *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8445-8448.
- [25] G. Bringmann, H. Rischer, J. Schlauer, L. Aké Assi; In Vitro Propagation of *Ancistrocladus abbreviatus* Airy Shaw (Ancistrocladaceae); *Plant Cell, Tissue Organ Cult.* **1999**, *57*, 71-73.
- [26] G. Bringmann, H. Rischer, M. Wohlfarth, J. Schlauer, L. Aké Assi; Droserone from Cell Cultures of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) and its Biosynthetic Origin; *Phytochemistry* **2000**, *53*, 339-343.

- [27] G. Bringmann, D. Feineis; Stress-Related Polyketide Metabolism of Dioncophyllaceae and Ancistrocladaceae; *J. Exp. Bot.* **2001**, *52*, 2015-2022.
- [28] R. Durand, M. H. Zenk; Biosynthesis of Plumbagin (5-Hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) via the Acetate Pathway in Higher Plants; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3009-3012.
- [29] H. Buddrus, J. Bauer; Direct Identification of the Carbon Skeleton of Organic Compounds using Double Quantum Coherence ¹³C-NMR Spectroscopy. The INADEQUATE Pulse Sequence; *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 642-659; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 625-642.
- [30] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Rückert, J. Schlauer; A New Biosynthetic Pathway to Alkaloids in Plants: Acetogenic Isoquinolines; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1523-1525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1464-1466.
- [31] G. François, G. Bringmann, J. D. Phillipson, L. Aké Assi, C. Dochez, M. Rübenacker, C. Schneider, M. Wery, D. C. Warhust, G. C. Kirby; Activity of Extracts and Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*, *Ancistrocladus abbreviatus* and *A. barteri* against *Plasmodium falciparum* in vitro; *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1461-1464.
- [32] G. Bringmann, V. Hoerr, U. Holzgrabe, A. Stich; Antitrypanosomal Naphthylisoquinoline Alkaloids and Related Compounds; *Pharmazie* **2003**, *58*, 343-346.
- [33] 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.
- [34] G. François, W. Timperman, L. Eling, L. Aké Assi, G. Holenz, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline Alkaloids against Malaria: Evaluation of the Curative Potential of Dioncophylline C and Dioncopeltine A against *Plasmodium berghei* in vivo; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2533-2539.
- [35] 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; Anti-HIV Michellamines from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740-1745.
- [36] 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.

- [37] G. Bringmann, J. Holenz, L. Aké Assi, C. Zhao, K. Hostettmann; Molluscicidal Activity of Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum* and *Ancistrocladus* Species; *Planta Med.* **1996**, *62*, 556-557.
- [38] G. Bringmann, M. Rübener, E. Ammermann, G. Lorenz, L. Aké Assi; Dioncophyllines A and B as Fungicides; Europäisches Patent EP 0515 856 A1, Offenlegung 02.12.1992.
- [39] C. Grimm, P. Proksch, S. Gramatzki, C. Schneider, G. Bringmann; Deleterious effects of Naphthylisoquinoline Alkaloids on Survival and Growth of *Spodoptera littoralis*; *Planta Med.* **1992**, *58 (Suppl. 1)*, 630.
- [40] G. Bringmann, S. Gramatzki, C. Grimm, P. Proksch; Feeding Deterrency and Growth Retarding Activity of the Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline A against *Spodoptera littoralis*; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3821-3825.
- [41] G. Bringmann, J. Holenz, B. Wiesen, B. W. Nugroho, P. Proksch; Dioncophylline A as a Growth-Retarding Agent against the Herbivorous Insect *Spodoptera littoralis*: Structure-Activity Relationships; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 342-347.
- [42] G. Bringmann, J. R. Jansen; A First and General Route to Naphthylisoquinoline Alkaloids: The Total Synthesis of *O*-Methyl-tetradhydro-triphyophylline; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2537-2540.
- [43] G. Bringmann, J. R. Jansen, H.-P. Rink; Regioselective and Atropisomeric-Selective Aryl Coupling to Give Naphthyl Isoquinoline Alkaloids: The First Total Synthesis of (–)-Ancistrocladine; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 917-919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 913-915.
- [44] 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.
- [45] G. Bringmann, D. Menche; Stereoselective Total Synthesis of Axially Chiral Natural Products via Biaryl Lactones; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624.
- [46] T. S. Balaban, M. Schraut, M. Reichert, G. Bringmann; Manuskript in Vorbereitung.
- [47] G. Bringmann; *Habilitationsschrift*; Universität Münster, **1984**.
- [48] H. Reuscher, Regio- und stereoselektive Totalsynthese wahlweise beider Atropisomere des Naphthylisochinolin-Alkaloids Ancistrocladisin und chemotaxonomische Untersuchungen an *Ancistrocladus abbreviatus* Airy Shaw, Dissertation, Universität Würzburg, **1991**.

- [49] F. Pokorny, *In-vivo*-Studien zur Biosynthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden und Isolierung und Strukturaufklärung von Ancistrobrevin C, einem neuartigen Alkaloid aus *Ancistrocladus abbreviatus*, Dissertation, Universität Würzburg, **1992**.
- [50] M. Wenzel, *In-vivo*-Untersuchungen zur Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide und Darstellung eines vereinfachten Michellamin-Analogons, Dissertation, Universität Würzburg, **1999**.
- [51] M. Wohlfarth, Synthese von Stabilisotopen-markierten Naphthylisochinolin-Alkaloid-Vorstufen und Biogeneseexperimente an Zellkulturen von *Ancistrocladus heyneanus*, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1997**.
- [52] G. Bringmann, J. Mutanyatta-Comar, M. Greb, S. Rüdener, T. F. Noll, A. Irmer; Biosynthesis of Naphthylisoquinoline Alkaloids: Synthesis and Incorporation of an Advanced $^{13}\text{C}_2$ -Labeled Isoquinoline Precursor; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1755-1761.
- [53] Ich danke M. Pavlov herzlich für die Unterstützung bei der Synthese von **27**.
- [54] 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.
- [55] Durchführung wie in Referenz^[54] für unmarkiertes Material beschrieben.
- [56] G. Bringmann, K. Messer, B. Schwöbel, R. Brun, L. Aké Assi; Habropetaline A, an Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloid from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **2003**, *62*, 345-349.
- [57] G. Bringmann, W. Saeb, R. God, M. Schäffer, G. François, K. Peters, E.-M. Peters, P. Proksch, K. Hostettmann, L. Aké Assi; 5'-O-Demethyldioncophylline A, a New Antimalarial Alkaloid from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1667-1673.
- [58] Ich danke Herrn Dr. P. Dvortsak von der Fa. *Bruker* für die umfangreichen Versuche zur Aufnahme von 2D-NMR-Spektren.
- [59] G. Bringmann, S. Rüdener, A. Irmer, J. Mutanyatta-Comar; Manuskript in Vorbereitung.
- [60] H. K. Airy Shaw; On the Dioncophyllaceae, a Remarkable New Family of Flowering Plants; *Kew. Bull.* **1951**, *341*, 327-347.
- [61] J. Bruneton, A. Bouquet, A. Fournet, A. Cavé; La Triphyophylline, nouvel Alcaloïde isolé du *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1976**, *15*, 817-818.

