

**ISOLIERUNG, STRUKTURAUFKLÄRUNG UND
TOTALSYNTHESE VON NATURSTOFFEN AUS
TROPISCHEN HEILPFLANZEN UND
BODENORGANISMEN**

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

**vorgelegt von
Andreas Peter Hamm
aus
Köln**

Würzburg 2003

Eingereicht am: _____

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

der Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums : _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1999 bis November 2002
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. G. Bringmann danke ich
für die hilfreiche Unterstützung dieser Arbeit
und die dabei gewährten Freiräume.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von
Publikationen^[1-7] sowie von Postern und Vorträgen.

Für Heike

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL.....	1
1 Einleitung.....	1
2 Isolierung neuer Naturstoffe aus <i>Ancistrocladus ealaensis</i> J. Léonard.....	5
2.1 Kenntnisstand.....	5
2.2 Methodische Überlegungen	9
2.3 Isolierung der Verbindungen.....	9
2.4 Strukturaufklärung von Ancistroealain A (19)	10
2.5 Strukturaufklärung von Ancistroealain B (23).....	13
2.6 Strukturaufklärung von Eleutherolsäure (24).....	15
2.7 Strukturaufklärung von Ancistronaphthoesäure A (25).....	16
2.8 Strukturaufklärung von Ancistronaphthoesäure B (26)	16
2.9 Strukturaufklärung von β -Amyrin (27).....	17
2.10 Strukturaufklärung von 3,3'-Di- <i>O</i> -methylellagsäure (28).....	18
2.11 Partialsynthesen.....	18
2.12 Bioaktivitäten	19
2.13 Chemotaxonomische Einordnung der isolierten Naturstoffe.....	22
3 Naturstoffe aus tropischen Heilpflanzen.....	24
3.1 Auswahl der Pflanzen	24
3.2 Isolierung von Ursolsäure (35) aus <i>Pavetta crassipes</i>	25
3.3 Isolierung von Gardenamid A (36) aus <i>Rothmannia urcelliformis</i>	26
3.4 Partialsynthese von Gardenamid A (36)	28
3.5 Isolierung von 1- <i>epi</i> -Geniposid (37) aus <i>Rothmannia urcelliformis</i>	28
3.6 Abschließende Betrachtungen.....	30

4	Biogenese in Nepenthaceen.....	32
4.1	Die Pflanzen	32
4.2	Isolierte Verbindungen.....	33
4.3	Markierungsexperimente.....	36
4.4	Ergebnis und Diskussion.....	37
5	Naturstoffe aus Mikroorganismen.....	39
5.1	Mikroorganismen als Quelle neuer Arzneistoffe	39
5.2	Identifizierung von Sulfomycin I (45), Benzoesäure (46) und <i>p</i> -Dimethylaminobenzoesäure (47)	40
5.3	Strukturaufklärung von Juliochrom Q ₃₋₃ (48)	41
5.4	Strukturaufklärung von Dehydrorabelomycin (49).....	42
5.5	Strukturaufklärung von Pyrocoll (51) und Pyrrol-2-carbonsäure (50)	44
5.6	Strukturaufklärung des Anthrachinones 52, des Glucuronides 53 und Nachweis des Harris-Franck-Ketones (54)	45
5.7	Verfütterungsexperimente an dem Streptomyceten-Stamm AK 671.....	47
5.8	Einordnung der Metabolite	49
6	Synthese von Ancistrocalain A (19) nach dem Lacton-Konzept.....	54
6.1	Das Lacton-Konzept.....	54
6.2	Retrosynthetische Überlegungen	55
6.3	Decarbonylierung am Modellsystem	56
6.4	Aufbau des Naphthalinbausteines	57
6.5	Synthese des Isochinolinbausteines und Veresterung mit dem Naphthalin-Baustein.....	61
6.6	Zusammenfassung und Diskussion	64
7	Synthese von Ancistrocalain A (19) durch Suzuki-Kupplung	65
7.1	Grundlagen.....	65
7.2	Darstellung der benötigten Bausteine	66
7.3	Ancistrocalain A (19) durch Suzuki-Kupplung	66

7.4	Atropselektive Synthese von 19	69
7.5	Zusammenfassung und Diskussion	70
8	Beiträge zur Synthese von Ancistrobertsonin A (129)	73
8.1	Retrosynthetische Überlegungen	73
8.2	Verlauf der Synthese	74
8.3	Diskussion und Ausblick	75
	ZUSAMMENFASSUNG	77
	SUMMARY	85
	EXPERIMENTELLER TEIL	92
1	Allgemeine Methoden	92
1.1	Verwendete Messgeräte	92
1.2	Chromatographische Methoden	93
1.3	Vorbereitung der Versuche	94
1.4	Präparative Grundoperationen	95
2	Isolierung von Inhaltsstoffen aus <i>Ancistrocladus ealaensis</i> J. LÉONARD	95
2.1	Pflanzenmaterial und Extraktion	95
2.2	Isolierung der Inhaltsstoffe und Vergleich der Extrakte	96
2.3	Ancistroealain A (19)	96
2.4	Ancistroealain B (23)	98
2.5	Eleutherolsäure (24)	101
2.6	Ancistronaphthoesäure A (25)	102
2.7	Ancistronaphthoesäure B (26)	104
2.8	β-Amyrin (27)	105

2.9	3,3'-Di- <i>O</i> -methylellagsäure (28)	106
2.10	Partialsynthese von Ancistrobertsonin C (22).....	107
2.11	Partialsynthese von Ancistronaphthoesäure A (25)	107
2.12	Partialsynthese von Ancistronaphthoesäure B (26)	108
3	Naturstoffe aus tropischen Heilpflanzen.....	108
3.1	Isolierung von Ursolsäure (35) aus <i>Pavetta crassipes</i>	108
3.2	Isolierung von Gardenamid A (36) aus <i>Rothmannia urcelliformis</i>	109
3.3	Partialsynthese von Gardenamid A (36)	111
3.4	Isolierung von 1- <i>epi</i> -Geniposid (37) aus <i>Rothmannia urcelliformis</i>	111
4	Biosynthese in Nepenthaceae	114
4.1	Plumbasid A (38)	114
4.2	Hydrolyse von 38	115
4.3	Rossolisid (39)	116
4.4	Hydrolyse von 39	117
4.5	Plumbagin (7).....	118
4.6	Markierungsexperimente.....	118
5	Naturstoffe aus Mikroorganismen.....	119
5.1	Sulfomycin I (45) aus <i>Streptomyces coerulescens</i> NC 5651	119
5.2	Benzoessäure (46) aus <i>Streptomyces violatus</i> NC 5709.....	120
5.3	<i>p</i> -Dimethylaminobenzoessäure (47) aus <i>Streptomyces</i> JL 324 A	120
5.4	Juliochrom Q ₃₋₃ (48) aus <i>Streptomyces</i> NC 5733	121
5.5	Dehydrorabelomycin (49) aus <i>Streptomyces</i> KC 1085	123
5.6	2-Pyrrolcarbonsäure (50) aus <i>Streptomyces</i> AK 459	124
5.7	Pyrocoll (51) aus <i>Streptomyces</i> AK 459	125
5.8	Synthese von Pyrocoll (51) ausgehend von 50	126
5.9	Strukturaufklärung des Anthrachinones 52.....	126

5.10	Strukturaufklärung des Glucuronides 53	126
5.11	Hydrolyse des Glucuronides 53	129
5.12	Markierungsexperimente.....	130
6	Synthese von Ancistroealain A (19) nach dem Lacton-Konzept.....	130
6.1	(<i>M</i>)-1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-naphthol (71).....	130
6.2	(<i>M</i>)-Triflourmethansulfonsäure-1-(2'-benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-naphthylester (73).....	131
6.3	(<i>P</i>)-1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-naphthalin (72)	132
6.4	Di- <i>O</i> -methylchromotropsäure (75)	133
6.5	Diacetylaceton (78)	134
6.6	2-Acetyl-1,8-dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (79).....	135
6.7	1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (80)	135
6.8	4-Brom-1,8-dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (81)	136
6.9	1,8-Dimethoxy-6-methyl-3-naphthalincarbonsäure (82)	137
6.10	4-Brom-3-hydroxymethylen-1,8-dimethoxy-6-methylnaphthalin (84)	138
6.11	2,5-Dibromhydrochinon (87)	140
6.12	2,5-Dibrombenzochinon (88)	140
6.13	1-Methoxy-1-(trimethylsiloxy)-3-methyl-1,3-butadien (89)	141
6.14	2-Brom-5-hydroxy-7-methyl-1,4-naphthochinon (91)	142
6.15	2-Brom-5-methoxy-7-methyl-1,4-naphthochinon (90).....	145
6.16	2-Brom-1,4,5-trimethoxy-7-methylnaphthalin (93).....	145
6.17	1,4,5-Trimethoxy-7-methyl-2-naphthalincarbonsäure (95)	146
6.18	1-Hydroxy-4,5-dimethoxy-7-methyl-2-naphthalincarbonsäure (94)	148
6.19	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1'-Hydroxy-4',5'-dimethoxy-7'-methylnaphthalin-2'-carbonsäure 2-benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl (107)	149
7	Synthese von Ancistroealain A (19) durch Suzuki-Kupplung	151
7.1	5-Brom-1,8-dimethoxy-3-hydroxymethylenaphthalin (118)	151
7.2	5-Brom 1,8-dimethoxy-3-methylnaphthalin (119).....	151

7.3	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Acetyl-1-(2'-brom-3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (112).....	152
7.4	(3 <i>S</i>)-5-Brom-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (114)	154
7.5	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Acetyl-1-(2'-iod-3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (113)	155
7.6	(3 <i>S</i>)-5-Iod-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (115).....	157
7.7	5-Boronsäure-1,8-dimethoxy-3-methylnaphthalin (120).....	159
7.8	Suzuki-Kupplungen.....	159
8	Beiträge zur Synthese von Ancistrobertsonin A (129).....	162
8.1	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1'-Hydroxy-4',5'-dimethoxy-7'-methylnaphthalin-2'-carbonsäure 2-benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl (133)	162

LITERATUR UND ANMERKUNGEN.....	164
---------------------------------------	------------

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Die Naturstoff-Chemie befaßt sich mit der Isolierung, Strukturaufklärung, Partial- und Totalsynthese, Aufklärung der Biogenese und der biomimetischen Synthese von Naturstoffen. Als Naturstoffe werden Substanzen aus Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen bezeichnet, die überwiegend deren Sekundär-, im weiteren Sinne auch dem Primär-Stoffwechsel entstammen.^[8] Während die Primärstoffe überwiegend ubiquitär in der belebten Natur vorkommen, beschränkt sich das Vorkommen der strukturell sehr vielseitigen Sekundärstoffe zumeist auf bestimmte Organismen.^[9] Über 40 % aller derzeit eingesetzten Medikamente leiten sich von Naturstoffen ab, viele Naturstoffe wurden und werden in der volksmedizinischen Heilkunde eingesetzt.^[10] Pflanzen und Bodenorganismen sind daher aussichtsreiche, bislang noch zu wenig erschlossene Quellen für neue Wirkstoffe im Bereich der Pflanzenschutz- und Pharmaforschung. Obgleich ein dringender Bedarf an neuen Leitstrukturen für die Entwicklung spezifisch wirksamer Agrochemikalien und Arzneimitteln besteht, sind bislang trotz verschiedener großangelegter Screening-Programme die Metabolitprofile von nur *ca.* fünf Prozent der auf über 400000 Arten geschätzten höheren Pflanzen bekannt und hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität erfaßt.^[11,12] Prominente Beispiele von Naturstoffen, die bereits als Therapeutika oder im Pflanzenschutz Anwendung finden, sind z.B. das zur Behandlung von Ovarienkrebs eingesetzte, unter dem Handelsnamen Taxol[®] bekannte Diterpen Paclitaxel (**1**, Abb. 1, Seite 2), das aus der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert wurde,^[13-15] das insektizid wirksame Azadirachtin (**2**) aus dem Neem-Baum (*Azadirachta indica*)^[16] und das schon lange bekannte, schmerzstillende, 1806 erstmals aus *Papaver sonniferum* isolierte Morphin (**3**) sowie seine Derivate.^[17] Bemerkenswert ist, daß bei Untersuchungen zur Wirkungsweise dieser Medikamente bis dahin vollkommen unbekannte Wirkmechanismen gefunden wurden, deren Kenntnis es nun erlaubt, neue potentiell aktive Substanzen zu synthetisieren.^[18,19] Ein besonders eindrucksvolles Beispiel ist die im Jahre 1897 in den Laboratorien der Bayer AG erstmals synthetisierte Acetylsalicylsäure (**4**, Abb. 1).

Dieser unter seinem Handelsnamen Aspirin[®] bekannte Wirkstoff wurde schnell zu einem Standardmittel für die Behandlung von Schmerzen, Fieber und Entzündungen und zählt heute zu den weltweit meistverkauften Medikamenten (850 Mio. Mark Jahresumsatz 1996 bei der Bayer AG mit Aspirin-Produkten).^[20] Der Impuls für die Entdeckung und kommerzielle Entwicklung dieses Wirkstoffes ging im wesentlichen von ethnobotanischen Erfahrungen aus.^[21-23] Die fiebersenkende Wirkung des Rindensaftes von Weiden (lat. *salix*) war bereits dem griechischen Arzt Hippokrates (4. Jh. v. Chr.) bekannt und wurde zu Beginn des 19. Jh.

in Europa wiederentdeckt. 1894 wurde dann mit der industriellen Produktion des eigentlichen Wirkstoffes aus der Weidenrinde, der Salicylsäure, begonnen. Drei Jahre später wurde der Naturstoff durch das besser verträgliche Acetylderivat abgelöst.

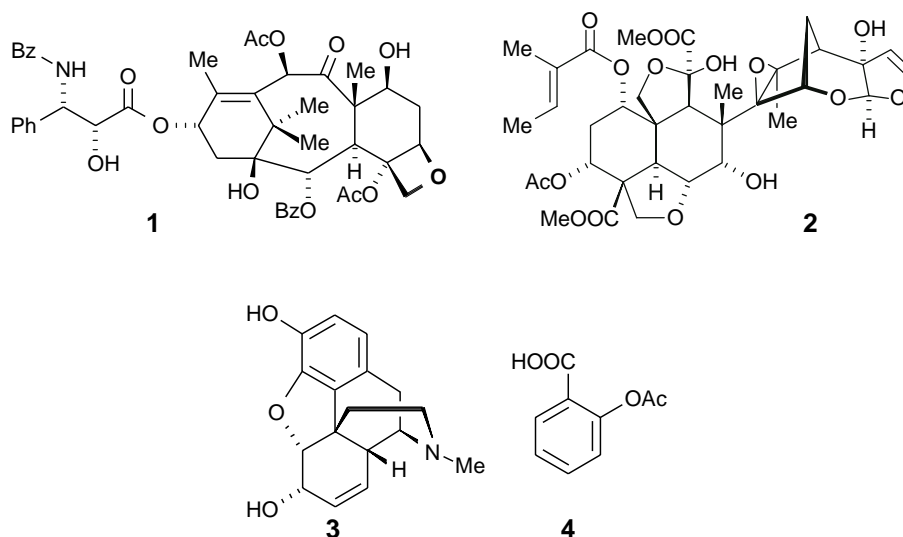


Abb. 1. Auswahl prominenter bioaktiver Naturstoffe und Derivate: Taxol (1), Azdirachtin (2), Morphin (3) und Acetylsalicylsäure (4)

Diese Erfolge ermuntern zur Suche nach neuen Wirkkomponenten durch phytochemische Bearbeitung und biologische Testung bislang kaum oder wenig erforschter biologischer Quellen. Der Einsatz empfindlicher und aussagekräftiger Testverfahren für die Erkennung biologischer Aktivitäten für verschiedene Indikationsbereiche hat dabei ebenso eine entscheidende Bedeutung wie die Anwendung leistungsfähiger chromatographisch-spektroskopischer und computerchemischer Methoden zur raschen Strukturzuordnung der gefundenen Sekundärmetabolite. Im Anschluß an die Isolierung und Strukturaufklärung der Metabolite folgt häufig die Synthese der Verbindungen zur Bereitstellung größerer Mengen und um optional modifizierte bzw. vereinfachte Analoga mit höherer Stabilität und / oder Aktivität darzustellen. Angesichts der unüberschaubaren Fülle von Organismen ist zunächst eine Auswahl notwendig, bei der solche Pflanzen im Vordergrund stehen, die bislang phytochemisch nicht oder nur wenig untersucht sind, deren Verfügbarkeit ohne Schädigung des Habitates gewährleistet ist und deren volksmedizinische Verwendung (Ethnobotanik)^[10] in den Herkunftsländern sich mit den interessierenden Indikationsbereichen deckt.

Ein nicht minder aussichtsreiches Reservoir biologisch aktiver Naturstoffe sind Mikroorganismen, deren Vielfalt bislang kaum abgeschätzt werden kann.^[24,25] So stellt das schon länger bekannte, derzeit intensiv synthetisch bearbeitete, antibiotisch wirksame Vancomycin (5) eine interessante Verbindung auf dem Gebiet der Pharmazeutika mikrobieller Herkunft dar.^[14] Aufsehererregend war kürzlich die Entdeckung, Strukturaufklärung und Totalsynthese der Epothilone wie z.B. Epothilon A (6, Abb. 2), einer neuen Klasse Taxol-

artig wirkender Microtubuli-stabilisierender Naturstoffe aus Myxobakterien.^[26] Insbesondere extremophile Mikroorganismen aus ungewöhnlichen Habitaten, wie z.B. arktischen, tropischen oder Tiefseeböden, bilden eine noch wenig bearbeitete Quelle neuer Verbindungen. Die Anpassung des Metabolitenprofils an die lebensfeindlichen Bedingungen, unter denen diese Organismen existieren, erhöht die Chance neuartige Naturstoffe mit besonderen Eigenschaften zu entdecken.

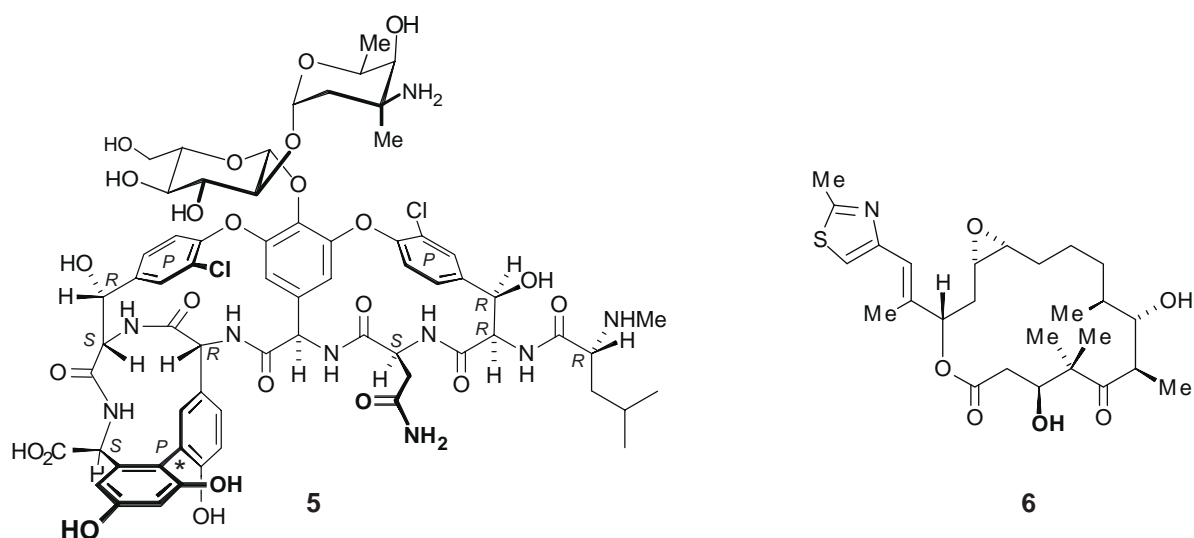


Abb. 2. Naturstoffe mikrobieller Herkunft: Vancomycin (5) und Epothilone A (6)

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden drei Heilpflanzen *Ancistrocladus ealaensis* (Ancistrocladaceae), *Rothmania urcelliformis* (Rubiaceae) und *Pavetta crassipes* (Rubiaceae) ausgewählt. Ziel war neben der Isolierung und Strukturaufklärung der enthaltenen Naturstoffe die Untersuchung deren biologischer Eigenschaften. Die in den Tropen Westafrikas und Südasiens beheimateten Lianen aus der Familie der Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae produzieren die sogenannten Naphthylisochinoline, biosynthetisch recht ungewöhnliche Alkaloide mit Biarylgrundstruktur, die sich durch interessante biologische Aktivitäten auszeichnen. Eine phytochemische Untersuchung der im Kongo-Becken beheimateten Pflanze *Ancistrocladus ealaensis* sollte zu neuen Vertretern dieser Naturstoffklasse führen und erschien daher vielversprechend. Unter den bereits oben beschriebenen Gesichtspunkten wurden drei westafrikanische Pflanzen (*Pavetta crassipes*, *Morinda longiflora* und *Rothmannia urcelliformis*) ausgewählt, von denen nach einer ersten Untersuchung der Rohextrakte (biologische Aktivitäten, Alkaloidgehalt) die beiden vielversprechensten weiter bearbeitet wurden: *Pavetta crassipes*, ein im gesamten tropischen Afrika beheimateter Savannenstrauch wird in der Volksmedizin gegen Malaria und bei Fieber genutzt. Die ebenfalls im gesamten tropischen Afrika vorkommende Art *Rothmannia urcelliformis*

erschien interessant, da verwandte Arten in der Volksmedizin gegen Fieber und als Analgetikum eingesetzt werden.