- [62] G. Bringmann, M. Rübenacker, J. R. Jansen, D. Scheutzow, L. Aké Assi; On the Structure of the Dioncophyllaceae Alkaloids Dioncophylline A ("Triphyophylline") and "O-Methyl-Triphyophylline"; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 639-642.
- [63] G. Bringmann, D. Koppler, D. Scheutzow, A. Porzel; Determination of Configuration at the Biaryl Axes of Naphthylisoquinoline Alkaloids by Long-Range NOE Effects; *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 297-301.
- [64] G. Bringmann, J. Mühlbacher, C. Repges, J. Fleischhauer; MD-Based CD Calculations on the Absolute Axial Configuration of the Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline A; *J. Comp. Chem.* **2001**, *22*, 1273-1278.
- [65] G. Bringmann, J. R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker, K. Peters, H. G. von Schnering; First Total Synthesis of (-)-Dioncophylline A ("Triphyophylline") and of Selected Stereoisomers: Complete (Revised) Stereostructure; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 643-646.
- [66] G. Bringmann, R. Zagst, B. Schöner, H. Busse, M. Hemmerling, C. Burschka; Structure of the Naphthyl Isoquinoline Alkaloid Dioncophylline A; *Acta Cryst.* **1991**, *C* *47*, 1703-1705.
- [67] G. Bringmann, W. Saeb, K. Peters, E.-M. Peters; The Absolute Stereostructure of Dioncophylline A by Anomalous X-ray Dispersion of a 5-Bromo Derivative; *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1283-1285.
- [68] G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer; The Alkaloids of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae); *Chimia* **1998**, *52*, 18-28.
- [69] G. Bringmann, C. Günther, W. Saeb, J. Mies, R. Brun, L. Aké Assi; 8-O-Methyldioncophyllinol B and Revised Structures of Other 7,6'-coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae); *Phytochemistry* **2000**, *54*, 337-346.
- [70] G. Bringmann, K. Messer, B. Schwöbel, R. Brun, L. Aké Assi; Habropetaline A, an Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloid from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **2003**, *62*, 345-349.
- [71] G. Bringmann, M. Rübenacker, T. Geuder, L. Aké Assi; Dioncophylline B, a Naphthylisoquinoline Alkaloid with a New Coupling Type from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3845-3847.
- [72] G. Bringmann, M. Rübenacker, R. Weirich, L. Aké Assi; Dioncophylline C from the Roots of *Triphyophyllum peltatum*, the First 5,1'-Coupled Dioncophyllaceae Alkaloid; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4019-4024.

- [73] G. Bringmann, M. Wenzel, M. Rübenacker, M. Schäffer, M. Rückert, L. Aké Assi; Dioncophylline D and 8-O-Methyldioncophylline D, 7,8'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1151-1155.
- [74] Die Nummerierung der Naphthalinhälfte erfolgt hier (entgegen der IUPAC-Nomenklatur) durchgehend so, dass ein 2'-Methyl-4',5'-dioxxygenierungsmuster resultiert; dies ermöglicht eine klarere Vergleichbarkeit der Kupplungstypen der Naphthylisochinolin-Alkaloide.
- [75] G. Bringmann, K. Messer, K. Wolf, J. Mühlbacher, M. Grüne, R. Brun, A. M. Louis; Dioncophylline E from *Dioncophyllum tholonnii*, the First 7,3'-Coupled Dioncophyllaceous Naphthylisoquinoline Alkaloid; *Phytochemistry* **2002**, *60*, 389-397.
- [76] G. Bringmann, D. Lisch, H. Reuscher, L. Aké Assi, K. Günther; Atrop-Diastereomer Separation by Racemate Resolution Techniques: N-Methyl-Dioncophylline A and its 7-Epimer from *Ancistrocladus abbreviatus*; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1307-1310.
- [77] G. Bringmann, F. Pokorny, H. Reuscher, D. Lisch, L. Aké Assi; Novel Ancistrocladaceae and Dioncophyllaceae Type Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus abbreviatus*: a Phylogenetic Link Between the Two Families?; *Planta Med.* **1990**, *56*, 496-497.
- [78] G. Bringmann, F. Pokorny, M. Stäblein, M. Schäffer, L. Aké Assi; Ancistrobrevine C from *Ancistrocladus abbreviatus*: the First Mixed "Ancistrocladaceae/Dioncophyllaceae-type" Naphthylisoquinoline Alkaloid; *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1511-1515.
- [79] G. Bringmann, R. Zagst, D. Lisch, L. Aké Assi; Dioncoline A and its Atropisomer: "Inverse Hybrid Type" Ancistrocladaceae/Dioncophyllaceae Alkaloids from *Ancistrocladus abbreviatus*; *Planta Med.* **1992**, *58* (Suppl. 1), 702-703.
- [80] G. Bringmann, R. Weirich, D. Lisch, L. Aké Assi; Ancistrobrevine D: an Unusual Alkaloid from *Ancistrocladus abbreviatus*; *Planta Med.* **1992**, *58* (Suppl. 1), 703-704.
- [81] G. Bringmann, R. Zagst, L. Aké Assi; Ancistrobrevine B: a Naphthylisoquinoline Alkaloid with a Novel Coupling Type from *Ancistrocladus abbreviatus*; *Planta Med.* (Suppl. 2) **1991**, *57*, 96-97.
- [82] H. Brockmann, A. Zeeck; Die Konstitution von α -Rubromycin, β -Rubromycin, γ -Rubromycin und γ -iso-Rubromycin; *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1709-1726.