Daneben wurde das Metabolitenprofil der carnivoren, im Flachland von Neu Guinea beheimateten Kannenpflanze *Nepenthes insignis* (Nepenthaceae) untersucht und Studien zur Biogenese der Metabolite durchgeführt. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf der Etablierung einer neuartigen Verfütterungstechnik.

Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. H.-P. Fiedler (Tübingen) wurden Naturstoffe aus Bodenorganismen isoliert, strukturell aufgeklärt und auf mögliche biologische Aktivitäten hin untersucht. Dabei wurden bevorzugt extremophile (thermophile, acidophile, alkalophile, halophile und psychrophile) Streptomyceten aus Bodenproben ungewöhnlicher Habitats (z.B. aus arktischen Böden und Tiefseesedimenten) bearbeitet.

Für weiterführende *In-Vivo*-Testungen eines besonders bioaktiven, aus *A. ealaensis* isolierten Metaboliten wurden größere Substanzmengen benötigt. Um diese zur Verfügung stellen zu können, mußte ein synthetischer Zugang zu dem Alkaloid erschlossen werden. Für die Synthese der axialchiralen Biaryl-Verbindung bot sich das in unserer Arbeitsgruppe entwickelte ‚Lacton-Konzept‘ an, welches den gezielten Zugang zu einem gewünschten Atropisomer durch stereoselektive Ringöffnung eines Biaryllactones ermöglicht. In diesem Kontext wurde an der methodischen Erweiterung des ‚Lacton-Konzeptes‘ gearbeitet und die Totalsynthese des Naturstoffes etabliert.

2 Isolierung neuer Naturstoffe aus *Ancistrocladus ealaensis*

J. Léonard

2.1 Kenntnisstand

Die monogenerische Familie Ancistrocladaceae enthält nur die Gattung *Ancistrocladus*, die ca. 27 in Afrika^[27] und Asien beheimatete Arten tropischer Lianen umfaßt (siehe Abb. 3).^[28,29] Zu der eng verwandten Familie der Dioncophyllaceae gehören drei monotypische Gattungen mit den Arten *Triphyophyllum peltatum*, *Dioncophyllum thollonii* und *Habropetalum dawei*, die alle in den tropischen Wäldern Westafrikas beheimatet sind.^[30-32] Gensequenzuntersuchungen am matK-Gen der Chloroplasten DNA bewiesen, daß die Arten der Familie der Nepenthaceae und Droseraceae, die ebenfalls zur Subklasse der Caryophyllidae zählen, die nächsten Verwandten sind.^[33,34]

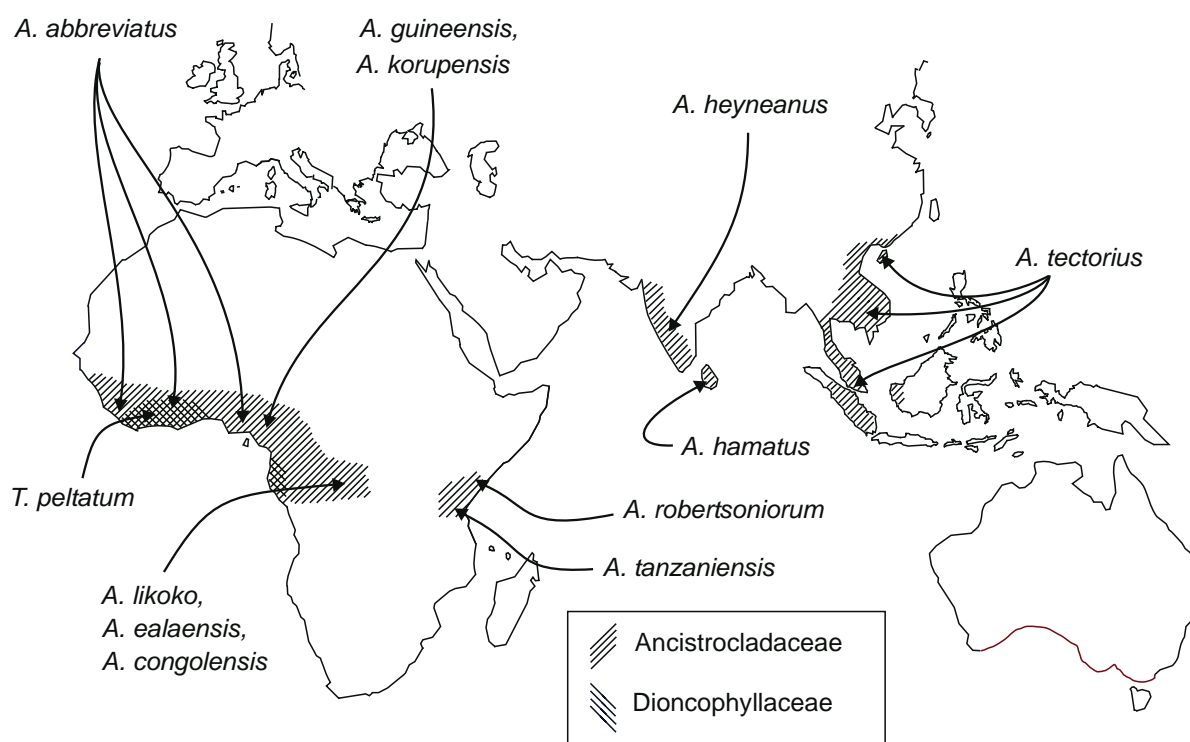


Abb. 3. Verbreitung verschiedener Ancistrocladaceae- und Dioncophyllaceae-Arten

Während die Familien der Nepenthaceae und Droseraceae ausschließlich fleischfressende Pflanzen enthalten, scheint diese Eigenschaft bei den Dioncophyllaceen und Ancistrocladaceen zu fehlen. Ausschließlich von *Triphyophyllum peltatum* ist bekannt, daß sie ‚teilzeitfleischfressend‘ ist. In einer jugendlichen Phase ihres Wachstums bildet sie carnivore Organe.^[35] Charakteristisches Merkmal der Dioncophyllaceen sind die ‚Krallen‘ an den Blattspitzen, die diesen Lianen beim Ranken einen Halt liefern. Die Ancistrocladaceen

hingegen besitzen Hakenäste - bei denen sich die Astfortsätze zu Haken, die alle auf einer Seite des Astes liegen, entwickeln - die namensgebend für diese Pflanzenfamilie waren.^[36]

Chemotaxonomisch sind alle diese Arten charakterisiert durch das Vorkommen diverser Naphthochinone, wie z.B. das Plumbagin (7) und das Droseron (8), die erstmals aus *Plumbago europaea* bzw. *Drosera whittakeri* isoliert wurden.^[37,38] Die Ancistrocladaceen und Dioncophylaceen ragen aus dieser Gruppe durch die ausschließlich von ihnen produzierten Naphthylisochinolin-Alkaloide heraus.^[36,39] Eine Auswahl prominenter Naphthylisochinoline ist in Abb. 4 dargestellt.

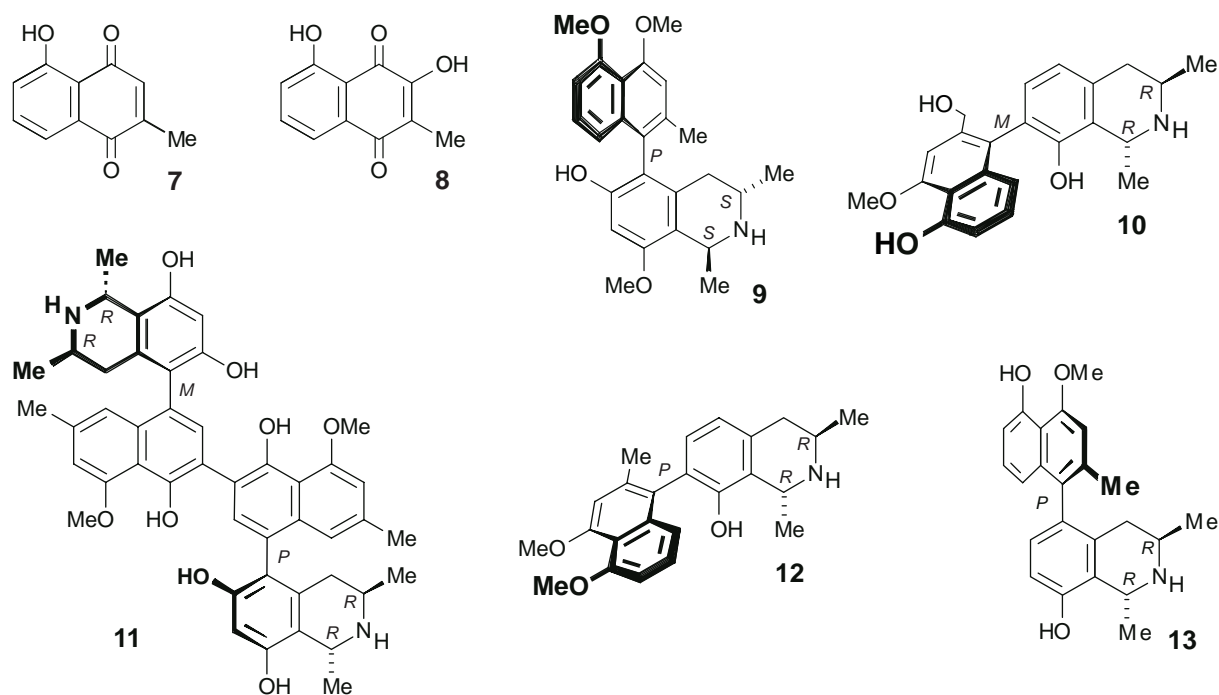


Abb. 4. Plumbagin (7), Droseron (8) und ausgewählte Vertreter der Naphthylisochinolin-Alkaloide: Ancistrocladin (9), Dioncopeltin A (10), Michellamin B (11), Dioncophyllin A (12), Dioncophyllin C (13)

1970 wurde als erster Vertreter dieser Klasse das Ancistrocladin (9) aus *Ancistrocladus heyneanus* isoliert.^[40] Diesem Alkaloid folgten bis heute über einhundert Vertreter, die zu einer breiten strukturellen Vielfalt innerhalb dieser Naturstoffklasse führten.^[36,41-45] Charakteristisches Merkmal dieser Alkaloide ist das Isochinolin- und das Naphthalin-System,^[46] die an verschiedensten Stellen miteinander verknüpft sein können, woraus sich zahlreiche Kupplungstypen ergeben. Die Biarylachse, die Isochinolin- und Naphthalin-Teil verbindet, ist oft rotationsgehindert und stellt dann ein axialchirales Stereoelement dar.^[36] Daneben treten Stereozentren an C-1 und C-3 des Isochinolinbausteines auf. Die Naphthylisochinoline variieren zudem in ihrem O-Methylierungsmuster und dem Dehydrierungsgrad des Isochinolinbausteines. Einzelne Vertreter können in weiteren Positionen oxygeniert sein, wie z.B. das Dioncopeltin A (10),^[47,48] oder als ‚Dimere‘, wie z.B.

das Michellamin B (**11**),^[49,50] auftreten. Das Sauerstoffsstitutionsmuster machte eine Biosynthese aus Acetat-Einheiten plausibel, so daß diese für Alkaloide ungewöhnliche Biogenese bereits früh diskutiert wurde.^[36,51] Mit Hilfe von Verfütterungsexperimenten gelang im folgenden der Nachweis dieses interessanten biosynthetischen Ursprunges.^[52,53]

Während bisher aus asiatischen *Ancistrocladus*-Arten ausschließlich Naphthylisochinolin-Alkaloide isoliert wurden, die (3*S*)-konfiguriert und in 6-Position oxygeniert sind, waren alle aus den Dioncophyllaceen isolierten Naphthylisochinoline (3*R*)-konfiguriert und in 6-Position nicht oxygeniert. Neben diesen *Ancistrocladaceen*- und *Dioncophyllaceen*-Typ Alkaloiden wurden aus afrikanischen *Ancistrocladaceen* auch Hybrid-Typen (3*R*; 6-O) und Inverse Hybrid-Typen (3*S*; 6-H) isoliert. Eine Ausnahme stellt hier die Ostafrikanische Art *A. robertsonorum* dar, die wie ihre asiatischen Verwandten ausschließlich *Ancistrocladaceae*-Alkaloide bildet.^[45] Die Naphthylisochinoline zeichnen sich nicht nur durch ihre faszinierenden Strukturelemente, ihre außergewöhnliche Biosynthese und ihre chemotaxonomische Bedeutung aus, sondern auch durch hervorragende Bioaktivitäten.^[54-58] So hat Dioncophyllin A (**12**) eine starke fraßhemmende Wirkung^[59] auf Larven des Nachtfalters *Spodoptera littoralis*, während **10** und Dioncophyllin C (**13**) (vgl. Abb. 4) eine sehr hohe antiplasmodiale Wirkung *in vitro* und *in vivo* gegenüber den Erregern der gefährlichen *Malaria tropica* zeigen.^[60-63] Nicht zuletzt erregten die anti-HIV-aktiven Michellamine, wie z.B. **11**,^[50] ‚dimere‘ Naphthylisochinolin-Alkaloide aus *Ancistrocladus korupensis* (*Ancistrocladaceae*), besonderes Interesse. Die bisher gefundenen, vielversprechenden Bioaktivitäten lassen es lohnend erscheinen, weitere *Ancistrocladus*-Arten auf ihr Metabolitenprofil hin zu untersuchen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Art *Ancistrocladus ealaensis* J. LEONARD (*Ancistrocladaceae*)^[64] eingehend untersucht. Diese 10-12 m hohe Liane besitzt einen Stammdurchmesser von bis zu 4 cm, die Hakenäste erreichen einen Durchmesser von bis zu 4 mm (siehe Abb. 5). Die lanzettlich geformten Blätter erreichen eine Größe von bis zu 25 x 6 cm. Die goldgelben Blüten sind zwischen 0.8 und 1.2 cm groß. Die fünfflügeligen Samen sind nicht nur für *Ancistrocladus ealaensis*, sondern für alle *Ancistrocladaceen* ein charakteristisches Merkmal. Die Pflanze ist heimisch in der Kongo-Region Zentralafrikas, wo sie unter anderem ‚Bonkofo‘ und ‚Botumba kamba na singa‘ genannt wird. Die erste botanische Beschreibung dieser Art erfolgte nahe der Stadt Eala, im Kongo-Becken.^[64] Von diesem Fundort leitet sich auch der Name *A. ealaensis* ab.

Weiterführende genetische Untersuchungen zeigten, daß die ebenfalls in Zentralafrika beheimateten Arten *A. likoko* und *A. congolensis* sehr eng verwandt sind. Die untersuchte Gensequenz war bei diesen Pflanzen identisch, setzte sich aber deutlich von denen anderer *Ancistrocladaceen* ab (vgl. Abb. 5).^[65]

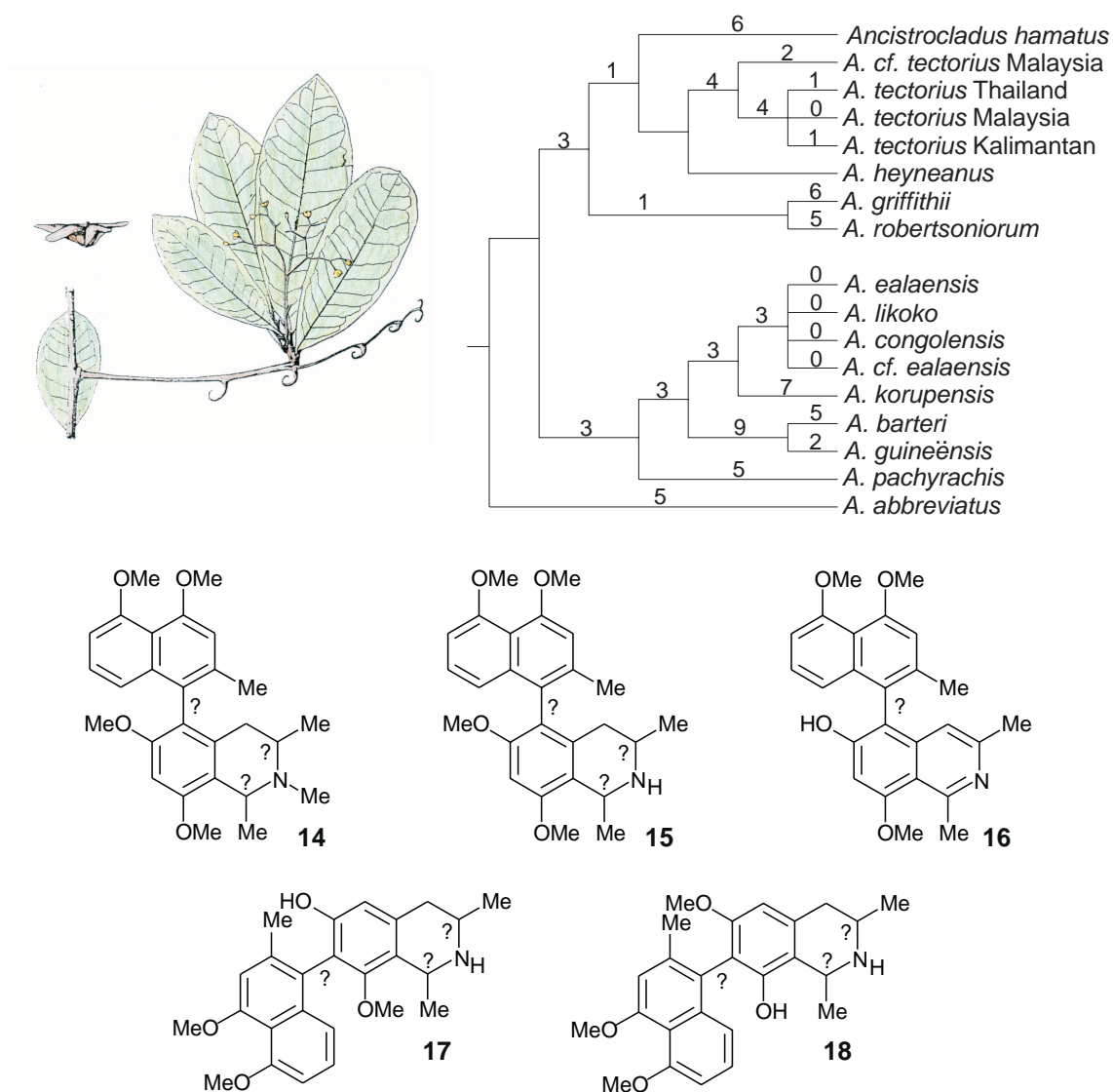


Abb. 5. Samen und Hakenast mit Blütenrispe von *Ancistrocladus ealaensis*,^[64] Stammbaum der Ancistrocladaceen (ermittelt mit Hilfe der ITS-Gensequenz; angegeben ist die Anzahl der Substitutionen),^[65] die von Cavé und Foucher aus *A. ealaensis* isolierten Alkaloide **14-18**

Ancistrocladus ealaensis wurde bereits 1974 von J. P. Foucher^[66] im Arbeitskreis von A. Cavé bearbeitet.^[67-69] Damals gelang die Isolierung von fünf Naphthylisochinolinen: Ancistrocladonin (**14**), Ancistroealasin (**15**), Ancistrocladein (**16**), Ancistrin (**17**) und Ancistin (**18**).^[39] Obwohl von T. R. Govindachari bekannt war, daß die Biarylachse rotationsgehindert sein kann, wurde die Konfiguration dieses chiralen Elementes bei den isolierten Verbindungen nicht ermittelt. Es wurden keine Aussagen zu den chiralen Zentren C-1 und C-3 der Verbindungen **14**, **15**, **17** und **18** getroffen. Die ermittelte Konstitution der Verbindungen **14** und **15** scheint fehlerhaft zu sein, da von T. R. Govindachari berichtet wurde, daß ein Hoffmann-Abbau nicht zu den erwarteten Produkten führte.^[39] Untersuchungen zur Bioaktivität fanden damals nicht statt. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die bisherigen Untersuchung eher unzureichend erscheinen und eine Bearbeitung dieser Pflanze weiterhin ein lohnendes Ziel darstellt.

2.2 Methodische Überlegungen

Bei den meisten der zahlreiche Verfahren zur Isolierung von Sekundärmetaboliten kann man drei Hauptschritte unterscheiden: Die Extraktion mit dem Ziel, alle im Lösungsmittel löslichen Verbindungen von der Matrix abzutrennen, eine grobe Fraktionierung zur Vortrennung des komplexen Gemisches und die abschließende Reinigung der einzelnen Komponenten.^[70,71]

Übliche Methoden zur Extraktion des Pflanzenmaterial sind beispielsweise die Soxhlet-Extraktion, die höchste Ausbeuten liefert, aber auch aufgrund der thermischen Belastung die Gefahr der Artefakt-Bildung steigert, die Extraktion nach Stahl und Glatz^[72] mit verdünnter Schwefelsäure bei Raumtemperatur und die kalte Extraktion mit verschiedensten Lösungsmitteln. Zur Vorfraktionierung des Extraktes eignen sich z.B. die High Speed Counter Current Chromatography (HSCCC) oder die Säulenchromatographie an verschiedenen Adsorbentien. Zur Endreinigung haben sich besonders Methoden wie präparative Dünnschichtchromatographie (PSC) und präparative High Performance Liquid Chromatography (HPLC) bewährt. Um eine optimale Trennung zu erreichen, empfiehlt es sich, eine Kombination komplementärer Trennverfahren zu benutzen, die auf verschiedenen Trennmechanismen beruhen. So wird das chromatographische Verhalten bei der HSCCC durch den Verteilungskoeffizienten zwischen stationärer und mobiler Phase der Substanzen bestimmt, während z.B. bei einer Trennung an Sephadex nach der Molekülgröße separiert wird und bei anderen Säulenmaterialien die Adsorption an der jeweiligen stationären Phase bestimmend wirkt. Um zu verhindern, daß Artefakte gebildet werden, ist es wichtig, möglichst schonende Verfahren auszuwählen. Zusätzlich empfiehlt es sich, nach jedem Trennungsschritt zu kontrollieren, ob die Substanzen / Substanzgemische bereits im Pflanzenmaterial vorhanden waren.

2.3 Isolierung der Verbindungen

Das getrocknete Pflanzenmaterial von *A. ealaensis* wurde nach Rinde, Blatt und Wurzel getrennt gemahlen und im Soxhlet-Extraktor fraktionierend mit Petrolether 40-60 °C, Dichlormethan und Methanol (unter Zusatz von Ammoniak) extrahiert, da diese Methode die besten Ausbeuten an Rohextrakt zeigte und eine erste Fraktionierung nach steigender Polarität der Inhaltstoffe erreicht wurde. Extraktionen (Rühren des Pflanzenmaterials im jeweiligen Lösungsmittel für 1 bzw. 24 h bei RT) mit Methanol / 0.1 N Salzsäure bzw. Dichlormethan zeigten sowohl dünnschichtchromatographisch als auch an einer analytischen HPLC (an RP₁₈-Phase) qualitativ mit den Soxhlet-Extrakten vergleichbare Chromatogramme. Proben der erhaltenen Extrakte wurden dem Pharma- und Pflanzenschutz-Screening Programm der BASF

zur Verfügung gestellt. Dabei fiel der Methanol-Extrakt der Rinde durch seine besonders hohe Aktivität gegen die jedes Jahr großen wirtschaftlichen Schaden verursachenden *Erysiphe*-Stämme (Echter Mehltau) auf. Die erhaltenen Extrakte wurden an desaktiviertem Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol vorfraktioniert und im Anschluß mit Hilfe der präparativen HPLC an RP₁₈-Phase weiter gereinigt.

Der Aufbau einer geeigneten HPLC-Analytik gestaltete sich aufwendig, da bei den untersuchten Trennsystemen (gewählte Säule / Solventsystem / Gradient) die interessante Alkaloid-Fraktion meist nicht oder nur teilweise aufgespalten wurde. Die beste Auftrennung gelang an einer RP₁₈-Phase (μ Bondapak 3.9 x 300 mm) mit einer Eluentenmischung von Acetonitril-Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure) und einem linearen Gradienten 5 % Acetonitril auf 80 % Acetonitril in 50 min. Auch wenn bei diesem Gradienten noch viele Peaks Überlagerungen zeigten, bewährte er sich doch für den Vergleich der Extrakte und die Beurteilung der einzelnen Trennversuche (vgl. Abb. 6). Für präparative Zwecke und für die Beurteilung der Reinheit der isolierten Substanzen mußte jedoch auf andere Gradienten, die an den jeweiligen gerade interessierenden Bereich des Chromatogramms angepaßt waren, ausgewichen werden.

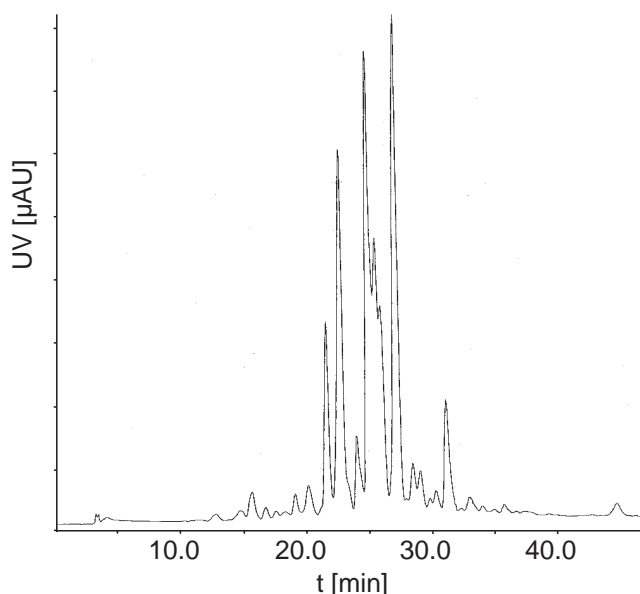


Abb. 6. Chromatogramm des Dichlormethan-Extraktes der Rinde von *A. ealaensis*

2.4 Strukturaufklärung von Ancistrocalain A (19)

Die erste isolierte, relativ lipophile Verbindung zeigte bereits im ¹H-NMR-Spektrum das typische Signalmuster^[73] eines Naphthylisochinolin-Alkaloids. Der Molekülpeak bei $m/z = 419$ im Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektrum (EI-MS) sowie die Massenfeinbestimmung führten zu der Summenformel C₂₆H₂₉NO₄. Die exakte Masse wies zusammen

mit dem ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 7a) auf ein vierfach *O*-methyliertes Naphthylisochinolin hin und lieferte erste Hinweise auf die Position der Biaryl-Achse. Die ‚normale‘, nicht hochfeld-verschobene Lage des Signals der 2'-CH₃-Gruppe (2.31 ppm) sprach gegen eine Biarylachse in 1'- bzw. 3'-Position. In diesen Fällen müßte aufgrund des Ringstromeffektes des anderen aromatischen Ringes eine deutliche Verschiebung zu höherem Feld sichtbar sein. Nur eine der vier Methoxygruppen (Signale bei 3.77, 3.96, 3.98, and 4.05 ppm) zeigte einen Hochfeldshift. Daraus folgte, daß nur diese eine Methoxygruppe der Biarylachse benachbart ist und der bereits weiter oben diskutierte Ringstromeffekt den Shift verursachte. Da im Isochinolinteil bei einer Kupplung in 5-Position eine Methoxygruppe benachbart ist und bei einer Kupplung in 7-Position bereits zwei Methoxygruppen benachbart sind, muß die Biarylachse in der 5-Position des Isochinolines lokalisiert sein. Eine Kupplung in Position 3' oder 6' im Naphthalin-Baustein konnte ausgeschlossen werden, da in diesem Falle das Signal einer weiteren Methoxygruppe hochfeldverschoben sein müßte. Das Kopplungsmuster der aromatischen Protonen (zwei Dubletts und drei Singulets) läßt somit nur noch eine Kupplung in 8'-Position zu.

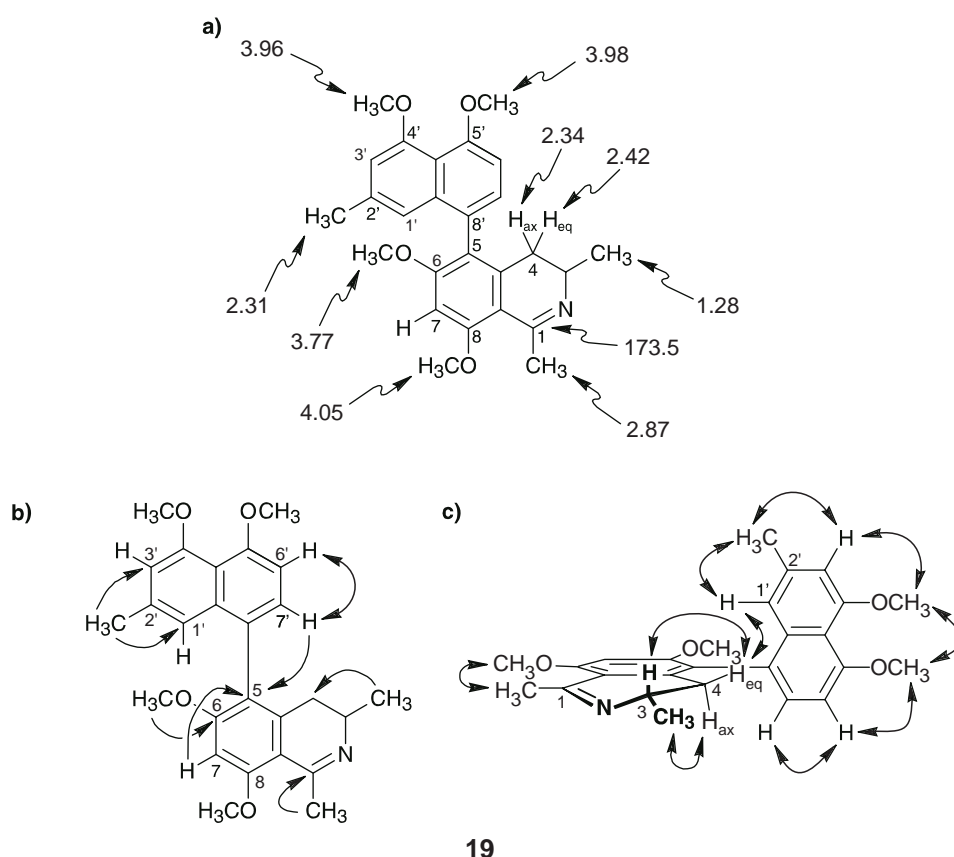


Abb. 7. Ausgewählte chemische Verschiebungen (a), H,H-COSY und HMBC-Korrelationen (b) sowie ROESY-Wechselwirkungen (c) von Ancistrocalin A (19)

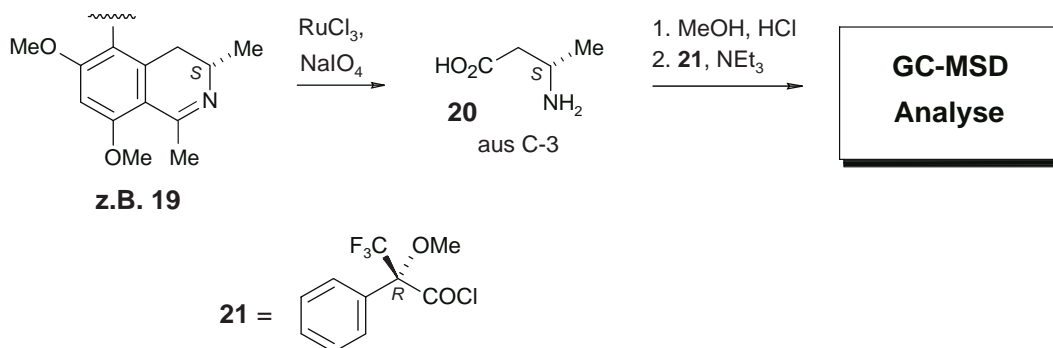
Aus der chemischen Verschiebung der Protonen der 1-CH₃-Gruppe (2.87 ppm) und der Multiplizität dieses Signales (Singulett) sowie der Tieffeldverschiebung von C-1 (173.5 ppm)

im ^{13}C -NMR-Spektrum, dem Fehlen eines Signales im ^1H -NMR für das 1-H, das bei Tetrahydroisochinolin normalerweise bei ungefähr 4 ppm auftritt,^[36] sowie den ‚normalen‘ Signallagen und Multipllett-Mustern des 3-H, 3-CH₃ und H₂-4, wurde darauf geschlossen, daß es sich um ein 3,4-Dihydronaphthylisochinolin handelt.

Die Messung von ROESY- (Abb. 7c), HMBC- (Abb. 7b) und HMQC-Wechselwirkungen erlaubte eine sichere Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale und bestätigte die diskutierten Strukturmerkmale, so belegte z. B. die ROESY-Wechselwirkung zwischen 4-H_{eq} und 1'-H und die HMBC-Korrelation von 7-H und 7'-H zu C-5 die 5,8'-Position der Biarylachse.

Da bisher noch kein vierfach *O*-methyliertes, 5,8'-gekoppeltes Naphthyl-3,4-dihydroisochinolin bekannt war, wurde für den Naturstoff **19** der Name Ancistroealain A vergeben. Zu klären blieben schließlich die relative und die absolute Konfiguration dieser Verbindung.

Die absolute Konfiguration des Stereozentrums an C-3 und des bei anderen Naphthylisochinolin ebenfalls vorhandenen Stereozentrums an C-1 wird üblicherweise durch einen Ruthenium-katalysierten oxidativen Abbau ermittelt, der in unserem Arbeitskreis von T. Geuder^[74] entwickelt und von R. God^[75] modifiziert wurde (Schema 1). Bei diesem Verfahren werden die 1,3-Dimethyltetrahydroisochinoline zu 2-Aminobuttersäure (aus dem ‚C-3-Teil‘ des Isochinolines) und zu Alanin (überwiegend aus dem ‚C-1-Teil‘) abgebaut. Nach Veresterung mit (*R*)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-phenylelessigsäurechlorid (**21**) (Mosher's Säurechlorid) können die erhaltenen Diastereomere mit Hilfe der GC-MS analysiert und mit den entsprechenden Referenzproben verglichen werden. Die Anwendung dieser Methode auf das hier vorliegende 1,2-Dihydroisochinolin **19** führte ausschließlich zur Detektion von (*S*)-2-Aminobuttersäure (**20**) und belegt so die (3*S*)-Konfiguration des Alkaloids.



Schema 1. Oxidativer Abbau von Ancistroealain A (**19**)

Die bereits erwähnte ROESY-Wechselwirkung zwischen 4-H_{eq} und 1'-H (vgl. Abb. 7) erlaubte die Aussage, daß die beiden Protonen auf derselben Seite der Ringebene des

Isochinolins liegen müssen. Aus der bekannten (3*S*)-Konfiguration folgte so eine (*P*)-Konfiguration der Biarylachse. Die sehr gute Übereinstimmung (Abb. 8) des CD-Spektrums von **19** mit dem CD-Spektrum des verwandten, (*P*)-konfigurierten Naphthylisochinolins Ancistrobertsonin C (**22**), das von F. Teltschik aus *A. robertsonorum* isoliert wurde,^[45] bestätigte die oben abgeleitete (*P*)-Konfiguration der Achse.

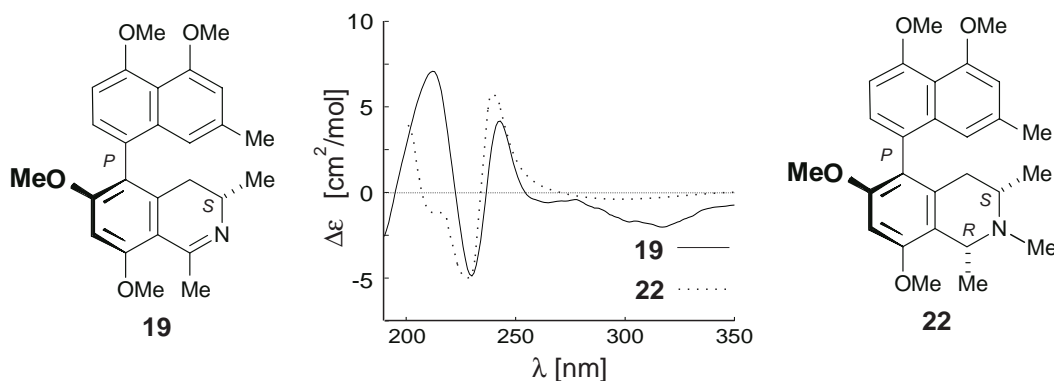


Abb. 8. Vergleich des CD-Spektrums von **19** mit dem von Ancistrobertsonin C (**22**)

Zusammenfassend ließ sich somit die in Abb. 8 angegebene Struktur für das neue, hier erstmals isolierte Naphthylisochinolin Ancistroealain A (**19**) angeben.^[1]

2.5 Strukturaufklärung von Ancistroealain B (**23**)

Die exakte Masse des $[M-CH_3]^+$ -Peaks führte zu der Summenformel $C_{25}H_{29}NO_4$ für die zweite isolierte Verbindung. Erste 1H -NMR-Experimente und die EI-MS-Spektren ($[M]^+$ m/z 407) deuteten auf das Vorliegen eines mit **19** verwandten Naphthylisochinolines mit drei Methoxygruppen (3.63, 3.92, 4.07 ppm, Abb. 9a, Seite 14) und einer Hydroxygruppe hin. Aufgrund der 'normalen' chemischen Verschiebung der 2'-CH₃-Gruppe (2.34 ppm), zusammen mit dem Spin-System der aromatischen Protonen (zwei Dubletts, drei Singulets), blieb für die Biaryl-Achse nur die 6'- oder die 8'-Position in der Naphthalin-Einheit.

Die HMBC-Wechselwirkung (Abb. 9b) zwischen 6'-H und C-5' belegte die 8'-Kupplungsposition. In der Isochinolin-Einheit mußte die Biaryl-Achse in 5-Position sitzen, da das 7-H HMBC-Wechselwirkungen zu C-6 und C-8 zeigte. Die 5,8'-Position der Biarylachse wurde durch die HMBC-Wechselwirkung 7'-H zu C-5 und die ROESY-Korrelation (Abb. 9c) zwischen 6-OCH₃ und 7-H bestätigt. Die freie 5'-OH-Gruppe konnte dank der HMBC-Wechselwirkung zwischen 5'-OH und C-5 lokalisiert werden. Die HMBC-Korrelationen zwischen 6-OCH₃ und C-6, 8-OCH₃ und C-8, sowie 4'-OCH₃ und C-4' belegten diese Schlußfolgerung. Die Zuordnung aller Signale in den 1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektren gelang

dank der HMBC- (Abb. 9b), HMQC- und ROESY-Experimente (Abb. 9c) und war in voller Übereinstimmung mit den bisherigen Erkenntnissen.

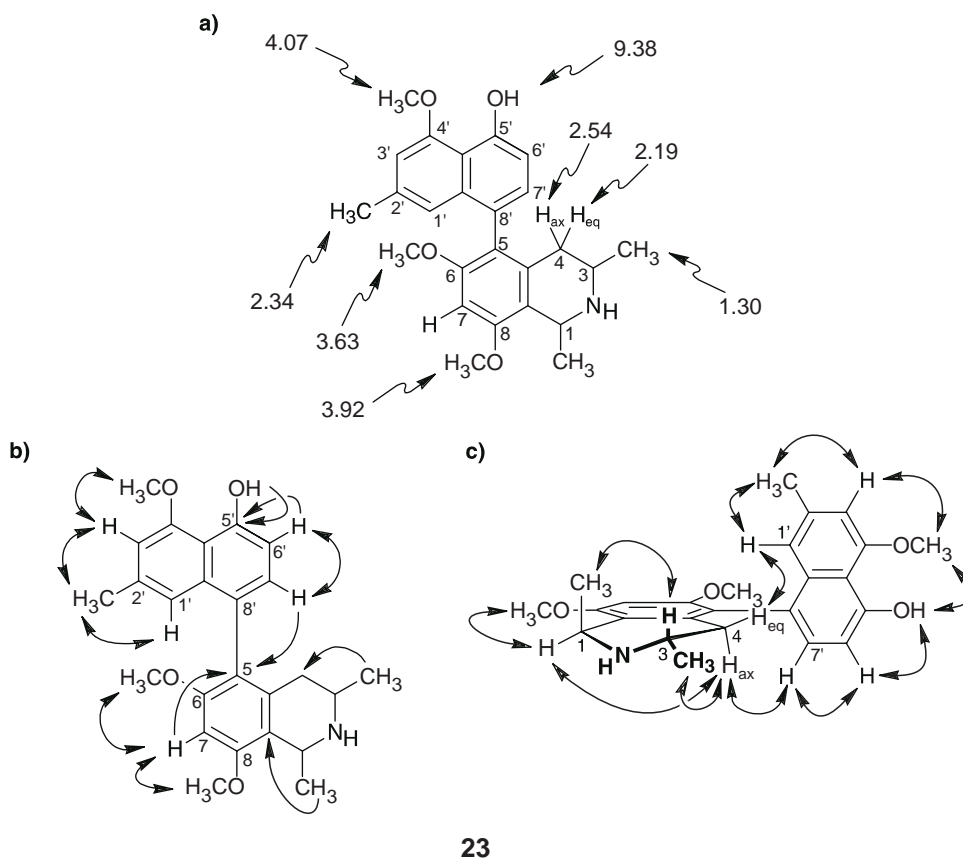


Abb. 9. Ausgewählte chemische Verschiebungen (a), COSY- und HMBC-Korrelationen (b) und ROESY-Wechselwirkungen (c) von Ancistroealain B (**23**)

Die ROESY-Wechselwirkung zwischen 1-CH₃ und 3-H sowie die typischen chemischen Verschiebungen der 1-H- und 3-H-Protonen erlaubten die Aufklärung der relativen *trans*-Konfiguration von C-1 vs C-3. Die Anwendung des bereits bei Verbindung **19** (Kapitel 2.4; Seite 10/11) beschriebenen oxidativen Abbaues erlaubte die Bestimmung der absoluten Konfiguration von C-3. Die beobachtete (*S*)-2-Aminobuttersäure (**20**) bewies die (*S*)-Konfiguration an C-3. Zusammen mit der bereits bekannten *trans*-Konfiguration für C-1 / C-3 folgt daraus, daß C-1 ebenfalls (*S*)-konfiguriert ist. Die (*P*)-Konfiguration der Achse konnte aus den ROESY-Wechselwirkungen zwischen H_{ax}-4 und H-7' sowie H_{eq}-4 und H-1' abgeleitet werden und wurde durch die nahe Verwandtschaft des CD-Spektrums mit dem von **22** belegt. Da die Struktur **23** bisher noch nicht bekannt war, wurde der Name Ancistroealain B vergeben.^[1]

2.6 Strukturaufklärung von Eleutherolsäure (24)

Die nach reversed phase HPLC erhaltenen farblosen Kristalle von Verbindung **24** zeigten in Lösung eine starke blaue Fluoreszenz. Aus der exakten Masse folgte die Summenformel $C_{12}H_{10}O_4$. Im 1H -NMR-Spektrum waren Signale einer Methoxygruppe (4.09 ppm, Abb. 10a), zweier aromatischer Protonen (7.30 und 8.00 ppm) mit einer für *meta*-ständige Protonen typischen Kopplungskonstanten ($J = 1.5$ Hz) und drei anhand des Kopplungsmuster eindeutig benachbarten aromatischen Protonen (7.05, 7.42 und 7.52 ppm) zu sehen.