- [83] R. E. Moore, P. J. Scheuer; Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Substituted Naphthoquinones. Influence of Substituents on Tautomerism, Anisotropy, and Stereochemistry in the Naphthazarin System; *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3272-3283.
- [84] J. Budzianowski; Naphthoquinone Glucosides of *Drosera gigantea* from *in vitro* Cultures; *Planta Med.* **2000**, *66*, 667-669.
- [85] G. W. Buchanan, P. T. Tong, R. H. Wightman, B. A. Dawson; Linear and Angular Effects on the ^1H and ^{13}C NMR Spectra of Tricyclic Aromatic Ketones Formally Derived from Tetralone; *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *27*, 606-607.
- [86] H. Laatsch, B. Renneberg, E. Duvernay, A. J. Schmidt; Synthesis of Neozeylanone and Isozeylanone and New Reactions of Quinones with Diazomethane; *Z. Naturforsch. B* **1995**, *50*, 151-157.
- [87] K. Likhitwitayawuid, R. Kaewamatawong, N. Ruangrunsi, J. Krungkrai; Antimalarial Naphthoquinones from *Nepenthes thorelii*; *Planta Med.* **1998**, *64*, 237-241.
- [88] G. Wurm, U. Geres; Droseron, Ether und Isomere aus Juglon; *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 319-322.
- [89] G. Bringmann, S. Rüdener, A. Irmer, T. Bruhn; Dioncoquinones A and B and Ancistroquinones B-F from Cell Cultures of *Triphyophyllum peltatum* and *Ancistrocladus abbreviatus*; *Phytochemistry*, eingereicht.
- [90] R. H. Thomson; *Naturally Occurring Quinones*; Academic Press, London, UK, **1971**.
- [91] B. Kreher, A. Neszmélyi, H. Wagner; Naphthoquinones from *Dionaea muscipula*; *Phytochemistry* **1990**, *29*, 605-606.
- [92] T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy, J. D. Modi; Chemical Investigation of *Ancistrocladus heyneanus* Wall.: Part IV – Structure & Synthesis of Ancistroquinone; *Indian J. Chem.* **1971**, *9*, 1042-1043.
- [93] O. Veshkurova, Z. Gobulenko, E. Pshenichnov, I. Arzanova, V. Uzbekov, E. Sultanova, S. Salikhov, H. J. Williams, J. H. Reibenspies, L. S. Puckhaber, R. D. Stipanovic; Malvone A, a Phytoalexin found in *Malva sylvestris* (Family Malvaceae); *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2376-2379.
- [94] J. R. Cannon, V. Lojanapiwatna, C. L. Raston, W. Sinchai, A. H. White; The Quinones of *Nepenthes rafflesiana*. The Crystal Structure of 2,5-Dihydroxy-3,8-dimethoxy-7-methylnaphtho-1,4-quinone (Nepenthone-E) and a Synthesis of 2,5-Dihydroxy-3-methoxy-7-methylnaphtho-1,4-quinone (Nepenthone-C); *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 1073-1093.

- [95] P. U. Devi, F. E. Solomon, A. C. Sharada; Plumbagin, a Plant Naphthoquinone with Antitumor and Radiomodifying Properties; *Pharm. Biol.* **1999**, *37*, 231-236.
- [96] G. J. Kapadia, V. Balasubramanian, H. Tokuda, T. Konoshima, M. Takasaki, J. Koyama, K. Tagahaya, H. Nishino; Anti-tumor Promoting Effects of Naphthoquinone Derivatives on Short Term Epstein-Barr Early Antigen Activation Assay and in Mouse Skin Carcinogenesis; *Cancer Lett.* **1997**, *113*, 47-53.
- [97] A. Morello, M. Pavani, J. A. Garbarino, M. C. Chamy, C. Frey, J. Mancilla, A. Guerrero, Y. Repetto, J. Ferreira; Effects and Mode of Action of 1,4-Naphthoquinones Isolated from *Calceolaria sessilis* on Tumoral Cells and *Trypanosoma* Parasites; *Comp. Biochem. Physiol.* **1995**, *112C*, 119-128.
- [98] G. Bringmann, S. Rüdener, A. Irmer, R. Brun, R. Bargou, M. Chatterjee; Dioncochinone, Ancistrochinone und davon abgeleitete Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung; Deutsche Patentanmeldung, eingereicht 06.02.2008.
- [99] T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy; Ancistrocladine, a Novel Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Ind. J. Chem.* **1970**, *8*, 567-568.
- [100] G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Stærk, J. W. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, M. Reichert, K. Maksimenka, S. B. Christensen; Ancistrotanzanine A, the First 5,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid, and Two Further, 5,8'-Linked Related Compounds from the Newly Described Species *Ancistrocladus tanzaniensis*; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1159-1165.
- [101] 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.
- [102] G. Bringmann, J. Spuziak, J. H. Faber, T. Gulder, I. Kajahn, M. Dreyer, G. Heubl, R. Brun, V. Mudogo; Six Naphthylisoquinoline Alkaloids and a Related Benzopyranone from a Congolese *Ancistrocladus* Species Related to *Ancistrocladus congolensis*; *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1065-1075.
- [103] G. Bringmann, S. Tasler, R.-M. Pfeifer, M. Breuning; The Directed Synthesis of Axially Chiral Ligands, Reagents, Catalysts and Natural Products through the 'Lactone Methodology'; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 49-65.

- [104] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder; Asymmetric Synthesis of Biaryls by the 'Lactone Method'; in: *Asymmetric Synthesis – The Essentials* (Eds. M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 246-250.
- [105] G. Bringmann, H. Reuscher; Atopic Diastereoselective Ring Opening of Bridged "Axial-Prostereogenic" Biaryls: Synthesis of (+)-Ancistrocladisin; *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1725-1726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 1672-1673.
- [106] 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.
- [107] G. Bringmann, W. Saeb, M. Rübenacker; Directed Joint Total Synthesis of the Three Naphthylisoquinoline Alkaloids Dioncolactone A, Dioncopeltine A, and 5'-O-Demethyldioncophylline A; *Tetrahedron* **1999**, 55, 423-432.
- [108] G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz; First Atropo-Divergent Total Synthesis of the Antimalarial Korupensamines A and B by the 'Lactone Method'; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2069-2077.
- [109] G. Bringmann, C. Günther; First Total Synthesis of Dioncophylline B, a 7,6'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid; *Synlett* **1999**, 216-218.
- [110] 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.
- [111] A. Hamm, Isolierung, Strukturaufklärung und Totalsynthese von Naturstoffen aus tropischen Pflanzen und Bodenorganismen, Dissertation, Universität Würzburg, **2003**.
- [112] A. Suzuki; Overview of the Suzuki Protocol with B; in: *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg. E. Negishi, A. de Meijere), Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**, 249-262.
- [113] M. Kosugi, K. Fugami; Overview of the Stille Protocol with Sn; in: *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg. E. Negishi, A. de Meijere), Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**, 263-285.
- [114] E. Negishi; Overview of the Negishi Protocol with Zn, Al, Zr, and Related Metals; in: *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg. E. Negishi, A. de Meijere), Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**, 229-248.