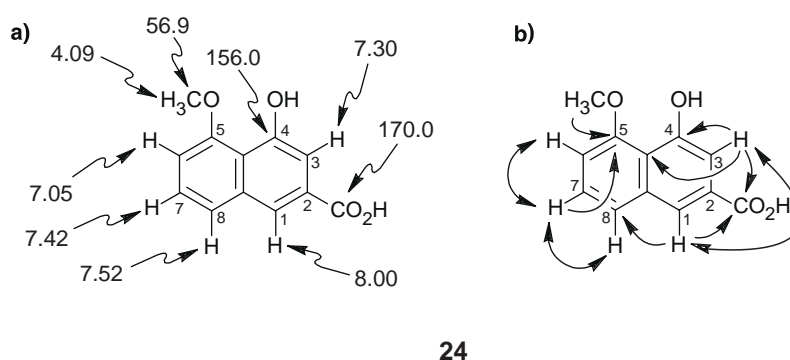


Abb. 10. Ausgewählte chemische Verschiebungen (a), HMBC-Korrelationen und COSY-Wechselwirkungen (b) von Eleutherolsäure (**24**)

Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigte Signale, die einer Methoxygruppe (56.9 ppm), fünf tertiären und fünf quaternären aromatischen Kohlenstoffen zugeordnet werden konnten, sowie ein Signal mit einer für aromatische Carbonsäuren typischen chemischen Verschiebung (170.0 ppm). Zusammen mit der Summenformel konnte aus diesen Erkenntnissen auf das Vorliegen einer Hydroxy- und Methoxy-substituierten Naphthoesäure geschlossen werden.

Die Methoxygruppe konnte aufgrund der HMBC-Wechselwirkung (Abb. 10b) zwischen OCH_3 und C-5 an C-5 lokalisiert werden, dessen Signal aufgrund der Wechselwirkung von 7-H mit C-5 zugeordnet werden konnte. HMBC-Wechselwirkungen zwischen 1-H bzw. 3-H und dem Signal der $COOH$ -Gruppe erlaubten die Lokalisierung der Carbonsäuregruppe in 2-Position. Die 4-Position der Hydroxygruppe konnte aufgrund der typischen chemischen Verschiebung von C-4 im ^{13}C -NMR-Spektrum (156.0 ppm) nachgewiesen werden, das seinerseits durch die HMBC Korrelation zu 3-H lokalisiert wurde. Die HMBC- und HMQC-Experimente erlaubten die Zuordnung aller Signale in den 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren. Zusammengefaßt folgte aus diesen Daten, daß es sich bei Verbindung **24** um 4-Hydroxy-5-methoxy-2-naphthoesäure handelt. Diese Naphthoesäure wurde bereits zuvor unter dem Namen Eleutherolsäure als synthetisches Abbauprodukt des Naturstoffes Eleutherol in der Literatur^[76] beschrieben. Als Naturstoff wurde Eleutherolsäure aber erstmals in dieser Arbeit isoliert.^[1]

2.7 Strukturaufklärung von Ancistronaphthoesäure A (25)

Ausgehend von der dritten Fraktion gelang die Isolierung zweier weiterer Substanzen, die in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren eine nahe Verwandtschaft zu **24** zeigten. Bei der ersten dieser beiden Substanzen waren im ^1H -NMR-Spektrum zwei zu Methoxygruppen gehörende Signale (3.97 und 3.93 ppm, je 3 H, Abb. 11a) zu sehen.

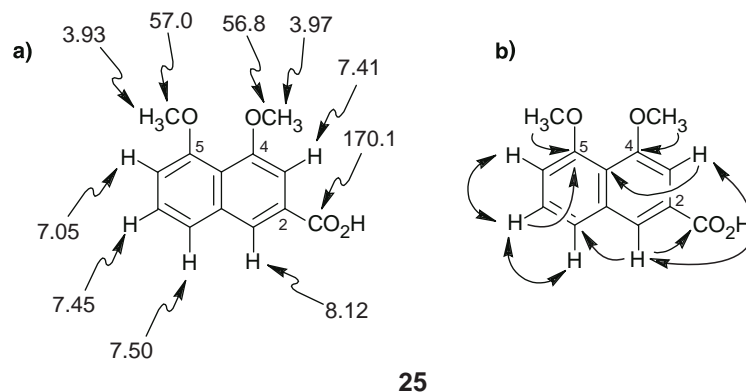


Abb. 11. Ausgewählte chemische Verschiebungen (a), COSY- und HMBC-Wechselwirkungen (b) von Ancistronaphthoesäure A (**25**)

Dies deutete darauf hin, daß Verbindung **25** im Vergleich zu **24** eine zusätzliche Methoxygruppe enthielt. Die aus der exakten Masse ermittelten Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ und zwei zu Methoxygruppen gehörende Signale (57.0 und 56.8 ppm) im ^{13}C -NMR bestätigten diesen Befund. Da die Spektren ansonsten sehr stark denen von **24** ähnelten, lag es nahe, Verbindung **25** als 4,5-Dimethoxy-2-naphthoesäure zu identifizieren. Dieser Strukturvorschlag konnte durch HMQC- und HMBC-Experimente sowie das H,H-COSY-Experiment (Abb. 11b) eindeutig belegt werden, da zum Beispiel die HMBC-Wechselwirkungen der Methoxygruppen zu C-4 und C-5 zu beobachten waren und alle Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum zugeordnet werden konnten. Dieses 4-*O*-Methylanalogon von **24** war bisher nicht als Naturstoff bekannt, wurde allerdings in der Literatur ausgehend von **24** synthetisiert.^[76] Alle physikalischen und spektroskopischen Daten von **25** stimmten mit den publizierten Werten überein. Da die Verbindung hier zum ersten Mal als Naturstoff isoliert wurde, und aufgrund ihrer engen biosynthetischen Verwandtschaft zu den Naphthylisochinolin-Alkaloiden (z. B. zu Ancistroealain A und B) wurde für Verbindung **25** der Name Ancistronaphthoesäure A vergeben.^[1]

2.8 Strukturaufklärung von Ancistronaphthoesäure B (26)

Der dritten aus dieser Säulenfraktion isolierten Verbindung konnte mittels hochauflösender Masse die Summenformel $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ zugeordnet werden. Neben der übereinstimmenden Summenformel waren auch die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie das Massenspektrum den

Spektren der Eleutherolsäure (**24**) sehr ähnlich. Während das Kopplungsmuster im ^1H -NMR-Spektrum identisch war, wiesen die chemischen Verschiebungen der Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR kleine Differenzen im Vergleich zu **24** auf (Abb 12a).

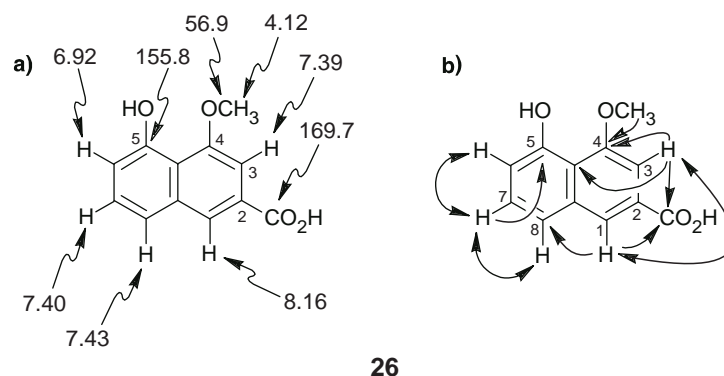


Abb. 12. Ausgewählte chemische Verschiebungen (a), HMBC- und COSY-Korrelationen (b) von Ancistronaphthoesäure B (**26**)

Die HMQC- und HMBC-Experimente zeigten weiterhin eine große Übereinstimmung mit den Spektren der Eleutherolsäure (Abb 12b). Eine Ausnahme stellte die HMBC-Korrelation der Methoxygruppe dar, die mit C-4 wechselwirkte, während bei **24** eine Korrelation zu C-5 beobachtet wurde. Ausgehend von den in Abb. 12 dargestellten Daten gelang so die Zuordnung von Struktur **26** für diese Verbindung. Da diese 5-Hydroxy-4-methoxy-2-naphthoesäure bisher in der Literatur nicht beschrieben war, wurde der Name Ancistronaphthoesäure B vergeben.^[1]

2.9 Strukturaufklärung von β -Amyrin (**27**)

Der aus dem Petrolether-Extrakt der Blätter isolierte Naturstoff zeigte im ^1H -NMR-Spektrum eine komplexe Anhäufung von Signalen zwischen 0.77 und 1.95 ppm mit einem für Sterole typischen Muster. Charakteristisch waren Signale bei 3.20 (1 H, dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz) und 5.16 ppm (1 H, t, $J = 3.6$ Hz). Aus der hochauflösenden Masse des aus dem Elektronenstoß-Massenspektrums ermittelten Moleküliones bei m/z 426 konnte auf die Summenformel $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$ geschlossen werden.

Ein Vergleich des Massenspektrums mit Hilfe der NIST-MASS Datenbank^[77] ergab, daß es sich um β -Amyrin (Abb. 13, nächste Seite) handeln könnte. Da alle spektroskopischen und physikalischen Daten mit denen der Literatur^[78] übereinstimmten, konnte Naturstoff **27** eindeutig als das bekannte, recht ubiquitär vorkommende β -Amyrin identifiziert werden.

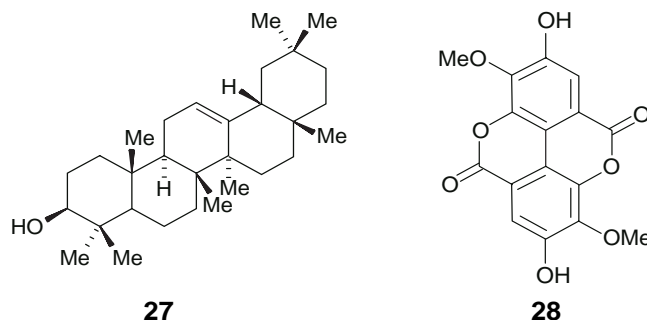


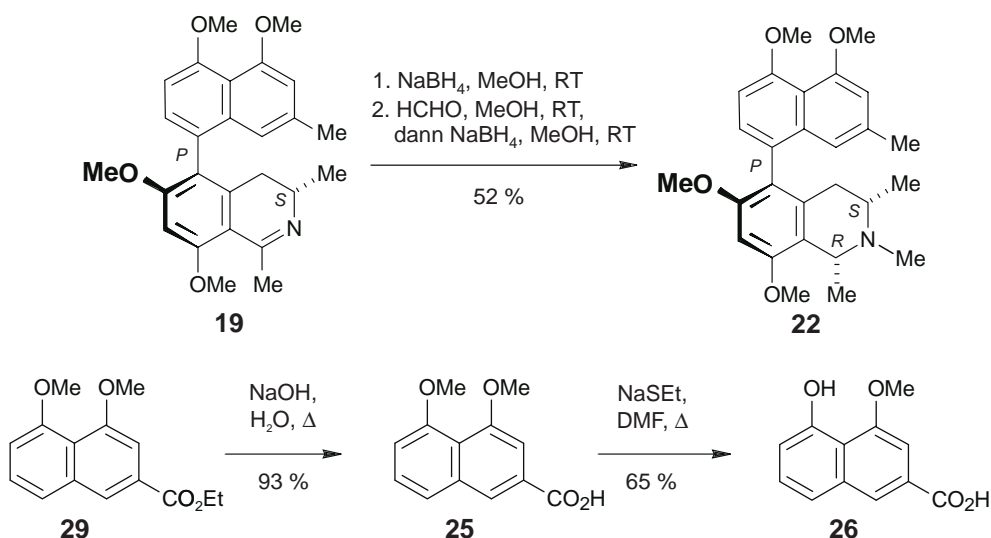
Abb. 13. β -Amyrin (**27**) und 3,3'-Di-*O*-methylellagsäure (**28**), isoliert aus *A. ealaensis*

2.10 Strukturaufklärung von 3,3'-Di-*O*-methylellagsäure (**28**)

Der aus dem Dichlormethan-Extrakt der Blätter erhaltene Naturstoff fiel in Form hellgelber Kristalle an. Aus dem Massenspektrum ($[M]^+$ m/z 330) und der exakten Masse konnte die Summenformel $C_{16}H_{10}O_8$ abgeleitet werden. Demgegenüber wurden im 1H -NMR-Spektrum nur drei Signale, ein Singulett bei 4.04 ppm, das zu 3 H integrierte, typisch für eine Methoxygruppe, und zwei weitere Singuletts (7.27 und 7.57 ppm), die jeweils zu 1H integrierten, beobachtet. Im ^{13}C -NMR-Spektrum waren nur acht Signale zu sehen. Dies führte schnell zu dem Schluß, daß die Verbindung symmetrisch sein mußte. Mit Hilfe von HMQC- und HMBC-Experimenten konnte Verbindung **28** schnell als die ubiquitäre 3,3'-Di-*O*-methylellagsäure (Abb. 13) identifiziert werden. Alle physikalischen und spektroskopischen Daten entsprachen denen aus der Literatur.^[79]

2.11 Partialsynthesen

Als weiterer Beleg der Struktur von Ancistroealain A (**19**) bot sich ausgehend von **19** die Partialsynthese des eng verwandten Alkaloids Ancistrobertsonin C (**22**)^[45] (Schema 2, Seite 19) an. Das Naphthylisochinolin-Alkaloid **22** ist 5,8'-gekuppelt, sowohl vierfach *O*-methyliert als auch *N*-methyliert und besitzt eine (1*R*,3*S*,5*P*)-Konfiguration. Zur *cis*-selektiven Hydrierung des 3,4-Dihydroisochinolins **19** wurde auf eine stereoselektive Hydrierung mit Natriumborhydrid in Methanol zurückgegriffen, die sich bereits bei der Synthese verschiedener Tetrahydro-isochinolone bewährt hatte.^[80] Bei dieser Reaktion (Schema 2) konnte das als Nebenprodukt erwartete *trans*-1,3-Dimethyltetrahydroisochinolin nicht detektiert werden (dr > 95:5). Die anschließende reduktive *N*-Methylierung mit Formaldehyd - Natriumborhydrid ergab **22**. Das Produkt besaß das identische 1H -NMR- und CD-Spektrum wie natürliches **22**. Zusätzlich bestätigten HPLC-Coelutionsexperimente die Identität des erhaltenen synthetischen **22** mit dem Naturstoff.



Schema 2. Partialsynthese von Ancistrobertsonin C (**22**) und Ancistronaphthoesäure B (**26**)

4,5-Dimethoxy-2-naphthoesäueethylester (**29**) war im Arbeitskreis noch als Syntheseintermediat aus früheren Naphthylisochinolin-Synthesen^[81] vorhanden und bildete ein interessantes Edukt, aus dem sehr einfach durch Verseifung mit wäßriger Natronlauge die hier erstmals als Naturstoff isolierte Ancistronaphthoesäure A (**25**) in guter Ausbeute partialsynthetisch erschlossen werden konnte (Schema 2). Die Identität des erhaltenen Produkts konnte durch Coelutionsexperimente mit einer authentischen Probe von **25** belegt werden. Ausgehend von **25** wurde weiterhin Ancistronaphthoesäure B (**26**) partialsynthetisch erschlossen. Es wurde für die Reaktion eine Etherspaltung mit Natriumethanthiolat-Lösung ausgewählt, da bekannt war, daß bei Verbindungen mit zwei *meta*-ständigen Methoxygruppen am Aromaten mit Natriumethanthiolat-Lösung nur eine selektiv *O*-demethyliert wird.^[82] Anstatt ein Gemisch des 4-*O*-demethylierten Produktes **24** und des 5-*O*-demethylierten Produktes **26** wurde mittels HPLC-Coelutionsexperimenten im Produktgemisch unerwarteterweise neben nicht umgesetzten Edukt **25** ausschließlich **26** nachgewiesen.

2.12 Bioaktivitäten

Zur Ermittlung biologischer Aktivitäten kooperierten wir mit einer Reihe von Partnern, darunter die Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. R. Brun (Schweizerisches Tropeninstitut, Basel), der *In-vitro*- und *In-vivo*-Testsysteme auf Aktivität gegen verschiedenste protozoische Parasiten etabliert hat. Viele Naphthylisochinoline sind für ihre hohe Aktivität gegen *Plasmodium falciparum*,^[35,36,63,83] den Erreger der Malaria, die über eine Million Tote pro Jahr fordert,^[84] bekannt. Daher lag es nahe, auch die beiden neuen Naphthylisochinolin-Alkaloide **19** und **23** auf ihre Antimalaria-Aktivität testen zu lassen. **19** und **23** zeigten ebenfalls moderate Aktivitäten gegen *P. falciparum* (vgl. Tab. 1, Seite 20). Interessant ist, daß dabei die Aktivität gegenüber dem Chloroquin-Resistenten Stamm K1 höher ausfiel als die Aktivität

gegen den sensitiven Stamm NF 54. Gegen menschliche Zellen zeigten beide Verbindungen selbst bei der höchsten untersuchten Konzentration (90 µg/ml) keine cytotoxischen Effekte und scheinen damit recht selektiv gegen die erythrozytäre Form des Parasiten zu wirken.

Tab. 1. Bioaktivitäten der Verbindungen **19** und **23**

IC ₅₀ [µg/mL]	19	23
<i>P. falciparum</i> (Stamm: K1)	1.2	0.52
Standard: Chloroquin (0.065)		
<i>P. falciparum</i> (Stamm: NF54)	4.0	0.79
Standard: Chloroquin (0.0044)		
<i>T. cruzi</i>	2.35	17.6
Standard: Benznidazol (0.3)		
<i>T. b. rhodesiense</i>	3.46	2.03
Standard: Melarsoprol (0.0063)		
<i>L. donovani</i>	4.1	10
Standard: Pentostam (49)		
Cytotoxizität L6 (MIC)	>90	90
Cytotoxizität Macroph. (MIC)	>30	>30

Der Militärarzt Wilhelm Boog Leishman war der Entdecker des Erregers der nach ihm benannten Leishmaniose. Diese durch Leishmanien, daß sind intrazelluläre parasitierende Protozoen, verursachte, von Sandmücken übertragene Tropenkrankheit kann in drei Gruppen eingeteilt werden: Die kutane Leishmaniose („Orientbeule“) wird z.B. durch *L. tropica* ausgelöst, dabei bilden sich Knoten im Bereich der Einstichstelle der Sandmücke. Bei der mukokutanen Form, die z.B. von *L. mexicana* und *L. braziliensis* verursacht wird, kommt es zu papuloulzerösen Läsionen im Gesicht, primär ähnlich der kutanen Form, jedoch mit Geschwürbildung unter Zerstörung der Haut, des Knorpels und der Schleimhaut. Ohne Therapie sterben die Erkrankten an Zweitinfektionen oder an Verhungern / Ersticken nach Zerstörung des Atem- bzw. Verdauungstraktes. Die von *L. donovani* verursachte viscerale Leishmaniose („Kala Azar“) ist eine subakut bis chronisch verlaufende Allgemeininfektion, bei der besonders Leber, Milz und Knochenmark angegriffen werden. Die Krankheit verläuft ohne Therapie in 90 % der Fälle tödlich. Zur klassischen Therapie wird hauptsächlich Pentostam, ein Natrium-Antimon-(V)-Stiboglucoconat, eingesetzt, das jedoch schwere Nebenwirkungen verursacht. Über 10 bis 30 Tage werden jeden Tag 10-20 mg pro kg Körpergewicht injiziert. Trotz Behandlung verläuft die Erkrankung noch in bis zu 20 % der Fälle tödlich. Die Erreger dieser Tropenkrankheit, an der momentan mehr als 12 Millionen Menschen erkrankt sind,^[85] ist eng mit *Trypanosoma cruzi*, dem Verursacher der Chagas Krankheit, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, dem Krankheitserreger der Afrikanischen

Schlafkrankheit, und *P. falciparum* verwandt, bei denen es sich ebenfalls um protozoische Parasiten handelt. Ausgehend von den bekannten hohen Aktivitäten der Naphthylisochinolin-Alkaloide gegen *P. falciparum* lag es nahe, die Verbindungen **19** und **23** auch auf ihre Wirkung gegen die anderen Parasiten testen zu lassen. Das Alkaloid **19** zeigte eine gute Aktivität gegen *T. cruzi* (Tab. 1) aber nur geringe Aktivität gegen *T. b. rhodesiensis*. Verbindung **23** wies nur geringe Aktivität gegenüber den beiden Erregern auf.

Ancistrocalin A (**19**) besaß *in vitro* eine zehnfach höhere Aktivität gegen *L. donovani* als der Standard Pentostam, ohne jedoch Hinweise auf cytotoxische Eigenschaften zu geben, und stellt somit den bislang aktivsten Vertreter der Klasse der Naphthylisochinoline dar. Dieses Ergebnis weckte das Interesse an den Naphthylisochinolin- als neue Leitstruktur zur Bekämpfung dieser Parasiten. Die Nachisolierung von **19** für *In-vivo*-Testungen erwiesen sich als langwierig, da **19** nur in geringen Mengen im Extrakt vorhanden war und andere Inhaltstoffe sehr ähnliche chromatographische Eigenschaften besaßen, so daß in einem präoperativen HPLC-Lauf nur kleinste Mengen isoliert werden konnten. Innerhalb von drei Monaten wurden 27.8 mg isoliert und der Arbeitsgruppe von Prof. S. Croft (Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London) zur Verfügung gestellt, der die *In-vivo*-Testung am BALB/c Maus-Modell mit 50 mg/kg x 5 i. p. durchführte. Dabei wurde keine Inhibierung der Leberform des Parasiten beobachtet. Dieser möglicherweise applikationsbedingte Befund führte zu dem Wunsch nach mehr Substanz für weiterführende Testungen. Da die benötigten Substanzmengen isolativ nicht in einem erträglichen Zeitrahmen zugänglich waren, wurde mit der Planung einer Totalsynthese von **19** begonnen (vgl. Kapitel 6, Seite 54).

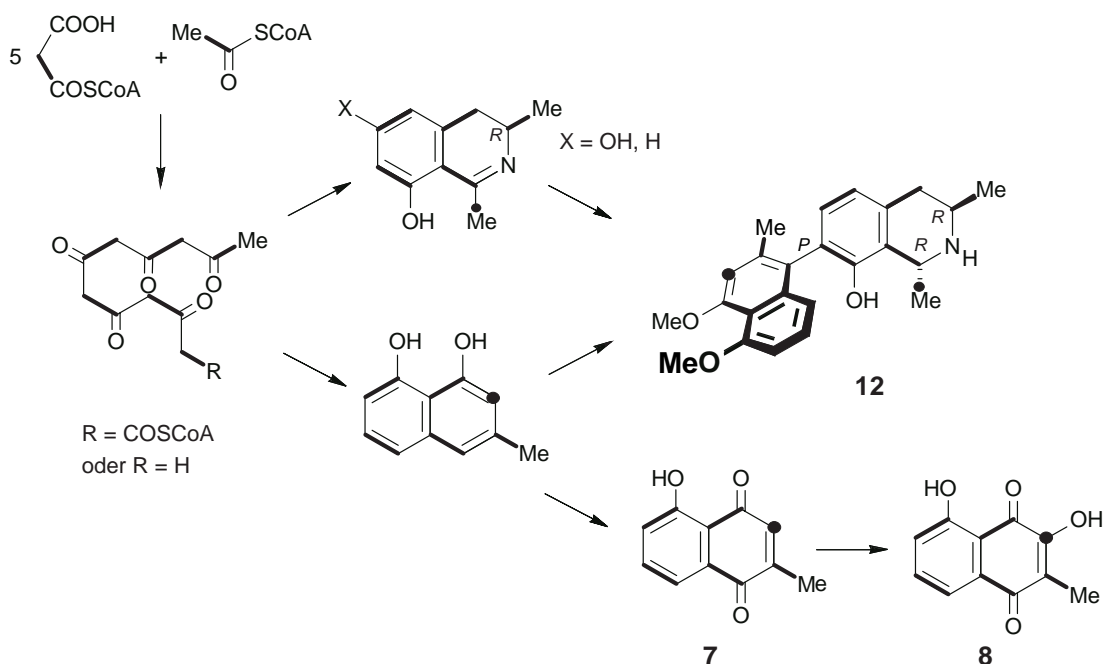
Ausgehend von der beobachteten hohen antileishmanialen Aktivität von **19** wurde untersucht, ob aus den Aktivitätsdaten der bisher getesteten Naphthylisochinoline (Datenbasis: 40 Naphthylisochinoline bzw. Analoga) Struktur-Wirkungs-Beziehungen abgeleitet werden können. Dazu wurden jeweils Reihen gesucht, die sich nur in einem Strukturelement unterscheiden. Es zeigte sich, daß der C-1, N, C-3 Bereich des Isochinolin-Teiles einen großen Einfluß auf die Aktivität hat: 3,4-Dihydro-(3*S*)-isochinoline besitzen die höchste Aktivität, während (1*S*,3*S*)- schlechter und (1*R*,3*S*)-konfigurierte Tetrahydroisochinoline am schlechtesten abschneiden. Als Beispiel sei hier die Reihe Ancistrocladin (IC₅₀ = 12.1 µg/ml), *trans*-1,2-Dihydroancistrocladin (14.4 µg/ml) und *cis*-1,2-Dihydroancistrocladin (>30 µg/ml) angeführt. Eine Methylgruppe und im geringeren Maße eine Benzylgruppe am Stickstoff senken die Aktivität wie z.B. bei Ancistrocladin (13.7 µg/ml) und *N*-Methylancistrocladin (>30 µg/ml). Das Beispiel Korupensamin A (> 10 µg/ml) und Ancistrobertsonin B (>30 µg/ml) zeigt, daß der *O*-Methylierungsgrad möglichst hoch sein

sollte. Die verschiedenen Kupplungstypen sind annähernd gleich über den gesamten ‚Aktivitätsraum‘ verteilt, so daß sich hier keine Aussage treffen läßt.

Das im Rahmen der Synthese von **19** synthetisierte **115** (vgl. Schema 17, Seite 66) zeigte erwartungsgemäß, nach den oben abgeleiteten Struktur-Wirkungs-Beziehungen, hohe Aktivitäten ($IC_{50} = 2.2 \mu\text{g/ml}$), war jedoch auch cytotoxisch ($IC_{50} = 17 \mu\text{g/ml}$).

2.13 Chemotaxonomische Einordnung der isolierten Naturstoffe

Während es sich bei dem Sterol β -Amyrin (**27**) und dem Gallussäuredimer 3,3'-Di-O-methylellagsäure (**28**) um ubiquitäre Verbindungen handelt, die bereits aus zahlreichen Pflanzen isoliert wurden, gestatten die hier erstmals beschriebenen Naphthoesäuren **25** und **26** und das erstmals als Naturstoff isolierte **24** interessante chemotaxonomische Einblicke. Während der acetogenine Ursprung der Naphthylisochinoline am Beispiel von Dioncophyllin A (**12**)^[52] durch Verfütterungen mit ^{13}C -markiertem Acetat bewiesen werden konnte (vgl. Schema 3), gelang es bisher nicht, die postulierten Naphthalin-Bausteine zu isolieren. Die Naphthoesäuren **24** bis **26** sind die engsten Verwandten dieser Zwischenstufen, da bisher nur einige Naphthochinone wie z.B. **7** und **8** aus Ancistrocladaceen bekannt waren.



Schema 3. Biogenese der Naphthylisochinoline

In den bereits in Kapitel 2.1 genannten früheren Arbeiten an *A. ealaensis* wurden fünf 5,1'- und 7,1'-gekuppelte Naphthylisochinoline (**14-18**; vgl. Abb. 5; Seite 8) isoliert, ohne jedoch die Stereochemie der Verbindungen zu untersuchen. Die im Rahmen dieser Arbeit isolierten

Alkaloide **19** und **23** stimmten weder in der Kupplungsposition noch im *O*-Methylierungsmuster mit den oben genannten Naphthylisochinolin-Alkaloiden überein.

Die Naphthylisochinoline **19** und **23** repräsentieren reine 'Ancistrocladaceae-Typ'-Alkaloide, mit *S*-Konfiguration an C-3 und einer Sauerstoff-Funktion an C-6. In Bezug auf diese chemotaxonomischen Eigenschaften ähnelt *A. ealaensis* den asiatischen *Ancistrocladus*-Spezies^[36,39,44,86] und der ostafrikanischen Art *A. robertsoniorum*,^[45,87] die ausschließlich diesen Typ von Naphthylisochinolin-Alkaloiden produzieren, während die westafrikanischen Arten hauptsächlich 'Dioncophyllaceae-Typ'-Alkaloide (mit *R*-Konfiguration an C-3 und fehlender Sauerstoff-Funktion an C-6) und gemischte Typen bilden.^[36,88-91]

Zu einem späteren Zeitpunkt gelang W. Saeb^[92] die Isolation von Ancistroealain A [(*P*)-**19**] aus der nahe verwandten Art *A. likoko*, während J. Faber^[93] das Atropisomer (*M*)-**19** (Ancistrotanzanin B) in *A. tanzaniensis* nachweisen konnte.

3 Naturstoffe aus tropischen Heilpflanzen

3.1 Auswahl der Pflanzen

Aufbauend auf die in der Einleitung (Kapitel 1) genannten Kriterien wurden für eine weitere Bearbeitung zwei Rubiaceen, *Pavetta crassipes* und *Rothmannia urcelliformis*, ausgewählt. Die Familie der Rubiaceae enthält über 500 Gattungen mit insgesamt über 7000 Arten.^[94] Die Arten dieser Familie sind weltweit, mit einer Bevorzugung der Tropen, verbreitet. Es handelt sich um Bäume, Sträucher und Kräuter mit gegenständigen, wirteligen, ungeteilten und ganzrandigen Blättern. Bekannte Vertreter sind beispielsweise die Chinin (**30**, Abb. 14) produzierenden *Chinchona*-Arten und der Kaffeestrauch, mit seinem prominenten Sekundärmetaboliten Coffein (**31**).

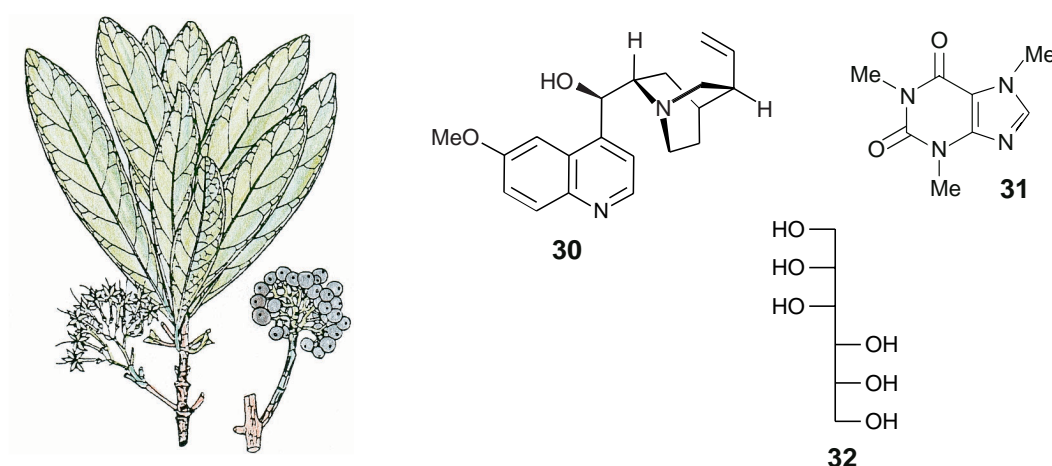


Abb. 14. Blätter und Früchte von *P. crassipes*.^[95] Das aus *P. crassipes* in früheren Arbeiten^[108] isolierte D-Mannitol (**32**) und die aus anderen Rubiaceen isolierten, prominenten Vertreter Chinin (**30**) und Coffein (**31**)

Pavetta crassipes K. SCHUMANN (Rubiaceae) (Abb. 14), ein wenige Meter hoher Savannenstrauch, ist auch unter den Synonymen *Pavetta barteri* und *Pavetta utilis* bekannt.^[95]

Der im gesamten tropischen Afrika beheimatete Strauch besitzt eine korkige, helle Rinde, lineare, bis zu 25 x 5 cm große Blätter. Die endständigen, vielblütigen Rispen sind weiß bis grünlich.^[96] Die schwarzen Steinfrüchte erreichen im Durchmesser bis zu 1 cm und enthalten zwei weiße Samen. Die von den Einheimischen Burkade (Senegal), Gadu (Nigeria), Ad Imin (Uganda) oder Mikumu (Tansania) genannte Pflanze wird in der Volksmedizin gegen Malaria, Würmer und bei Erkältungen und Fieber eingesetzt.^[97-101] Für andere Vertreter der Gattung *Pavetta* wurden unter anderem schistosomizide Aktivitäten^[102,103] und eine positive Wirkung bei bestimmten Leberschäden dokumentiert.^[104] Während verwandte Arten bereits ausgiebig untersucht wurden,^[105-107] gelang in früheren Arbeiten an *P. crassipes* nur die

Isolierung von D-Mannitol (**32**, Abb. 14) aus dem Methanol-Extrakt der Wurzelrinde.^[108] Da die oben beschriebenen Anwendungen in der Volksmedizin interessante, neue, bioaktive Naturstoffe erwarten ließen, wurde diese Pflanze für eine weitere Bearbeitung ausgewählt.

Rothmannia urcelliformis (HIERN) BULLOCK (Rubiaceae) (Abb. 15) ist ebenfalls ein Strauch oder ein kleiner Baum mit ausladender Krone.^[95] Die trompetenförmigen Blüten sind außen weiß und innen purpur gefleckt. Die paarig angeordneten, behaarten Blätter sind elliptisch. Sie erreichen eine Größe von bis zu 18 x 10 cm. Die Pflanze bildet grüne, rundliche Beeren, die bis zu 7 cm groß werden. Die schwarzen Samen erreichen eine Größe von 8 x 6 mm. Dieser Strauch ist ebenfalls im gesamten tropischen Afrika verbreitet. In Ghana ist er unter dem Namen Obohwe bekannt, während er in Nigeria Uli Obwe genannt wird. Das Pulver der getrockneten Früchte wird als Pfeilgift eingesetzt, verwandte Arten werden in der Volksmedizin gegen Fieber, Durchfall und als Analgetikum genutzt.^[109] Extrakte von *R. urcelliformis* zeigten molluskizide Aktivität.^[110]

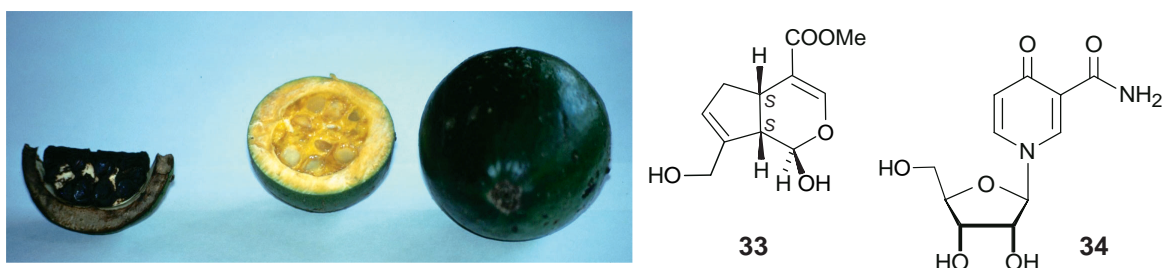


Abb. 15. Früchte von *R. urcelliformis* sowie die Strukturen von Genipin (**33**) und 4-Oxonicotinamid (**34**)

Phytochemisch wurden bisher erst drei *Rothmannia*-Arten untersucht. So wurden aus der südafrikanischen Art *R. globosa* verschiedenste Iridoide, z.B. das weitverbreitete Genipin (**33**, Abb. 15), isoliert,^[111] während aus *R. longiflora* das 4-Oxonicotinamid (**34**) isoliert wurde, aber keine Iridoide nachweisbar waren.^[112] Aus *R. hispida* wurden im Gegensatz dazu nur ein bis heute nicht vollständig charakterisierter Farbstoff isoliert.^[113] Die beobachtete Diversität der Inhaltsstoffe könnte aus chemotaxonomischer Sicht darauf hindeuten, daß die Zuordnung der Arten zu der Gattung *Rothmannia* noch einmal überarbeitet werden muß. Diese chemotaxonomische Fragestellung ließ neben den oben beschriebenen Bioaktivitäten *R. urcelliformis* für eine Untersuchung des Metaboliten-Spektrums interessant erscheinen.

3.2 Isolierung von Ursolsäure (**35**) aus *Pavetta crassipes*

Ein CH₂Cl₂-Extrakt der Blätter von *Pavetta crassipes*^[108] wurde an Kieselgel fraktioniert. Aus der zweiten Fraktion wurden nach Umkristallisation in Methanol **35** in Form farbloser Kristalle erhalten. Erste ¹H-NMR-Experimente zeigten einen für ein Phytosterol typischen

Signalsatz. Neben einer komplexen Anhäufung von Signalen im Bereich von 0.6 bis 2.1 ppm waren noch ein Dublett von Dubletts bei 3.00 ppm und ein Triplet bei 5.13 ppm sichtbar. Aus der hochauflösenden Masse des Moleküles bei m/z 456 folgte die Summenformel $C_{30}H_{48}O_3$. Mit Hilfe des Fragment-Signalmusters im EI-MS konnte die Substanz eindeutig als Ursolsäure (**35**) (Abb. 16) identifiziert werden.^[77] Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur überein.^[114-116]

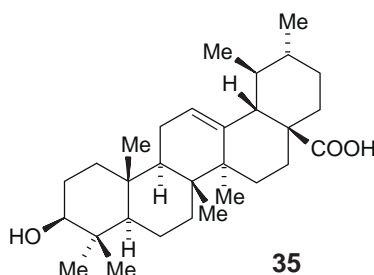


Abb. 16. Struktur von Ursolsäure (**35**)

3.3 Isolierung von Gardenamid A (**36**) aus *Rothmannia urcelliformis*

Pflanzenmaterial von *R. urcelliformis* wurde von S. Duri im März 1997 in der Nähe von Harare (Zimbabwe) gesammelt. Nach Fraktionierung des CH_2Cl_2 -Extraktes der Früchte und Aufreinigung an einer RP_{18} -MPLC-Phase wurden 7.0 mg eines amorphen Feststoffes erhalten. Erste 1H -NMR-Experimente wiesen zusammen mit der Summenformel $C_{11}H_{13}NO_4$, die aus einer Feinmassenbestimmung des Molekülpeaks ermittelt wurde, auf ein Iridoid-Alkaloid hin. Das tieffeldverschobene olefinische Proton an C-3 (7.19 ppm, Abb. 17a, Seite 25) zeigte HMBC-Wechselwirkungen (Abb. 17b) zu C-4 (111.2 ppm) und zu einem ^{13}C -NMR-Signal mit einer für einen Carboxy-Kohlenstoff typischen chemischen Verschiebung (168.9 ppm), das wiederum mit einem für eine Methylestergruppe typischen Signal korrelierte (3.73 ppm, Singulett, 3 H).

Die HMBC-Wechselwirkung zwischen 3-H und C-1 (172.8 ppm) erlaubten, zusammen mit der Korrelation zwischen C-1 und einem Signal bei 3.59 ppm, die Zuordnung dieses Signales zu 9-H. Das 5-H (3.52 ppm) wurde durch seine HMBC-Wechselwirkung zu C-3, C-4, und C-9 identifiziert. Das Spin-System-Muster von 5-H und den diastereotopen Protonen an C-6 (2.16 and 2.86 ppm) erlaubte die Zuordnung von 6- H_2 und 7-H (5.84 ppm), was durch die bereits oben erwähnten HMBC- und weiterführende H,H -COSY-Experimente bestätigt wurde. Die CH_2OH -Gruppe wurde aufgrund der HMBC-Wechselwirkungen der beiden beinahe isochronen, CH_2 -Protonen der Hydroxymethylgruppe (4.36 and 4.38 ppm) und von 7-H und 9-H mit C-8 (143.7 ppm) an C-8 lokalisiert. Die im ROESY-Experiment (Abb. 17c) beobachteten Wechselwirkungen zwischen 5-H und 9-H bewiesen eindeutig die *cis*-Konfiguration der resultierenden Struktur **36**.