- [115] Y. Hatanaka, T. Hiyama; Cross-Coupling of Organosilanes with Organic Halides Mediated by a Palladium Catalyst and Tris(diethylamino)sulfonium Difluorotrimethylsilicate; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.
- [116] N. Miyaura, A. Suzuki; Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reactions of Organoboron Compounds; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [117] N. Miyaura; Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds via Base-Assisted Transmetalation to Palladium(II) Complexes; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.
- [118] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy; The First Asymmetric Suzuki Cross-Coupling Reaction; *Chem. Commun.* **2000**, 1723-1724.
- [119] J. Yin, S. L. Buchwald; A Catalytic Asymmetric Suzuki Coupling for the Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052.
- [120] O. Baudoin; The Asymmetric Suzuki Coupling Route to Axially Chiral Biaryls; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223-4229 und darin zitierte Literatur.
- [121] G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut; Atroposelective Biaryl Coupling with Chiral Catalysts: Total Synthesis of the Antileishmanial Naphthylisoquinoline Alkaloids Ancistrotanzanine B and Ancistroealaine A; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805-2808.
- [122] G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, P. Schreiber, K. Hartner, M. Schraut, M. Breuning; The 'Lactone Method': Enantioselective Preparation of Novel *P,N*-Biaryl Ligands and their Use in the Synthesis of the Biaryl Alkaloids, Ancistrotanzanine B and Ancistroealaine A; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4349-4360.
- [123] A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte; Asymmetric Synthesis of an Axially Chiral Antimitotic Biaryl via an Atropo-Enantioselective Suzuki Cross-Coupling; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897-4905.
- [124] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy; Synthesis of Chiral Binaphthalenes Using the Asymmetric Suzuki Reaction; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377-4386.
- [125] M. Genov, A. Almorín, P. Espinet; Microwave Assisted Asymmetric Suzuki-Miyaura and Negishi Cross-Coupling Reactions: Synthesis of Chiral Binaphthalenes; *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 625-627.
- [126] Y. Jia, M. Bois-Choussy, J. Zhu; Synthesis of DEFG Ring of Complestatin and Chloropeptin I: Highly Atropdiastereoselective Macrocyclization by Intramolecular Suzuki-Miyaura Reaction; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2401-2404.
- [127] A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, M. Obringer; Asymmetric Suzuki Cross-Coupling Reaction: Chirality Reversal Depending on the Palladium-Chiral Phosphine Ratio; *Tetrahedron: Asymm.* **2002**, *13*, 659-665.

- [128] G. Bringmann, J. Hinrichs, J. Kraus, A. Wuzik, T. Schulz; Nondynamic Kinetic Resolution of Configurationally Stable Biaryl Lactones by Reduction with Oxazaborolidine-Activated Borane: AM1 Studies and Experimental Verification; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2517-2527.
- [129] T. R. Hoye, L. Mi; A Convenient Synthesis of 1-Bromo-4,5-dimethoxy-7-methylnaphthalene, a Naphthol Derivative Useful for Construction of Naphthylisoquinoline Alkaloids; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8586-8588.
- [130] A. F. Cameron, F. D. Duncanson, A. A. Freer, V. W. Armstrong, R. Ramage; Structural Investigations of Ylides. Part VI. Crystal and Molecular Structures of Two Resonance-stabilized Wittig Reagents 2-Carboxy-1-methoxycarbonylethyltriphenylphosphorane and its *t*-Butyl Ester; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1030-1036.
- [131] M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent; The Wittig Reaction of 2-*t*-Butoxycarbonyl-1-methoxycarbonylethylidetriphenylphosphorane: a Surrogate for the Stobbe Reaction; *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1737-1743.
- [132] J. W. Loder, S. Mongolsuk, A. Robertson, W. B. Whalley; Diospyrol, a Constituent of *Diospyros mollis*; *J. Chem. Soc.* **1957**, 2233-2237.
- [133] G. Bringmann, S. Schneider; Improved Methods for Dehydration and Hydroxy/Halogen Exchange using Novel Combinations of Triphenylphosphine and Halogenated Ethanes; *Synthesis* **1983**, 139-141.
- [134] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura; Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510
- [135] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda; Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164-168.
- [136] G. Bringmann, S. Rüdener, T. Bruhn, L. Benson, R. Brun; Total Synthesis of the Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloid 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonine C by Asymmetric Suzuki Coupling; *Tetrahedron*, zur Veröffentlichung angenommen.
- [137] P. Chau, I. R. Czuba, M. A. Rizzacasa, G. Bringmann, K.-P. Gulden, M. Schäffer; Convergent Synthesis of Naphthylisoquinoline Alkaloids: Total Synthesis of (+)-*O*-Methylancistrocline; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7101-7105.
- [138] W. W. Sy; Iodination of Methoxyamphetamines with Iodine and Silver Sulfate; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6223-6224.

- [139] A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin; Mild and Regioselective Iodination of Electron-Rich Aromatics with *N*-Iodosuccinimide and Catalytic Trifluoroacetic Acid; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047-5048.
- [140] T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki; Synthesis of Sterically Hindered Biaryls via the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylboronic Acids or their Esters with Haloarenes; *Synlett* **1992**, 207-210.
- [141] Ich danke Frau Dipl.-Chem. T. Gulder herzlich für die Aufnahme der offline gemessenen CD-Spektren.
- [142] G. Bringmann, R. Zagst, H. Reuscher, L. Aké Assi; Ancistrobrevine B, the First Naphthylisoquinoline Alkaloid with a 5,8'-Coupling Site, and Related Compounds from *Ancistrocladus abbreviatus*; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4011-4014.
- [143] Ich danke Herrn Dr. T. Bruhn herzlich für die Berechnung der CD-Spektren.
- [144] 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 Calculations; *Chirality* **2008**, im Druck.
- [145] G. Bringmann, S. Busemann; Quantum Chemical Calculation of CD Spectra: the Absolute Configuration of Biologically Active Natural Products; in *Natural Product Analysis* (Hrsg.: P. Schreier, M. Herderich, H. U. Humpf, W. Schwab), Vieweg, Wiesbaden, **1998**, 195-212.
- [146] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher; Stereochemistry of Isoplagiochin C, a Macrocyclic Bisbibenzyl from Liverworts; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9283-9290.
- [147] 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.
- [148] G. Bringmann, K. Maksimenka, J. Mutanyatta-Comar, M. Knauer, T. Bruhn; The Absolute Axial Configurations of Knipholone and Knipholone Anthrone by TDDFT and DFT/MRCI CD Calculations: a Revision; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9810-9824.
- [149] A. D. Becke; A New Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories; *J. Chem. Phys.* **1999**, *98*, 1372-1377.
- [150] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr; Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density; *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-798.
- [151] P. C. Hariharan, J. A. Pople; The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies; *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213-222.