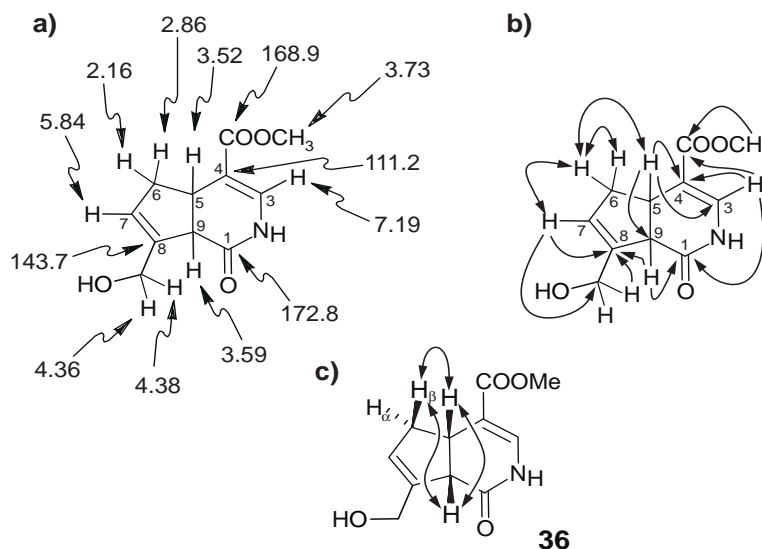


Abb. 17. Ausgewählte chemische Verschiebungen (a), COSY- und HMBC-Korrelationen (b) und ROESY-Wechselwirkungen (c) von Gardenamid A (**36**)

Eine Verbindung mit derselben Konstitution und demselben spezifischen Drehwert war bereits aus *Gardenia jasminoides* isoliert und Gardenamid A genannt worden.^[117] Die absolute Konfiguration wurde nicht untersucht, sondern einfach als (5*S*,9*S*) postuliert. Auch wenn diese räumliche Anordnung bei den Iridoiden häufig auftritt,^[118] gibt es viele Beispiele mit anderer relativer und absoluter Konfiguration.^[119] Nur in einigen Fällen wurde die absolute Konfiguration, z.B. durch Vergleich der CD-Spektren mit anderen Substanzen oder durch eine Röntgenstrukturanalyse, aufgeklärt.^[120-123]

Von J. Kraus^[124] wurde, erstmalig für ein Iridoid-Alkaloid, daß CD-Spektrum quantenchemisch^[125-127] berechnet und mit dem experimentellen Spektrum verglichen (Abb. 18), um die absolute Konfiguration von **36** aufzuklären.

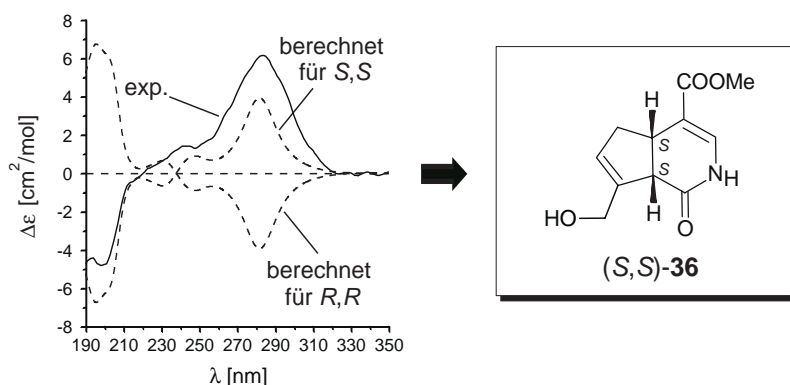


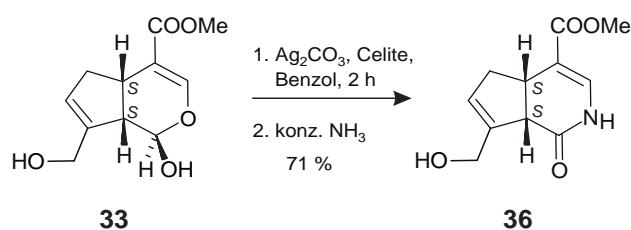
Abb. 18. Vergleich des experimentell erhaltenen CD-Spektrums von Gardenamid A (**36**) mit dem berechneten CD-Spektrum

Die Berechnungen beruhen auf folgendem Prinzip: Nach Bestimmung der möglichen Energieminimum-Konformationen (hier 10 Konformere, die in einem Energie-Bereich von

2.20 kcal/mol lagen) wurde für jedes dieser Konformere ein CD-Spektrum *ab initio* berechnet, und die erhaltenen CD-Spektren wurden Boltzmann-gewichtet addiert. Das erhaltene CD-Spektrum wurde noch ‚UV-korrigiert‘.^[125] Der Vergleich des berechneten CD-Spektrums mit dem experimentellen CD-Spektrum bewies eindeutig die 5*S*,9*S*-Konfiguration (Abb. 18).^[2]

3.4 Partialsynthese von Gardenamid A (36)

Ausgehend von dem in einigen Fällen gut untersuchten Stickstoffeinbau in Iridoide (z.B. über Aminosäuren), der zu der Klasse der Iridoid-Alkaloide führt,^[8,128,129] wurde eine - möglicherweise biomimetische - Partialsynthese von **36** (Schema 4) ausgehend von Genipin (**33**) durchgeführt. Hiermit gelang ein zusätzlicher Beweis der Konstitution und vor allem der absoluten Konfiguration von Gardenamid A.



Schema 4. Partialsynthese von Gardenamid A (**36**) ausgehend von Genipin (**33**)

Die absolute Konfiguration von **33** wurde in früheren Arbeiten bei der Partialsynthese des verwandten Naturstoffes Udoteatrial-Hydrat bewiesen.^[130] Das Iridoid **33**, das aus vielen Pflanzen bekannt ist,^[8,111,131,132] war aus vorangegangenen Isolierarbeiten von M. Ochse an *Pavetta lanceolata*^[133] im Arbeitskreis vorhanden. Die Semiactal-Funktion von **33** wurde mit Silbercarbonat oxidiert. Die Bedingungen orientierten sich hierbei an der Oxidation von Nepetalactol.^[134] Nach Zugabe von Ammoniak konnte direkt das Produkt **36** erhalten werden, das in allen physikalischen und spektroskopischen Daten mit isoliertem **36** übereinstimmte und somit erneut die Konstitution und absolute Konfiguration von Gardenamid A bestätigte.^[2]

3.5 Isolierung von 1-*epi*-Geniposid (**37**) aus *Rothmannia urcelliformis*

Aus dem Methanol-Extrakt der Früchte von *R. urcelliformis* gelang nach Fraktionierung an Kieselgel und Reinigung auf einer RP₁₈-MPLC-Phase die Isolierung von **37**. Die aus dem hochauflösenden Massenspektrum unter CI-Bedingungen abgeleitete Summenformel C₁₇H₂₄O₁₁ für das [M+H]⁺-Signal gab zusammen mit dem ¹H-NMR-Spektrum einen ersten Hinweis auf das Vorliegen eines Iridoid-Glycosides. So waren im ¹H-NMR-Experiment Signale mit einem Kopplungsmuster sichtbar, die typisch für ein Zucker-Fragment sind. Die

übrigen Signale ähnelten in ihrer chemischen Verschiebung und ihrem Kopplungsmuster stark denen des Genipins.^[111] Das tieffeldverschobene olefinische Proton an C-3 (7.50 ppm, Abb. 19a) zeigte HMBC-Wechselwirkungen (Abb. 19b) zu C-1 (98.1 ppm), C-4 (112.6 ppm) und zu einem ¹³C-NMR-Signal mit einer für einen Carboxy-Kohlenstoff typischen chemischen Verschiebung (169.6 ppm), das wiederum mit einem für eine Methylestergruppe typischen Signal korrelierte (3.71 ppm, Singulett, 3 H). Die Zuordnung der Carboxygruppe an C-4 war aufgrund der HMBC-Korrelation zwischen 5-H (3.18 ppm) und C-4 sowie der Carboxygruppe möglich. Diese Zuordnung wurde durch die im ROESY-Experiment (Abb. 10c) beobachtete Wechselwirkung zwischen der COOCH₃-Gruppe und 5-H sowie 3-H bestätigt. Die HMBC-Wechselwirkung von 5-H zu 6-C (39.7 ppm) erlaubte zusammen mit den HMQC-Korrelationen und den ROESY-Wechselwirkungen die Zuordnung der diastereotopen Protonen H_α (2.09 ppm) und H_β (2.82 ppm) an C-6.

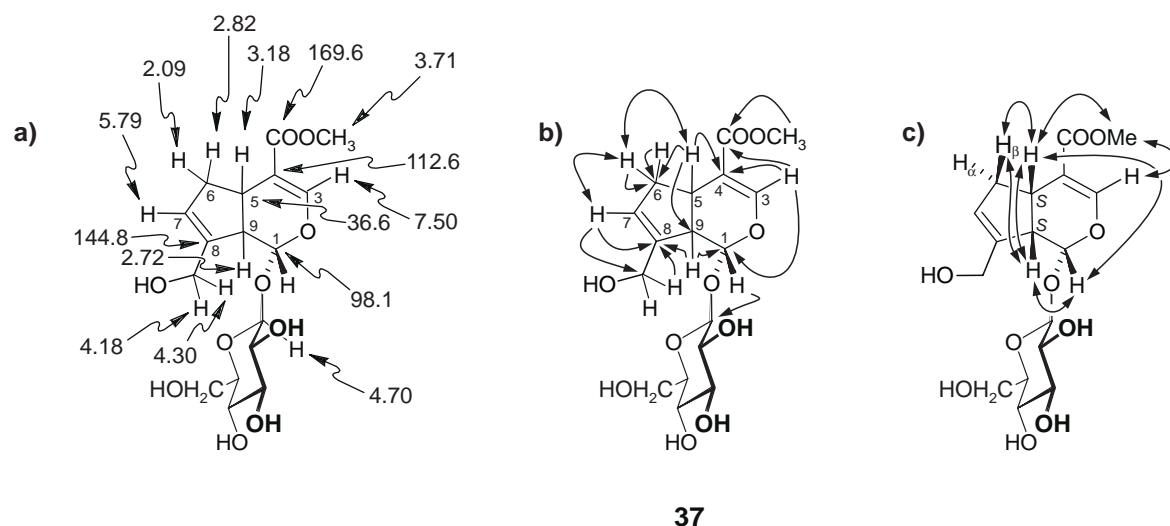


Abb. 19. Ausgewählte chemische Verschiebungen (a), COSY-, HMQC- und HMBC-Korrelationen (b) und ROESY-Wechselwirkungen (c) von 1-*epi*-Geniposid (**37**)

Im COSY-Experiment zeigten diese Protonen eine Korrelation zu dem olefinischen 7-H (5.79 ppm), die dessen Zuordnung gestattete. Die HMBC-Wechselwirkungen zwischen 7-H und 8-CH₂OH (61.4 ppm) und den diastereotopen Protonen der 8-CH₂OH-Gruppe (4.18 und 4.30 ppm) und C-8 (144.8 ppm) erlaubten die Lokalisation der Hydroxymethylen-Gruppe. Die HMBC-Wechselwirkungen von 9-H (2.72 ppm) zu C-8, C-5 und C-1 bestätigten die Zuordnung von 9-H. Die Zucker-Einheit konnte aufgrund ihres charakteristischen Signalmusters als Glucose identifiziert werden. Dies wurde durch die HMBC- und ROESY-Experimente bestätigt, da die Wechselwirkungen zwischen jeweils benachbarten Atomen gut zu verfolgen waren. Das C-1' des Glucose-Fragmentes ist mit C-1 des Aglycons über eine Sauerstoffbrücke verknüpft, wie die HMBC-Wechselwirkung zwischen 1-H und C-1' sowie die ROESY-Korrelation zwischen 1-H und 5'-H belegten. Die chemischen Verschiebungen

des 1'-H der beiden möglichen Anomeren sind verschieden. Da die 3J -Kopplungskonstante eine Funktion des Torsionswinkels ist (Karplus-Kurve) und sich der Winkel für 1'-H und 2'-H der beiden Diastereomeren deutlich unterscheidet, konnte anhand der Kopplungskonstanten entschieden werden, ob es sich um das α - oder um das β -Anomere handelte. Die beobachtete Kopplungskonstante ($^3J = 7.7$ Hz) und die chemische Verschiebung (4.70 ppm) des anomeren Protons waren typisch^[135] für ein β -Glycosid. Die relative Konfiguration konnte mit Hilfe des ROESY-Experimentes (Abb. 19c) bestimmt werden. Korrelationen zwischen 5-H und 9-H, 1-H und 5-H sowie 1-H und 9-H zeigten deutlich, daß diese drei Protonen auf 'derselben Seite' des Moleküls sitzen mußten. Zur Klärung der absoluten Konfiguration wurde das CD-Spektrum gemessen. Da dieses maßgeblich von der Stellung der Chromophore zueinander beherrscht wird, sollte im vorliegenden Molekül die Konfigurationen an C-5 und C-9, die die Stellung der beiden Molekülhälften bestimmen, das CD-Spektrum dominieren, während sowohl die Konfiguration an C-1 als auch die Stereozentren im Zucker-Teil keinen Einfluß auf die Stellung der Chromophore haben. Als Vergleichssubstanzen boten sich **36** und **33** an, deren Konstitutionen im Bereich der Chromophore um C-5 und C-9 mit der von **37** übereinstimmen und deren absolute Konfigurationen (5*S*,9*S*) bekannt waren. Das CD-Spektrum von **37** zeigte mit einem Maximum bei 233 nm und einem Minimum bei 200 nm denselben qualitativen Verlauf wie die CD-Spektren von **36** (Maximum bei 284 nm und Minimum bei 198 nm) und **33**. Aus dieser Übereinstimmung folgte für **37** eine (5*S*,9*S*)-Konfiguration. Aufgrund der bereits erwähnten relativen Konfiguration mußte daher C-1 (*R*)-konfiguriert sein. Die ROESY-Wechselwirkungen zwischen dem Aglycon und dem Zucker-Rest bestätigten weiterhin, daß es sich um eine β -D-Glucose-Zuckereinheit handelte.

Da die Verbindung noch nicht in der Literatur beschrieben war, wurde sie 1-*epi*-Geniposid genannt, da sie sich von dem Literatur-bekannten Geniposid^[136] nur in der Konfiguration des C-1 unterscheidet.^[7] Ein Vergleich der Epimeren zeigte, daß sich, wie zu erwarten, die Drehwerte der beiden Diastereomere (Geniposid:^[137] +16.2°; **37**: -19.7°) deutlich unterscheiden. Die NMR-Spektren waren qualitativ vergleichbar, wiesen jedoch die für Diastereomere typischen Differenzen auf.

3.6 Abschließende Betrachtungen

Während die Extrakte von *P. crassipes* im Pharma- und Pflanzenschutzscreening der BASF eine Aktivität gegen *Botrytis* zeigten, konnte für das aus einem der Extrakte isolierte Phytosterol Ursolsäure (**35**) keine Aktivität nachgewiesen werden. In der Testung der Substanzen bei der Arbeitsgruppe von Dr. R. Brun wies weder **35**, **36** noch **37** Aktivität gegen *P. falciparum* auf. Chemotaxonomisch deuten die hier aus *R. urcelliformis* isolierten Verbindungen, das Iridoid **37** und das Iridoid-Alkaloid **36**, auf eine enge Verwandtschaft zu *R.*

globosa hin, aus der ebenfalls Iridoide, sogar die mit **37** eng verwandte Verbindung **33**, bekannt sind (vgl. Kapitel 3.1). Damit wurde deutlich, daß *R. longiflora*, in der keine Iridoide nachgewiesen werden konnten, phytochemisch stark von den anderen *Rothmania*-Arten abweicht und ihre Einordnung in diese Gattung überprüft werden sollte.

Gardenamid A (**36**), bei dem uns erstmals die Zuordnung der absoluten Konfiguration gelang, ist aufgrund seines biosynthetischen Ursprungs von besonderem Interesse. Nicht nur die enge strukturelle Verwandtschaft und das ebenfalls in der Pflanze vorhandene **37**, auch die durchgeführte einfache ‚biomimetische‘ Partialsynthese ausgehend von **33** deuten auf Genipin (**33**) als Vorläufer von **36** hin. Dieser Befund ist bemerkenswert, da für die meisten Iridoid-Alkaloide,^[128] aber auch für Indol-Alkaloide, wie z.B. für das bereits in Kapitel 3.1 erwähnte Chinin (**30**), gezeigt werden konnte, daß sie ausgehend von den Iridoiden Secologanin und Loganin gebildet werden.

4 Biogenese in Nepenthaceen

4.1 Die Pflanzen

Die der Familie der Nepenthaceae angehörenden tropischen Kannenpflanzen (*Nepenthes*) fangen mit Hilfe spezieller, kelchartig geformter Blätter als passive Fallen Tiere.^[138] Insekten werden durch Nektar angelockt und verlieren auf dem glatten Rand des Kelches den Halt, so daß sie in das Innere stürzen und in einem Sekret am Boden des Blattes mit Hilfe pflanzeigener Enzyme, aber auch durch angesiedelte Bakterien, verdaut werden.^[139,140] Diese zusätzliche Stickstoff-Quelle ermöglicht den Pflanzen das Überleben auf nährstoffarmen Böden. Chemotaxonomisch zeichnen sich die wenigen bisher untersuchten Nepenthen durch die auch aus verwandten Familien bekannten Naphthochinone, wie Plumbagin (7) und Droseron (8, vgl. Abb. 4, Seite 6), aus.^[141,142] Der acetogenine Ursprung dieser Naphthochinone wurde bereits 1971 von Durand und Zenk an *Plumbago europaea* untersucht^[143] und später an Zellkulturen von *Ancistrocladus heyneanus*^[144] und *Triphyphyllum peltatum*,^[145] bestätigt.

Die enge Verwandtschaft zu den Ancistrocladaceen und die bislang noch fehlende breite chemotaxonomische Begutachtung der Nepenthen weckte das Interesse an der im Flachland von Neu Guinea beheimateten Art *Nepenthes insignis* DANSER (vgl. Abb. 20).^[146]

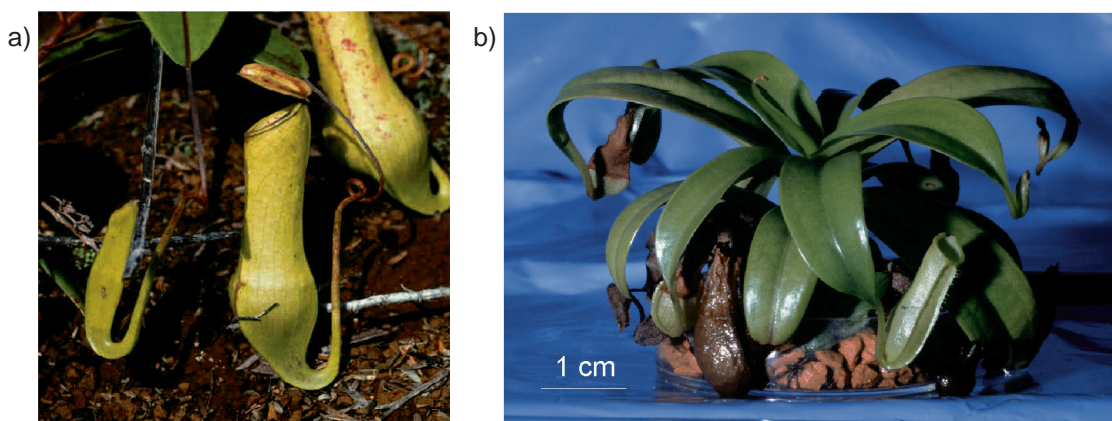


Abb. 20. *Nepenthes insignis*: a) Kannen einer ausgewachsenen Pflanze und b) *In-vitro*-Kultur^[147]

H. Rischer^[148] gelang die Anzucht steriler Pflanzen und die Isolation von drei Metaboliten. Für Verfütterungsversuche wurden die Pflanzen von ihm in Petrischalen mit sterilisiertem Seramis überführt und so angeordnet, daß die Kannen außerhalb hingen, um zu verhindern, daß Flüssigkeit aus den Kannen heruntertropft und über die Wurzeln aufgenommen wird (vgl. Abb. 20). Im Rahmen dieser Kooperation führte ich die Strukturaufklärung der isolierten Metabolite und die Untersuchung der Einbauraten bei den Verfütterungsexperimenten durch.

Durch Verfütterungsversuche kann der Einbau von ^{13}C -markierten Vorstufen in den Naturstoff durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden (Zunahme der Intensität des entsprechenden Signals wegen Anreicherung über den natürlichen ^{13}C -Gehalt). Mit doppelt oder mehrfach markierten Vorstufen kann auch der intakte Einbau ganzer ‚Blöcke‘ mit NMR-Methoden belegt werden. Da die verfütterte Verbindung in der Zelle mit der endogenen unmarkierten Vorstufe verdünnt wird, ist es unwahrscheinlich, daß zwei markierte ‚Blöcke‘ nebeneinander in das Produktmolekül eingebaut werden, d.h. Produktmoleküle werden isoliert, in denen die markierte Vorstufe jeweils in einer anderen, nach dem Biogeneseweg möglichen, Position eingebaut wurden, jedoch sind nur selten mehrere nebeneinander liegende Blöcke in einem Molekül markiert. Die natürliche Häufigkeit von ^{13}C ist so gering, daß in einem normalen, ^1H -entkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum einer nicht markierten Substanz für jedes Kohlenstoff-Atom ein Singulett zu sehen ist, d. h. es werden keine Kopplungen zu benachbarten Kohlenstoffen beobachtet, da die Wahrscheinlichkeit, daß zufällig zwei ^{13}C nebeneinander liegen, extrem gering ist (1.1 % x 1.1 %). Bei der Verfütterung mehrfach markierter Vorstufen sind alle aus einem Vorstufenmolekül stammende Positionen auch ^{13}C markiert, so daß sie im ^{13}C -NMR Spektrum ein Kopplungsmuster zeigen.

Das 2D-INADEQUATE-Experiment ermöglicht die Ermittlung der Konnektivitäten in einem Molekül, da die Wechselwirkungen zwischen benachbarten Kohlenstoffen detektiert werden. Dieses Experiment ist aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit (1.1% x 1.1%), daß zwei benachbarte Kohlenstoffe ^{13}C -Isotope sind, relativ unempfindlich. Bei der Verfütterung vollmarkierter Vorstufen sind benachbarte Positionen, die aus einem Molekül der Vorstufe gebildet wurden, immer beide markiert, so daß diese Signale intensiv zu sehen sind. Die Wechselwirkungen zu einem benachbarten Kohlenstoff, der aus einem anderen Vorstufenmolekül stammt, sind nicht zu sehen, da die Wahrscheinlichkeit, daß zwei markierte Moleküle nebeneinander eingebaut werden, gering ist. Neben dem Nachweis des Einbaues der Vorstufe gelingt so die Erkennung des Einbaumusters. Dies erlaubt das Untermauern bzw. Widerlegen postulierte Biosynthesewege.