- [152] M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFress, J. A. Pople; Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XXIII. A Polarization-Type Basis Set for Second-Row Elements; *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-3665.
- [153] Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina, M. Schäffer, K.-P. Gulden, G. Bringmann, A. Y. Lee, J. Clardy, G. François, M. R. Boyd; Korupensamines A-D, Novel Antimalarial Alkaloids from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6349-6355.
- [154] G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo; Ancistrocalines A and B, Two New Bioactive Naphthylisoquinolines, and Related Naphthoic Acids from *Ancistrocladus ealaensis*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465-1470.
- [155] G. Bringmann, M. Rübenacker, P. Vogt, H. Busse, L. Aké Assi, K. Peters, H. G. von Schnering; Dioncopeltine A and Dioncolactone A: Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1691-1696.
- [156] 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 barberi* against *Plasmodium berghei* (Anka strain) *in vitro*; *J. Ethnopharmacol.* **1995**, *46*, 115-120.
- [157] Die Ermittlung des Diastereomeren-Verhältnisses erfolgte vor der chromatographischen Trennung der beiden Atropisomere mittels Integration der charakteristischen Signale von H-7 und H-6' im ¹H-NMR.
- [158] Summe der Ausbeute an (*M*)-**60** und (*P*)-**60** nach chromatographischer Trennung an SiO₂.
- [159] G. Bringmann, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, P. Henschel, M. Schäffer, M. Stäblein, T. R. Kelly, M. R. Boyd; First Total Synthesis of Korupensamines A and B; *Heterocycles* **1994**, *39*, 503-512.
- [160] T. R. Hoye, M. Chen; Studies of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions for Preparation of Highly Hindered Biaryls Relevant to the Korupensamine/Michellamine Problem; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7940-7942.
- [161] P. D. Hobbs, V. Upender, M. I. Dawson; Stereospecific Syntheses of Michellamines A and C; *Synlett* **1997**, 965-967.
- [162] B. H. Lipshutz, J. M. Keith; A Stereospecific, Intermolecular Biaryl-Coupling Approach to Korupensamine A *en route* to the Michellamines; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3743-3746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530-3533.

- [163] T. Watanabe, Y. Tanaka, R. Shoda, R. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura; Stereoselective Synthesis of Atropisomeric Korupensamines A and B Utilizing Planar Chiral Arene Chromium Complex; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4152-4158.
- [164] G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz; First Atropo-Divergent Total Synthesis of the Antimalarial Korupensamines A and B by the "Lactone Method"; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069-2077.
- [165] G. Bringmann, D. Vitt; Stereoselective Ring-Opening Reaction of Axially Prostereogenic Biaryl Lactones with Chiral Oxazaborolidines: An AM1 Study of the Complete Mechanistic Course; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7674-7681.
- [166] T. R. Govindachari, P. C. Parthasaraty, H. K. Desai; Chemical Investigation of *Ancistrocladus heyneanus* Wall. VI. Isolation and Structure of Ancistrocladisine, a Novel Alkaloid; *Indian J. Chem.* **1972**, *10*, 1117-1119.
- [167] T. R. Govindachari, P. C. Parthasaraty, T. G. Rajagopalan, H. K. Desai, K. S. Ramachandran, K. S. Ramachandran, E. Lee; Absolute Configuration of Ancistrocladisine and Ancistrocladidine; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2134-2136.
- [168] N. Ruangrunsi, V. Wongpanich, P. Tantivatana, H. J. Cowe, P. J. Cox, S. Funayama, G. A. Cordell; Ancistrotectorine, a New Naphthalene-Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus tectorius*; *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 529-535.
- [169] G. Bringmann, C. Günther, S. Busemann, M. Schäffer, J. D. Olowokudejo, B. I. Alo; Ancistrogueines A and B as well as Ancistrotectorine – Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus guineënsis*; *Phytochemistry* **1998**, *47*, 37-43.
- [170] J.-P. Geisler, Die asymmetrische reduktive Aminierung – Eine interessante Alternative zur Gewinnung enantiomerenreiner stickstoffhaltiger Synthesebausteine, Dissertation, Universität Würzburg, **1990**.
- [171] M. R. Winkle, R. C. Ronald; Regioselective Metalation Reactions of Some Substituted (Methoxymethoxy)arenes; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101-2108.
- [172] V. Snieckus, Macklin, T.; Metalation of Arenes. Directed *ortho* and remote Metalation (DoM and DreM); in: *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg. G. Dyker), Wiley VCH, Weinheim, **2005**, 106-118.
- [173] V. Snieckus; Directed *ortho* Metalation. Tertiary Amide and *O*-Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.

- [174] K. S. Messer, Isolierung, Strukturaufklärung und Beiträge zur Synthese von Naturstoffen aus tropischen Heilpflanzen sowie Etablierung chiraler online-Analytik, Dissertation, Universität Würzburg, **2002**.
- [175] C. J. Bungard, J. C. Morris; First Total Synthesis of the 7,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladine; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 631-633.
- [176] C. J. Bungard, J. C. Morris; Total Synthesis of the 7,3'-Linked Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladine; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7354-7363.
- [177] Ähnliche Probleme wurden von der Arbeitsgruppe um Y. Gimbert an einem sehr ähnlichen System beobachtet, siehe Ref.^[185].
- [178] Diese 44% sind die beste Ausbeute, die erhalten wurde; unter den genannten Reaktionsbedingungen variierten die Ausbeuten zwischen 10-44%.
- [179] Bei allen Reaktionen wurde zunächst D₂O als Elektrophil verwendet. Bei den beiden aussichtsreichsten Bedingungen (Einträge 4 und 6 der Tabelle) wurde anschließend auch C₂Br₂Cl₄ als Elektrophil verwendet – die dort angegebenen Ausbeuten entsprechen den isolierten Ausbeuten an bromiertem Produkt **93**.
- [180] T.-H. Nguyen, N. T. T. Chau, A.-S. Castanet, K. P. P. Nguyen, J. Mortier; Toward a Better Understanding on the Mechanism of Ortholithiation. Tuning in Selectivities in the Metalation of *meta*-Anisic Acid by an Appropriate Choice of Base; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445-2448.
- [181] R. G. Haber, A. Ebnother, H. Schmid; Constituents of *Eleutherine bulbosa*. VII. The Synthesis of (±)-Eleutherol; *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 1529-1537.
- [182] B. O. Handford, W. B. Whalley; Syntheses of Eleutherolic Acid; *J. Chem. Soc.* **1963**, 3896-3897.
- [183] R. J. Mills, N. J. Taylor, V. Snieckus; Directed ortho Metalation of *N,N*-Diethylbenzamides. Silicon Protection of Ortho Sites and the *o*-Methyl Group; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372-4385.
- [184] R. Walter, Die atropisomeren-selektive Ringöffnung konformativ labiler Biaryllactone mit chiralen metallierten *O*-Nucleophilen und Beiträge zur ersten stereoselektiven Totalsynthese des (-)-Gossypols, Dissertation, Universität Würzburg, **1992**.
- [185] A. Piettre, E. Chevenier, C. Massardier, Y. Gimbert, A. E. Greene; Synthetic Approach to Hypoxyxylerone, Novel Inhibitor of Topoisomerase I; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3139-3142.