4.2 Isolierte Verbindungen

Die erste isolierte Verbindung **38** zeigte in ersten ^1H - und ^{13}C -NMR-Untersuchungen ein für ein Naphthohydrochinon-Glycosid charakteristisches Signalmuster. So waren Signale des Zucker-Restes, eines aromatischen Protons (Singulett bei 7.20 ppm, Abb. 21a, Seite 34), dreier benachbarter aromatischer Protonen (6.73, 7.25 und 7.65 ppm) und einer an einen Aromaten gebundenen Methylgruppe (2.34 ppm) zu sehen. Die Methylgruppe zeigte eine HMBC-Wechselwirkung (Abb. 21b) zu C-1 (146.8 ppm), dessen chemische Verschiebung auf eine Hydroxy-Substitution hinwies. Eine ROESY-Korrelation der Methylgruppe zu 3-H

(7.20 ppm) und dessen HMBC-Wechselwirkungen zu dem Sauerstoff-substituierten C-4 (148.9 ppm) und zu C-10 (116.4 ppm) lieferten weitere Hinweise zur Strukturaufklärung. Die Zuordnung der drei benachbarten Protonen zu 6-H (6.73 ppm), 7-H (7.25 ppm) und 8-H (7.65 ppm) gelang ausgehend von der HMBC-Wechselwirkung zwischen 6-H und dem Sauerstoff-substituierten C-5 (154.9 ppm) sowie zwischen 6-H und C-10. Die Signale des Zuckers im ^1H - und ^{13}C -NMR waren typisch für Glucose, bestätigt wurden die Konstitution und die relative Konfiguration durch ein ROESY-Experiment. Die chemische Verschiebung (4.98 ppm) und die Kopplungskonstante ($J = 7.8 \text{ Hz}$) des 1'-H deuteten auf das Vorliegen einer β -Glucose-Einheit (vgl. Kapitel 3.5). Die HMBC-Korrelation von 1'-H zu C-4 erlaubte die Lokalisation in 4-Position und führte zu der in Abb. 21 dargestellten Konstitution und relativen Konfiguration für **38**. Hydrolyse von **38** und Vergleich des erhaltenen Zuckers mit einer authentischen Probe D-Glucose^[149] erlaubten die Ermittlung der absoluten Konfiguration (vgl. Abb. 21).

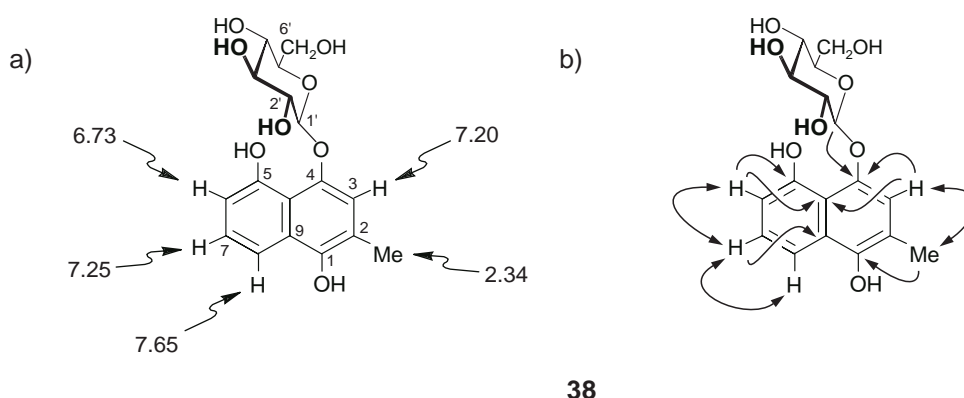


Abb. 21. Ausgewählte chemische Verschiebungen (a) und HMBC- sowie ROESY-Wechselwirkungen (b) von Plumbasid A (**38**)

Eine Literaturrecherche zeigte, daß **38** bereits als Plumbasid A aus *Ceratostigma minus* (Plumbaginaceae)^[150] und aus Droseraceen wie *Dionaea muscipula*^[151,152] *D. rotundifolia*,^[153] *D. intermedia*^[154] und *D. gigantea*^[155] bekannt war.

Die zweite isolierte Verbindung, **39**, zeigte ebenfalls die für ein Naphthohydrochinon-Glycosid typischen Signale im ^1H -NMR-Spektrum, jedoch unterschied sich das Kopplungsmuster deutlich von dem von **38**. Bei **39** konnte aus dem ^1H -NMR-Spektrum auf das Vorliegen eines Zucker-Restes, vier aromatischer Protonen (6.64, 6.67, 7.12, 7.45 ppm, Abb. 22a, Seite 35), je zwei mit für benachbarte Protonen typischen Kopplungskonstanten ($J = 8.3 \text{ Hz}$) und zwei mit für *ortho*-ständige Protonen typischen Kopplungskonstanten ($J = 1.6 \text{ Hz}$), sowie einer Methylgruppe (2.40 ppm) geschlossen werden. Im ^{13}C -NMR waren Signale von zehn aromatischen Kohlenstoffen (vier tertiäre und sechs quaterär), einer Methylgruppe und sechs zur Zucker-Einheit gehörende Kohlenstoffe sichtbar. Aus dem ROESY-Experiment (Abb.

22b) ging hervor, daß die 7-Methylgruppe zwischen den beiden *meta*-ständigen Protonen 6-H und 8-H sitzen mußte, da sie zu beiden eine Wechselwirkung zeigte. Ausgehend von der HMBC-Korrelation von 6-H zu C-5 und der chemischen Verschiebung von C-5 (154.6 ppm) gelang die Zuordnung der 5-OH-Gruppe. H-2 zeigte eine ROESY-Wechselwirkung zu seinem Nachbarn 3-H und eine HMBC-Korrelation zu C-1, dessen chemische Verschiebung ebenfalls eine Hydroxy-Substituion nahe legte. Die Zuordnung von 2-H wurde weiter durch dessen Korrelation zu C-9, das seinerseits auch mit 8-H wechselwirkte, bestätigt. 3-H zeigte zu dem Sauerstoff-substituierten C-4 (148.8 ppm) und zu C-10 Korrelationen. C-10 seinerseits wechselwirkte mit 6-H. Der β -Glucose-Rest konnte anhand der charakteristischen Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR sowie der Ergebnisse der ROESY- und HMBC-Experimente identifiziert werden. Die Verknüpfung in 4-Position wurde u. a. durch die HMBC-Korrelation von 1'-H zu C-4 und die ROESY-Wechselwirkung zwischen 1'-H und 3-H aufgedeckt. Durch Vergleich des bei der Hydrolyse der Verbindung erhaltenen Zuckers mit einer authentischen Probe D-Glucose^[149] gelang die Ermittlung der absoluten Stereostruktur. Für die isolierte Verbindung folgt daher Struktur **39** (Abb. 22).

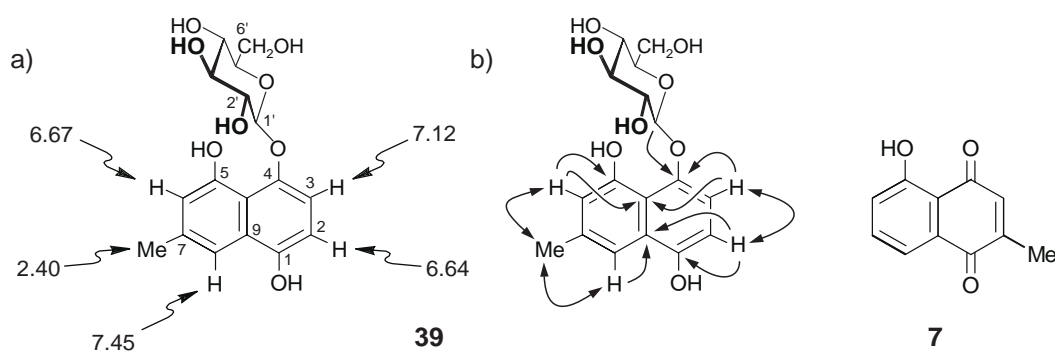


Abb. 22. Ausgewählte chemische Verschiebungen (a) und HMBC- sowie ROESY-Wechselwirkungen (b) von Rossolisid (**39**); Struktur des ebenfalls isolierten Plumbagins (**7**)

Eine Literaturrecherche zeigt, daß die aus dem oben gesagten für **39** folgende Struktur (vgl. Abb. 22) bereits als Rossolisid aus *Drosera rotundifolia*,^[156] *D. spathulata*,^[157] und *D. intermedia*^[154] bekannt war.

Verbindung **7** konnte rasch als das bereits aus *Nepenthen*, aber auch aus anderen Pflanzen, bekannte Plumbagin identifiziert werden (vgl. Abb 22). Die charakteristische Färbung, zusammen mit der leichten Sublimierbarkeit, lieferten einen ersten Hinweis auf diese Verbindung. Alle physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[156,157] und einer Referenzprobe^[158] überein.^[3]

4.3 Markierungsexperimente

Für die Verfütterungsexperimente wurden von H. Rischer in zwei Versuchsreihen [$^{13}\text{C}_2$]-Natriumacetat bzw. (*L*)-[$^{13}\text{C}_3$, ^{15}N]-Alanin (**40**) an die Kannen von sterilen Pflanzen über 90 Tage verfüttert (vgl. Kapitel 4.1). Die isolierten Metabolite wurden spektroskopisch mit den oben beschriebenen verglichen. Bei der Acetatverfütterung wurde in keinem der drei Metabolite **38**, **39** und **7** ein Einbau beobachtet. Bei der Verfütterung mit uniform markiertem Alanin wurde ein Einbau in Plumbagin (**7**), nicht jedoch bei den Glycosiden **38** und **39** beobachtet. Die gebildeten Mengen an Plumbagin waren bei beiden Verfütterungen größer als bei dem Kontrollexperiment. Im ^{13}C -NMR Spektrum des markierten **7** war für jedes Kohlenstoff-Atom neben dem Zentralpeak (aus unmarkiertem Material stammend) ein Dublett zu sehen. Die beobachteten Einbauraten, die über 40 % betrugen, und die beobachteten Kopplungskonstanten sind in Tabelle 2 (nächste Seite) zusammengestellt.

In unserem Fall wurde für **7** das in Abb. 23 dargestellte 2D-INADEQUATE-Spektrum erhalten. Daraus folgte zwangsläufig das ebenfalls in Abb. 23 dargestellte Einbaumuster. Man kann deutlich den paarweisen Einbau erkennen.

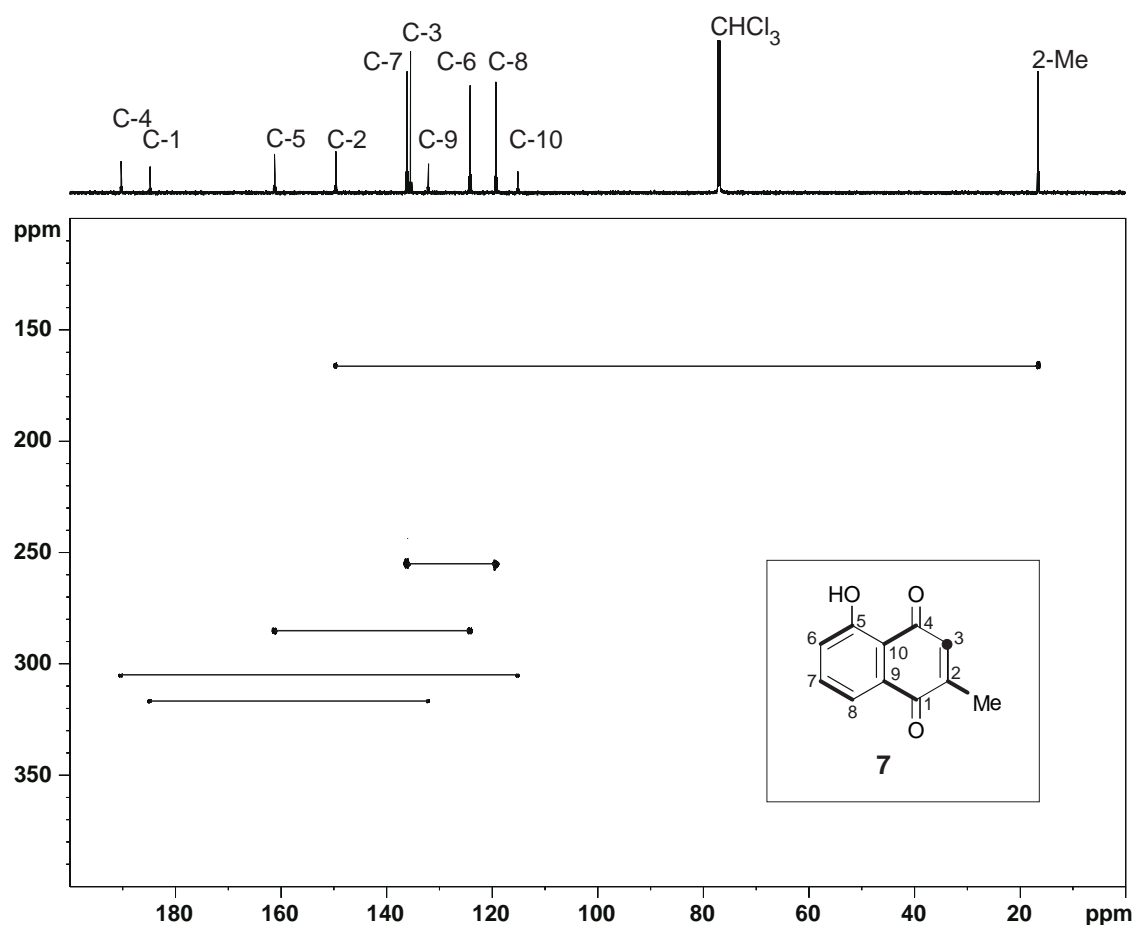


Abb. 23. 2D-INADEQUATE-Spektrum von markiertem Plumbagin (**7**) und das daraus resultierende Einbaumuster

Dabei stammten jeweils C-1/C-9; C-2/2-Me; C-4/C-10; C-5/C-6; C-7/C-8 aus einem Molekül Alanin. Eine Ausnahme stellt C-3 dar, das zwar ebenfalls markiert war, aber im INADEQUATE-Experiment keinen Partner zeigte.^[3]

Tab. 2. Einbauraten und Kopplungskonstanten von **7**

C-Atom	1	2	2- CH ₃	3	4	5	6	7	8	9	10
δ (ppm)	184.7	149.6	16.50	135.5	190.3	161.2	124.2	136.1	119.3	132.1	115.2
I_s^a (%)	49.7	40.4	38.9	30.0	47.0	42.2	50.4	47.2	47.7	60.5	46.4
$^1J_{C-C}$ (Hz)	55.2	43.7	43.7	-	53.7	65.9	66.7	55.2	55.2	55.2	54.4

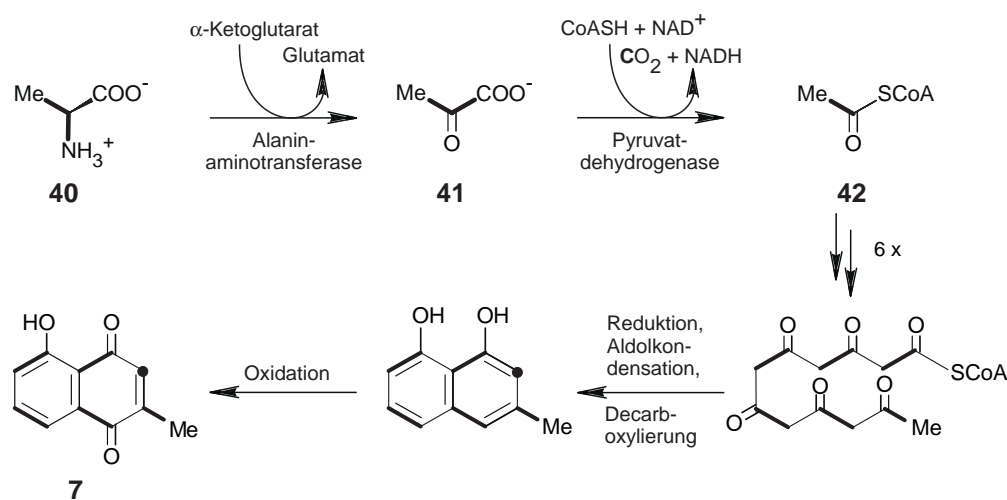
^a Intensitätsverhältnis der Satellitenpeaks im Vergleich zu dem Zentralpeak.

4.4 Ergebnis und Diskussion

Die von uns isolierten Verbindungen **38**, **39** und **7** bestätigen, daß Naphthochinone und Hydrochinone chemotaxonomische Marker der Nepenthen sind. Darüber hinaus zeigen die beiden Verbindungen **38** und **39**, die erstmals aus einer Nepenthaceae isoliert wurden, auch die enge Verwandtschaft zu den Droseraceen, aus denen diese Verbindungen bereits bekannt waren. 1,4-Naphthochinone, insbesondere Plumbagin (**7**), sind Metabolite mit hoher Bioaktivität. Neben den Effekten auf Wirbeltiere wie Unfruchtbarkeit^[159] und Cytotoxizität^[160] sind vor allem vielseitige Effekte als Allelochemikalie bekannt. So wirkt **7** fraßhemmend auf pflanzenfressende Insekten,^[161-163] antifungizid,^[164] antibiotisch,^[165] als Phytoalexin gegen parasitäre Pflanzen^[55] und keimungshemmend auf Samen anderer Pflanzen.^[166]

Verfütterungsexperimente über die fleischfressenden Organe stellen eine interessante Alternative zu den etablierten Verfahren zur Verfütterung dar. Bei Verfütterungsexperimenten an Zellkulturen besteht zum einen das Problem, daß erst die Bedingungen zur Kallus-Bildung etabliert werden müssen, zudem taucht das Problem auf, daß in Zellkultur die interessierenden Sekundärmetabolite nicht oder nur in sehr geringen Mengen gebildet werden. Bei Verfütterungsexperimenten an Pflanzen über die Wurzel stellt sich zum einen das Problem, daß der Boden steril sein muß, da sonst die Gefahr besteht, daß Mikroorganismen die verfütterten Substanzen bereits verstoffwechseln. Zum anderen fehlt die Kontrolle, wie viel markiertes Material die Wurzel aufgenommen hat, und die Konzentrationen dürfen nicht zu hoch gewählt werden, da sonst das osmotische Gleichgewicht gestört wird und die Pflanzen eingehen. Bei einer Verfütterung über die Kanne sind die aufgenommenen Mengen gut reproduzierbar und leicht kontrollierbar.

In der Vergangenheit wurde angenommen, daß der Hauptnutzen der carnivoren Anlagen für die Pflanze darin besteht, zusätzliche Stickstoffquellen zugänglich zu machen, da sie meist auf nährstoffarmen Böden wachsen.^[138] Frühere Untersuchungen^[167-170] haben bewiesen, daß die Pflanzen aktive Aufnahme-Mechanismen für verschiedene Aminosäuren besitzen, um sich den Stickstoff zugänglich zu machen. , In früheren Arbeiten^[171] an *Triphyophyllum peltatum* konnte gezeigt werden, daß Alanin aufgenommen wird, es konnten in der damaligen Arbeit jedoch keine markierten Sekundärmetabolite isoliert werden. Unsere Experimente zeigten, daß die Verfütterungen mit Acetat, das die Pflanze für ihr Wachstum nicht unbedingt benötigt, erfolglos blieben und nicht geklärt werden konnte, ob das verfütterte Acetat überhaupt aufgenommen wurde. Im Gegensatz dazu wurde die Aminosäure Alanin (**40**) offensichtlich gut aufgenommen. Es konnte eindeutig bewiesen werden, daß die Pflanze nicht nur den Stickstoff nutzt, sondern auch den Rest weiter verstoffwechselt. So wird nach den für Aminosäuren üblichen Abbauwegen^[172] aus **40** nach Transaminierung Pyruvat (**41**), und im weiteren nach oxidativer Decarboxylierung Acetyl-CoA (**42**). Ausgehend von **42** läuft die acetogenine Biosynthese von Plumbagin (**7**) im weiteren, wie in Schema 5 dargestellt, ab, so wie sie auch in früheren Arbeiten an *Ancistrocladus heyneanus*^[144] beobachtet wurde.



Schema 5. Biosynthese von Plumbagin (**7**)

Im Gegensatz zu **7** wurde bei den Glycosiden **38** und **39** kein Einbau beobachtet; möglicherweise handelt es sich um Depotformen der auch für die Pflanze selbst giftigen Naphthochinone, die nur bei Bedarf freigesetzt werden. In diesem Fall war die Verfütterungsdauer wahrscheinlich nicht lange genug, um auch hier einen signifikanten Einbau zu erhalten. Mit den vorliegenden Ergebnissen konnte gezeigt werden, daß in Fällen, in denen eine direkte Acetat-Verfütterung versagt, Alanin als ‚maskiertes‘ Acetyl-CoA für Biosynthesestudien eingesetzt werden kann. Bemerkenswert ist auch, daß sich die Verfütterung an die carnivoren Organe bewährt hat und auch bei anderen Pflanzen eingesetzt werden kann.