- [186] R. G. F. Giles, I. R. Green, L. S. Knight, V. R. Lee Son, P. R. K. Mitchell, S. C. Yorke; Regioselective Bromination, Debromination and Bromine Migration in a 2-Acetoxy-methyl-4,5,7-trialkoxynaphthalene; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 853-866.
- [187] G. Bringmann, D. Menche; First, Atropo-Enantioselective Total Synthesis of the Axially Chiral Phenylanthraquinone Natural Products Knipholone and 6'-O-Methylknipholone; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1733-1736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1687-1690.
- [188] G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz; Atropo-Enantioselective Total Synthesis of Knipholone and Related Antiplasmodial Phenylanthraquinones; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595-5610.
- [189] D. Menche, Knipholon und verwandte Phenylanthrachinone: Isolierung, Struktur-aufklärung und erste, stereoselektive Totalsynthese und atroposelektive Darstellung des AB-Biarylfragmentes von Vancomycin, Dissertation, Universität Würzburg, **2002**.
- [190] B. Neises, W. Steglich; Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-523.
- [191] 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.
- [192] R. Weirich, Stereoselektive Totalsynthese und Aufklärung der absoluten Stereochemie von ungewöhnlichen Naphthylisochinolin-Alkaloiden, Dissertation, Universität Würzburg, **1993**.
- [193] G. Bringmann, R. Götz, S. Harmsen, J. Holenz, R. Walter; Biomimetic Total Synthesis of Michellamines A-C; *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 2045-2058.
- [194] G. Bringmann, M. Breuning, P. Henschel, J. Hinrichs; Asymmetric Synthesis of (*M*)-2-Hydroxymethyl-1-(2-hydroxy-4,6-dimethylphenyl)naphthalene via a Configurationally Unstable Biaryl Lactone; in: *Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2003**, 72-83.
- [195] Ich danke Herrn Dipl.-Chem. Michael Knauer herzlich für die Zusammenarbeit bei der Aufnahme der LC-CD-Spektren.
- [196] J. Fleischhauer, A. Koslowski, B. Kramer, E. Zobel, G. Bringmann, K. P. Gulden, T. Ortman, B. Peter; Messung und Berechnung der CD-Spektren der Biaryl-Alkaloide Ancistrocladein und Dioncophyllein A; *Z. Naturforsch. B* **1993**, *48*, 140-148.

- [197] G. Bringmann, M. Dreyer, H. Kopff, H. Rischer, M. Wohlfarth, H. A. Hadi, R. Brun; *Ent*-Dioncophylleine A, and Related Dehydrogenated Isoquinoline Alkaloids, the First Asian Dioncophyllaceae-Type Naphthylisoquinoline Alkaloids, from the "New" Plant Species *Ancistrocladus benomensis*; *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 686-690.
- [198] M. Dreyer, Isolierung, Charakterisierung und stereochemische Analyse von Naphthylisochinolin-Alkaloiden und anderen Naturstoffen, Dissertation, Universität Würzburg, **2004**.
- [199] G. Bringmann, T. Hartung; First Atropo-Enantioselective Ring Opening of Achiral Biaryls Containing Lactone Bridges with Chiral Hydride-Transfer Reagents Derived from Borane; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 782-783; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 761-762.
- [200] G. Dyker; Transition Metal Catalyzed Coupling Reactions under C-H Activation; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1808-1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698-1712.
- [201] G. Dyker; Palladium-Catalyzed C-H Activation of Methoxy Groups: A Facile Synthesis of Substituted 6H-Dibenzo[b,d]pyrans; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1079-1081; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1023-1025.
- [202] G. Dyker; Palladium-Catalyzed C-H Activation of tert-Butyl Groups: A Simple Synthesis of 1,2-Dihydrocyclobutabenzene Derivatives; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 117-119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 103-105.
- [203] G. Bringmann, H. Scharl, K. Maksimenka, K. Radacki, H. Braunschweig, P. Wich, C. Schmuck; Atropodiastereoselective Cleavage of Configurationally Unstable Biaryl Lactones with Amino Acid Esters; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4349-4361.
- [204] Der Begriff 'invers' bezieht sich hierbei auf die Halogenierung am phenolischen Aryl – im Gegensatz zur 'normalen' Halogenierung am Naphthalincarbonsäureester.
- [205] M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki; Total Synthesis of Pradimicinone, the Common Aglycon of Pradimicin-Benanomicin Antibiotics; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1308-1311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1229-1232.
- [206] K. Ohmori, M. Tamiya, M. Kitamura, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki; Regio- and Stereocontrolled Total Synthesis of Benanomicin B; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3939-3942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3871-3874.
- [207] M. Tamiya, K. Ohmori, M. Kitamura, H. Kato, T. Arai, M. Oorui, K. Suzuki; General Synthesis Route to Benanomicin-Pradimicin Antibiotics; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9791-9823.

- [208] A. Suzuki; Recent Advances in the Cross-Coupling Reactions of Organoboron Derivatives with Organic Electrophiles, 1995-1998; *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- [209] T. Büttner, Totalsynthese von Ancistrotaninan A, dem ersten 5,3'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloid, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2008**.
- [210] A. K. Burrell, D. L. Officer, P. G. Plieger, D. C. W. Reid; Synthetic Routes to Multiporphyrin Arrays; *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2751-2796.
- [211] A. Tsuda, H. Furuta, A. Osuka; Synthesis, Structural Characterizations, and Optical and Electrochemical Properties of Directly Fused Diporphyrins; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10304-10321.
- [212] D. Kim, A. Osuka; Directly Linked Porphyrin Arrays with Tunable Excitonic Interactions; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 735-745.
- [213] T. Ikeue, K. Furukawa, H. Hata, N. Aratani, H. Shinokobu, T. Kato, A. Osuka; The Importance of a β - β Bond for Long-Range Antiferromagnetic Coupling in Directly Linked Copper(II) and Silver(II) Diporphyrins; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7059-7061; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6899-6901.
- [214] S. Matile, N. Berova, K. Nakanishi; Porphyrins: Powerful Chromophores for Structural Studies by Exciton-Coupled Circular Dichroism; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7021-7022.
- [215] G. Pescitelli, S. Gabriel, Y. Wang, J. Fleischhauer, R. W. Woody, N. Berova; Theoretical Analysis of the Porphyrin-Porphyrin Exciton Interaction in Circular Dichroism Spectra of Dimeric Tetraarylporphyrins; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7613-7628.
- [216] T. K. Ahn, K. S. Kim, D. Y. Kim, S. B. Noh, N. Aratani, C. Ikeda, A. Osuka, D. Kim; Relationship between Two-Photon Absorption and the π -Conjugation Pathway in Porphyrin Arrays through Dihedral Angle Control; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1700-1704.
- [217] R. Takahashi, Y. Kobuke; Hexameric and Pentameric Slipped-Cofacial Dimers: Toward an Artificial Light-Harvesting Complex; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2745-2753.
- [218] D. Furutsu, A. Satake, Y. Kobuke; A Giant Supramolecular Light-Harvesting Antenna-Acceptor Composite; *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4460-4462.
- [219] A. Satake, Y. Kobuke; Artificial Photosynthetic Systems: Assemblies of Slipped Cofacial Porphyrins and Phthalocyanines Showing Strong Electronic Coupling; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1679-1691.

- [220] J. Deisenhofer, H. Michel; The Photosynthetic Reaction Center from the Purple Bacterium *Rhodospseudomonas Viridis*; *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 872-892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 829-847.
- [221] M. R. Wasielewski; Photoinduced Electron Transfer in Supramolecular Systems for Artificial Photosynthesis; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 435-461.
- [222] Y. Kobuke, K. Ogawa; Porphyrin Supramolecules for Artificial Photosynthesis and Molecular Photonic / Electronic Materials; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 689-708.
- [223] T. Hayashi, M. Nonoguchi, T. Aya, H. Ogoshi; Molecular Recognition of α,ω -Diamines by Metalloporphyrin Dimer; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1603-1606.
- [224] T. Hayashi, T. Aya, M. Nonoguchi, T. Mizutani, Y. Hisaeda, S. Kitagawa, H. Ogoshi; Chiral Recognition and Chiral Sensing Using Zinc Porphyrin Dimers; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2803-2811.
- [225] L. Zaoying, L. Jianglin, L. Cong, X. Wei; Synthesis of Novel Chiral Binaphthalene-Bridged Diporphyrins; *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 917-922.
- [226] M. Kimura, T. Kitamura, M. Sano, T. Muto, K. Hanabusa, H. Shirai, N. Kobayashi; Self-Assembly of Chiral-Twisted Porphyrin Dimers; *New J. Chem.* **2000**, *3*, 113-114.
- [227] A. Osuka, H. Shimidzu; *meso-meso* Linked Porphyrins; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 93-95; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 135-137.
- [228] M. O. Senge, X. Feng; Synthesis of Directly *meso-meso* Linked Bisporphyrins Using Organolithium Reagents; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4165-4168.
- [229] N. Aratani, A. Osuka; Synthesis of *meso-meso* Linked Hybrid Porphyrin Arrays by Pd-Catalyzed Cross Coupling Reaction; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4213-4216.
- [230] S. Hiroto, A. Osuka; *meso*-Alkyl-Substituted *meso-meso* Linked Diporphyrins and *meso*-Alkyl-Substituted *meso-meso*, $\beta\text{-}\beta$, $\beta\text{-}\beta$ Triply Linked Diporphyrins; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4054-4058.
- [231] Y. Nakamura, I. Hwang, N. Aratani, T. K. Ahn, D. M. Ko, A. Takagi, T. Kawai, T. Matsumoto, D. Kim, A. Osuka; Directly *meso-meso* Linked Porphyrin Rings: Synthesis, Characterization, and Efficient Excitation Energy Hopping; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 236-246.
- [232] L.-M. Jin, L. Chen, J.-J. Yin, C.-C. Guo, Q.-Y. Chen; A Facile and Potent Synthesis of *meso*, *meso*-Linked Porphyrin Arrays Using Iodine(III) Reagents; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3994-4001.

- [233] T. Ogawa, Y. Nishimoto, N. Yoshida, N. Ono, A. Osuka; Completely Regioselective Synthesis of Directly Linked *meso,meso* and *meso, β* Porphyrin Dimers by One-Pot Electrochemical Oxidation of Metalloporphyrins; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 140-142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 176-179.
- [234] M. O. Senge, B. Rößler, J. von Gersdorff, A. Schäfer, H. Kurreck; The *meso- β* Linkage as Structural Motif in Porphyrin-Based Donor-Acceptor Compounds; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3363-3367.
- [235] Y. Deng, C. K. Chang, D. G. Nocera; Facile Synthesis of β -Derivatized Porphyrins – Structural Characterization of a β - β Bisporphyrin; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1108-1110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1066-1068.
- [236] H. Uno, Y. Kitawaki, N. Ono; Novel Preparation of β,β -Connected Porphyrin Dimers; *Chem. Commun.* **2002**, 116-117.
- [237] P. J. Chmielewski; Synthesis and Characterization of a Directly Linked *N*-Confused Porphyrin Dimer; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5773-5776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5655-5658.
- [238] Nach Veröffentlichung der in Kapitel 6.2 beschriebenen Ergebnisse^[247] wurde das in Referenz^[237] beschriebene, *N*-verdrehte Porphyrin-Dimer auch unter stereochemischen Gesichtspunkten beschrieben: M. Siczek, P. J. Chmielewski; Synthesis, Characterization, and Chirality of Dimeric *N*-Confused Porphyrin-Zink Complexes: Toward the Enantioselective Synthesis of Bis(porphyrinoid) Systems; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7576-7580; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7432-7436.
- [239] N. Yoshida, A. Osuka; First Optical Resolution of *meso-meso* Linked Diporphyrin; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9287-9291.
- [240] H. J. Callot; Bromuration de la *meso*-Tetraphenylporphine. Structure et Réactivité des Produits; *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4987-4990.
- [241] G. A. Spiroulas, A. P. Despotopoulos, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, D. De Montauzon, R. Poilblanc, A. G. Coutsolelos; Comparative Study of Structure-Properties Relationship for Novel β -Halogenated Lanthanide Porphyrins and their Nickel and Free Bases Precursors, as a Function of Number and Nature of Halogen Atoms; *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2648-2659.
- [242] Für die Bereitstellung einer ersten, größeren Menge an **159** danke ich Herrn Dr. habil T. S. Balaban und Frau Dipl.-Chem. V. L. Horhoiu vom DFG Zentrum für funktionelle Nanostrukturen der Universität Karlsruhe.

- [243] S. Fox, R. W. Boyle; First Examples of Intramolecular Pd(0) Catalysed Couplings on *ortho*-Iodinated *meso*-Phenyl Porphyrins; *Chem. Commun.* **2004**, 1322-1323.
- [244] Der Versuch der Cyclisierung am entsprechenden *ortho*-bromierten Derivat führte zu keiner Produktbildung, vermutlich aufgrund der zu geringen Reaktivität bezüglich der Palladium-Insertion.
- [245] D.-M. Shen, C. Liu, Q.-Y. Chen; A Novel and Facile Zn-Mediated Intramolecular Five-Membered Cyclization of β -Tetraarylporphyrin Radicals from β -Bromotetraarylporphyrins; *Chem. Commun.* **2005**, 4982-4984.
- [246] D.-M. Shen, C. Liu, Q.-Y. Chen; A General and Efficient Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyclization Reaction of β -Brominated Porphyrins; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6508-6511.
- [247] G. Bringmann, S. Rüdener, D. C. G. Götz, T. A. M. Gulder, M. Reichert; Axially Chiral Directly β,β -Linked Bisporphyrins – Synthesis and Stereostructure; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4743-4746.
- [248] J. J. Piet, P. N. Taylor, H. L. Anderson, A. Osuka, J. M. Warman; Excitonic Interactions in the Singlet and Triplet Excited States of Covalently Linked Zinc Porphyrin Dimers; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1749-1757.
- [249] Ich danke Dr. M. Reichert herzlich für die Berechnung der Rotationsbarriere sowie für die Durchführung der quantenchemischen CD-Berechnungen.
- [250] Ich danke Dipl.-Chem. T. A. M. Gulder herzlich für die Auftrennung der beiden Enantiomere und Aufnahme der LC-CD-Spektren.
- [251] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart; AM1: A New General Purpose Quantum Chemical Molecular Model; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.
- [252] C. J. Medforth, R. E. Haddad, C. M. Muzzi, N. R. Dooley, L. Jaquinod, D. C. Shyr, D. J. Nurco, M. M. Olmstead, K. M. Smith, J.-G. Ma, J. A. Shelnutt; Unusual Aryl-Porphyrin Rotational Barriers in Peripherally Crowded Porphyrins; *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2227-2241.
- [253] S. S. Eaton, G. R. Eaton; Rotation of Phenyl Rings in Metal Complexes of Substituted Tetraphenylporphyrins; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3660-3664.
- [254] N. Harada, K. Nakanishi; *Circular Dichroic Spectroscopy: Exciton Coupling in Organic Stereochemistry*; University Science Books, Mill Valley, **1983**.

- [255] W. Weber, W. Thiel; Orthogonalization Corrections for Semiempirical Methods; *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *103*, 495-506.
- [256] A. D. Becke; Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behaviour; *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
- [257] A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs; Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Set of Triple Zeta Valence Quality for Atoms Li to Kr; *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829-5835.
- [258] D. Götz, Synthese und Stereostruktur axial-chiraler Bisporphyrine, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2006**.
- [259] T. Gehrke, Synthese metallierter und nicht metallierter axial-chiraler Bisporphyrine, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2007**.
- [260] G. Bringmann, D. C. G. Götz, T. A. M. Gulder, T. H. Gehrke, S. Rüdener, M. Reichert, A. Heckmann, C. Lambert; Bisporphyrins with Intrinsic Axial Chirality: Preparation, Stereochemical Investigations and Physical / Optical Properties; *J. Am. Chem. Soc.*, in Vorbereitung.
- [261] E. A. John, P. Pollet, L. Gelbaum, J. Kubanek; Regioselective Syntheses of 2,3,4-Tribromopyrrole and 2,3,5-Tribromopyrrole; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1929-1931.
- [262] P. W. Shum, A. P. Kozikowski; A Convenient Method for the Synthesis of Unsymmetrical 3,4-Disubstituted Pyrroles; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6758-6788.
- [263] B. L. Bray, P. H. Mathies, R. Naef, D. R. Solas, T. T. Tidwell, D. R. Artis, J. M. Muchowski; *N*-(Triisopropylsilyl)pyrrole. A Progenitor "Par Excellence" of 3-Substituted Pyrroles; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317-6328.
- [264] K.-P. Stefan, W. Schuhmann, H. Parlar, F. Korte; Synthese neuer 3-substituierter Pyrrole; *Chem. Ber.* **1989**, 169-174.
- [265] J. S. Lindsey, H. C. Hsu, I. C. Schreimann; Synthesis of Tetraphenylporphyrins Under Very Mild Conditions; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4969-4970.
- [266] J. S. Lindsey, I. C. Schreimann, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz; Rothmund and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins Under Equilibrium Conditions; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827-836.
- [267] Unveröffentlichte Arbeiten von Herrn Dipl.-Chem. D. Götz.
- [268] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter; *Praxis der Organischen Chemie*; VCH Verlag, Weinheim, **1996**.
- [269] Der angegebene Literaturwert bezieht sich auf die entsprechende unmarkierte Substanz.
- [270] Der angegebene Literaturwert bezieht sich auf das HBr-Salz.

- [271] T. J. De Boer, H. J. Backer; Diazomethane; in: *Organic Syntheses*, Vol. IV (Ed. N. Rabjohn), John Wiley&Sons, New York, **1963**, 250-253.
- [272] Das in den Kristallen vorhandene Lösungsmittel wurde ¹H-NMR-spektroskopisch qualitativ und quantitativ nachgewiesen.
- [273] Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit erfolgte die Nummerierung der beiden Hälften bei der Angabe der NMR-Daten entgegen der IUPAC-Nomenklatur.