5 Naturstoffe aus Mikroorganismen

5.1 Mikroorganismen als Quelle neuer Arzneistoffe

Wie bereits in der Einleitung (Kap. 1) beschrieben, stellen neben den pflanzlichen Naturstoffen auch mikrobielle Sekundärmetabolite eine vielversprechende Quelle neuer Leitstrukturen für Pharma und Pflanzenschutz dar. Im Rahmen eines BMBF-Projektes unter Federführung der BASF AG wurden daher in Kooperation mit Prof. Fiedler (Tübingen) Mikroorganismen aus ungewöhnlichen Habitaten auf die Produktion interessanter Sekundärmetabolite untersucht. Gerade bisher wenig untersuchte thermophile, acidophile, alkalophile, halophile und psychrophile (kälteliebende) Streptomyceten aus extremen Habitaten wie z.B. arktischen Böden oder Tiefseesedimenten versprechen aufgrund ihrer Lebensbedingungen reizvolle, neue Naturstoffe.

Dabei wurden von Frau A. Dieter in Tübingen die Stämme fermentiert und verschiedenste Metabolite isoliert. Nach Untersuchung der antibiotischen Aktivitäten war die Strukturaufklärung der aktiven Verbindungen Teil dieser Arbeit. Unter den acht Hauptfamilien der Actinomycetales^[173] - aerobe, gram-positive, mycelartige Bakterien, die meist aus Böden isoliert werden - bilden die Streptomyceten eine Gruppe mit strukturell sehr vielseitigen Metaboliten. Neben herbiziden und cytostatischen Naturstoffen wie Bialaphos^[174] und den Actinomycinen^[175] sind darunter viele antibiotische Substanzen wie z.B. das 1947 aus *Streptomyces venezuelae* isolierte Chloramphenicol^[175] (**43**, Abb. 24) und die Wirkstoffklasse der Tetracycline. Als erster Vertreter dieser Gruppe wurde 1949 das Aureomycin (**44**) aus *Streptomyces aureofaciens* isoliert.^[175]

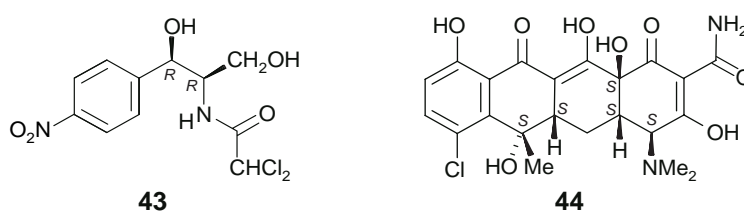


Abb. 24. Prominente Antibiotika aus Streptomyceten: Chloramphenicol (**43**) und das Tetracyclin Aureomycin (**44**)

Neben den literaturbekannten Verbindungen **45**, **46** und **47**, deren Identifikation sich relativ einfach gestaltete (vgl. Kapitel 5.2), gelang die Strukturaufklärung von sieben weiteren Verbindungen, die in den folgenden Kapitel erläutert werden.

5.2 Identifizierung von Sulfomycin I (45), Benzoesäure (46) und *p*-Dimethylaminobenzoesäure (47)

Die aus *Streptomyces coeruleus* NC 5146 isolierte Verbindung, mit der aus der exakten Masse ermittelten Summenformel $C_{54}H_{52}N_{16}O_{16}S_2$, konnte anhand des 1H -NMR-Spektrums und des charakteristischen Massenspektrums, als das bekannte Antibiotikum Sulfomycin I (45) identifiziert werden (Abb. 25),^[176] das 1969 erstmals aus *S. viridochromogenes* isoliert wurde.^[177,178] Das in Tübingen beobachtete Wirkungsprofil gegen gram-positive Bakterien stimmte ebenfalls mit den in der Literatur beschriebenen Bioaktivitäten überein. Die Konfiguration des C-46'' wurde in früheren Arbeiten nicht aufgeklärt und sollte durch einen oxidativen Abbau (ähnlich dem Abbau der Naphthylisochinoline, vgl. Kap. 2.4) untersucht werden, jedoch stehen die Ergebnisse noch aus. Bei der Fermentation von *Streptomyces violatus* NC 5209 in Tübingen konnte im Kulturfiltrat neben dem bekannten ϵ -Rhodomycinon eine weitere antibiotische Verbindung isoliert werden. Anhand des Massenspektrums sowie der 1H - und ^{13}C -NMR-Experimente^[135] konnte die übersendete Probe eindeutig als Benzoesäure (46) identifiziert werden. Diese ubiquitär vorkommende Verbindung wird u. a. aufgrund ihrer antibiotischen Eigenschaften als Konservierungsmittel in der Lebensmittelindustrie eingesetzt. Die MS-, 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren sowie die HMBC- und HMQC-Korrelationsexperimente einer Verbindung, die aus dem Stamm JL 264 isoliert wurde, identifizierten die Probe eindeutig als *p*-(Dimethylamino)-benzoesäure (47),^[179] das ebenfalls ein weitverbreiteter Sekundärmetabolit ist.

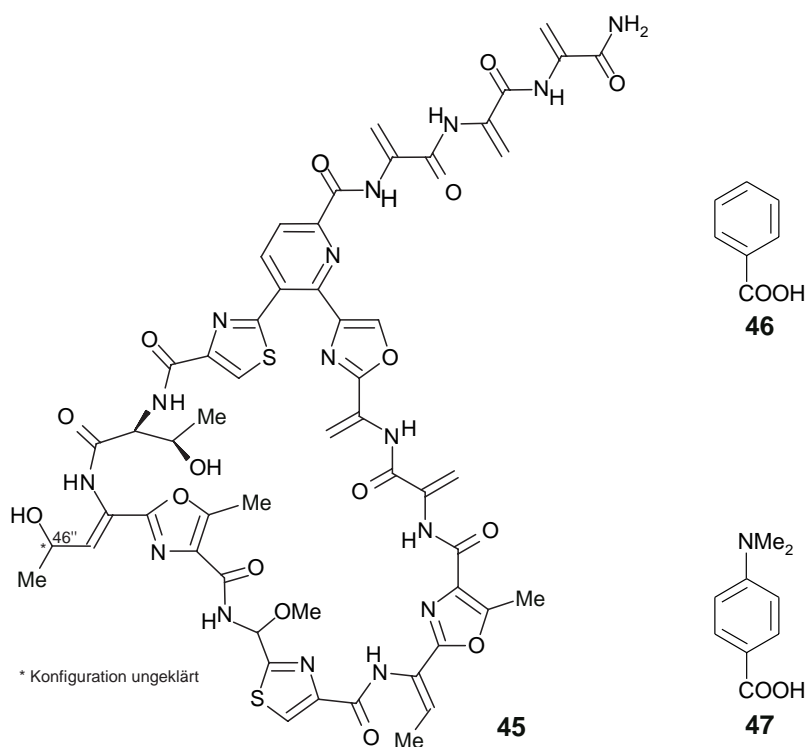


Abb. 25. Sulfomycin I (45), Benzoesäure (46) und *p*-(Dimethylamino)-benzoesäure (47)

5.3 Strukturaufklärung von Juliochrom Q₃₋₃ (48)

Aus einer Fermentation des dem Cyaneus-Cluster angehörenden Streptomyceten-Stammes *S. afghaniensis* NC 5228 gelang in Tübingen die Isolierung einer farbigen Verbindung mit interessanten antibiotischen Aktivitäten aus dem Mycel. Das FAB-MS mit einem $[M+H]^+$ -Signal bei m/z 751, das ^1H -NMR mit zehn Signalen die insgesamt 16 Wasserstoff-Atomen entsprachen, sowie das ^{13}C -NMR-Experiment, in dem Signale von 19 Kohlenstoffatomen beobachtet wurden, deuteten auf das Vorliegen eines dimeren Präanthrachinons mit zwei identischen Molekülhälften hin. Die ^1H -NMR-Signale bei 7.46 (6-H) und 7.72 ppm (5-H) konnten einem aromatischen System zugeordnet werden und sollten aufgrund der beobachteten Kopplungskonstante $^3J = 8.0$ Hz benachbart sein (vgl Abb. 26a). Die HMQC-Korrelationen von 6-H zu einem Signal bei 132.6 ppm und von 5-H zu 119.9 ppm erlaubten die Zuordnung von C-5 und C-6. 5-H zeigte HMBC-Wechselwirkungen (vgl Abb. 26b) mit C-7, C-8' und einem Carbonyl-C-Atom, während 6-H mit C-7, C-8 und C-10' wechselwirkte. Während die Zuordnung des Signales bei 189.5 ppm zu C-10 aufgrund der beschriebenen Wechselwirkungen direkt möglich war, mußten für die Zuordnung der anderen Signale die Interaktionen von 9-H (6.08 ppm) zu C-8 (154.1 ppm), C-8' und C-10' genutzt werden. Die für *O*-substituierte aromatische / aliphatische C-Atome typischen chemischen Verschiebungen deuteten auf jeweils eine Hydroxygruppe an C-8 und C-9 hin. Das Carbonyl C-10 zeigte eine weitere Wechselwirkung zu einem Signal bei 3.21 ppm, das 4-H zugeordnet werden konnte. Ausgehend von 4-H waren HMBC-Korrelationen zu C-2, C-3, C-4', 3-CH₃ und zu einer weiteren CH₃-Gruppe (22.9 ppm) zu sehen. Die diastereotopen Protonen CH₂-2 (2.65 und 2.75 ppm) zeigten beide Wechselwirkungen zu dem Carbonyl-C-1 (200.9 ppm), zu C-3 sowie 3-CH₃, was die zuvor getroffene Zuordnung bestätigte. Die chemische Verschiebung von C-3 (69.8 ppm) deutete auf eine Hydroxygruppe in 3-Position hin.

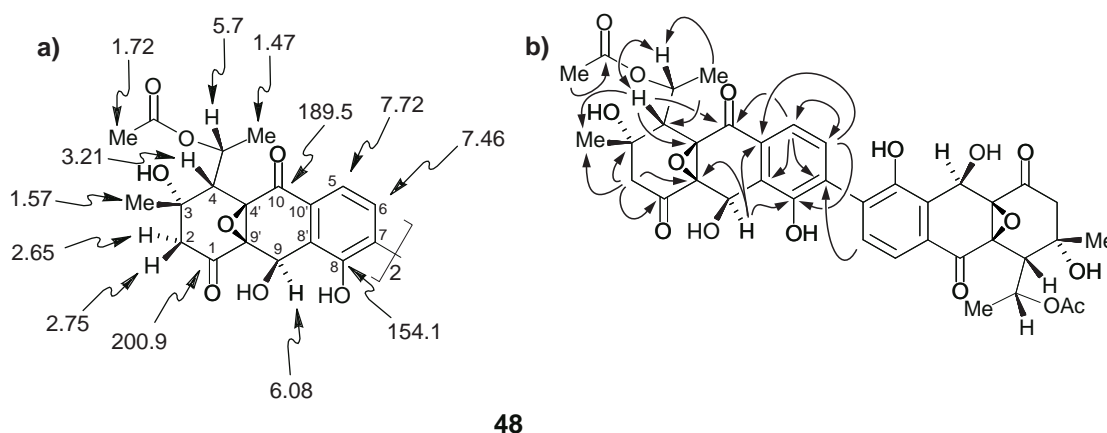


Abb. 26. Strukturaufklärung von Juliochrom Q₃₋₃ (48): Wichtige chemische Verschiebungen (a) und HMBC- sowie ROESY-Wechselwirkung von 48

Ausgehend von dem Signal bei 1.47 ppm im ^1H -NMR war eine HMQC-Korrelation zu dem Signal bei 22.9 ppm sowie eine HMBC-Korrelationen zu einer CH-Gruppe sichtbar, die Wechselwirkungen zu einem Carbonyl-Kohlenstoff mit einer chemischen Verschiebung von 170.4 ppm zeigte. Dieses Carbonyl-C wechselwirkte mit einem 3-Protonen-Singulett bei 1.72 ppm. Aus dem zuvor gesagten folgt zusammen mit dem beobachteten Spin-System im ^1H -NMR das Vorliegen eines 1-Acetoxy-1-ethyl-Substituenten in 4-Position. Die chemischen Verschiebungen von C-4' und C-9' mit der charakteristischen Verschiebung zu tiefem Feld (63.90 und 63.99 ppm) deute, zusammen mit der Molekülmasse, auf das Vorliegen einer Ether-Brücke zwischen diesen beiden Positionen hin. Für eine Verknüpfung der beiden Molekülhälften in 7-Position sprach, daß C-7 quaternär war und eine Wechselwirkung zwischen 8-H der einen und C-7 der anderen Molekülhälfte.

Eine Literatur-Recherche zeigte, daß eine Verbindung mit gleicher Konstitution unter dem Namen Juliochrom Q_{3.3} bekannt war.^[180] Die Frage, ob die absolute Konfiguration des isolierten Moleküls mit der des durch chemischen Abbau ermittelten, in der Literatur beschriebenen Moleküles übereinstimmte, konnte anhand des CD-Spektrums bestimmt werden. Die Übereinstimmung des experimentell ermittelten CD-Spektrums mit den in der Literatur angegebenen Daten zeigte, daß die Konfiguration in beiden Fällen gleich sein mußte. Da auch die anderen physikalischen und spektroskopischen Daten mit der Literatur übereinstimmten, folgte für die isolierte Verbindung die in Abb. 26 angegebene Struktur **48**. Die Julimycine sind eine Klasse antibiotisch aktiver dimerer Präanthrachinone, die aus *Streptomyces shiodaensis* isoliert wurden.^[181-187] Insgesamt wurden bei den Juliomycinen neun (von denen vier aber nur selten vorkommen) verschiedene „Monomere“ beobachtet, die symmetrisch oder asymmetrisch gekuppelt waren. Von den resultierenden 5⁵ (unter Auslassung der selteneren Monomere) möglichen Juliomycinen wurden bisher bereits über 20 verschiedene isoliert. Für die Benennung wurden damals die Namen Juliomycin (anfangs) und Juliochrom (später) verwendet, die Zahlen geben an, welche der monomeren Einheiten verknüpft sind.

5.4 Strukturaufklärung von Dehydrorabelomycin (49)

Aus dem Actinomyceten-Stamm KC 1030, der aus dem antarktischen Dauerfrostboden bei Edmundson Point (Terra Nova Bay) isoliert wurde, gelang in Tübingen die Reinigung mehrerer Metabolite. So konnte mit Hilfe einer HPLC-DAD-Datenbank die bekannten Verbindungen Fridamycin E sowie Urdamycin A und B identifiziert werden. G. Lang gelang die Strukturaufklärung eines bisher nicht literaturbeschriebenen Angucyclines.^[188] Die Strukturaufklärung einer weiteren, stark UV-aktiven Komponente war Teil dieser Arbeit. Eine erste Analyse der erhaltenen Probe zeigte, daß es sich hauptsächlich um ein Gemisch

gesättigter Triglyceride mit C₁₅- bis C₁₇-Fettsäuren handelte. Da hiermit jedoch nicht die beobachtete starke UV-Absorption erklärbar war, wurde die Probe an Kieselgel fraktioniert. Die zweite Fraktion enthielt die UV-aktive Verbindung. Die Summenformel C₁₉H₁₂O₅ leitete sich aus dem Massenspektrum und der Feinmasse ab. Im ¹H-NMR-Spektrum waren Signale von sechs aromatischen Protonen, einer Methylgruppe und drei Hydroxygruppen sichtbar (vgl. Abb. 27a). Das ¹³C-NMR-Experiment zeigte Signale einer Methylgruppe, zweier verschiedener Carbonyle und 16 aromatischer Kohlenstoffatome. Das ¹H-NMR-Spin-System erlaubte die Identifikation dreier benachbarte aromatische Protonen, 9-H (7.31 ppm, *J* = 8.5, 1.1 Hz), 10-H (7.70 ppm, *J* = 8.5, 7.5 Hz) und 11-H (7.82 ppm, *J* = 7.5, 1.1 Hz).

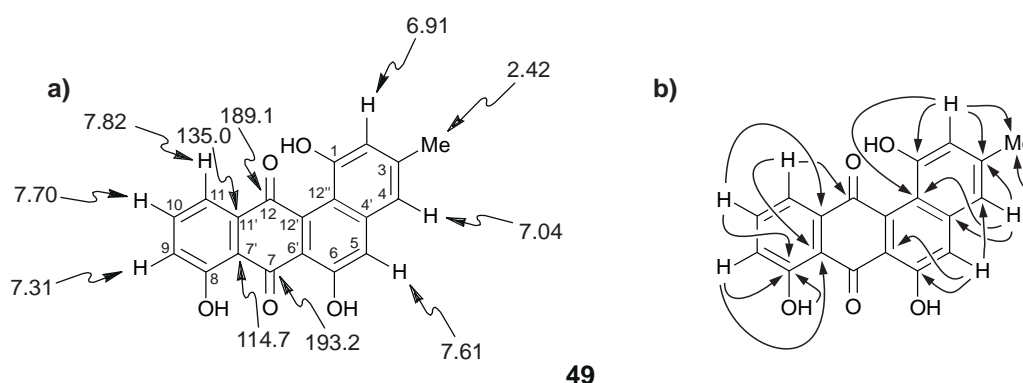


Abb. 27. Wichtige chemische Verschiebungen (a) und HMBC-Korrelationen (b) von **49**

Im HMBC-Experiment (Abb. 27b) waren von 9-H und 10-H Korrelationen zu C-8 (161.9 ppm) zu sehen. Aufgrund der chemischen Verschiebung wurde vermutet, daß an C-8 eine Hydroxygruppe sitzt. Dies wurde durch die HMBC-Korrelation des Signales bei 11.73 ppm (das keine HMQC-Korrelation zeigte) zu C-8 bestätigt. Die Wechselwirkung von 10-H zu einem Signal bei 135.0 ppm (C-11') und von 9-H sowie 11-H zu einem Signal bei 114.7 ppm (C-7') erlaubte die vollständige Zuordnung des ersten Ringes. Die Korrelation von H-11 zu dem Carbonyl C-12 (189.1 ppm) gestattete dessen Lokalisation neben C-11'. Die ¹H-NMR-Signale bei 6.91 und 7.04 ppm mit einer Kopplungskonstanten ⁴J = 1.5 Hz stammten von den *meta*-ständigen Protonen 2-H und 4-H. Die HMBC-Wechselwirkungen beider Protonen zu C-3 und 3-CH₃ führten zu deren Identifikation. Weitere Wechselwirkungen ermöglichten die Zuordnung von C-4', des hydroxysubstituierten C-1 und von C-12''. Das Signal von 5-H (7.61 ppm) zeigte Korrelationen zu C-4 und C-4'. Die Wechselwirkungen von 5-H zu dem hydroxysubstituierten C-6 und zu C-6' erlaubte zusammen mit der Korrelation des 6-OH-Protons zu C-5, C-6, C-6' die Lokalisation dieser Atome. Die starke Tieffeldverschiebung der Protonen der Hydroxygruppen deutete darauf hin, daß sie alle starke Wasserstoff-Brücken zu Carbonyl-Sauerstoff-Atomen ausbildeten. Dies führte zu der in Abb. 27 dargestellten Verknüpfung der beiden Molekülfragmente.

Eine Literaturrecherche zeigte, daß ein Molekül mit dieser Struktur, Dehydrorabelomycin (**49**), bereits aus anderen Streptomyceten-Stämmen, wie z.B. *S. murayamaensis* und *S. olivaceus*, isoliert worden war.^[189-191] Die physikalischen und spektroskopischen Daten der isolierten Verbindung stimmten vollständig mit denen aus der Literatur überein.

Um sicherzustellen, daß es sich nicht um ein Artefakt handelte - in einer Literaturstelle^[192] wurde berichtet, daß sich Rabelomycin leicht unter Wasserabspaltung in **49** umwandelt - wurde noch einmal eine unbearbeitete Probe der Fermentation per HPLC mit **49** verglichen. Dies bestätigte, daß Dehydrorabelomycin von dem Streptomyceten gebildet wird und es sich nicht um ein Aufarbeitungsartefakt handelte.

5.5 Strukturaufklärung von Pyrocoll (**51**) und Pyrrol-2-carbonsäure (**50**)

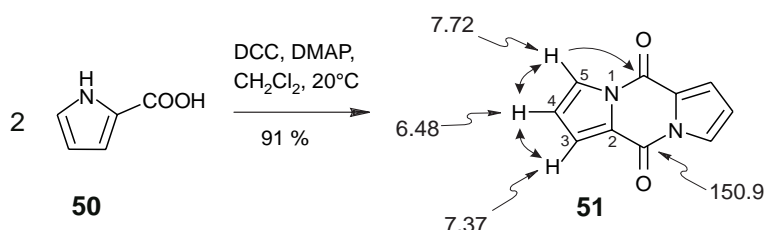
Der alkalophile Streptomyceten-Stamm AK 409, der aus einer Bodenprobe einer Stahlschlackehalde isoliert worden war, produzierte mehrere Metabolite, von denen zwei in Tübingen isoliert werden konnten. Die erste der beiden Verbindungen wurde anhand ihres charakteristischen MS-Fragmentierungsmusters^[77] als Pyrrol-2-carbonsäure (**50**) (vgl. Schema 6; nächste Seite) identifiziert. Alle physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[193] (dort ist die Isolierung von **50** aus *Streptomyces griseoflavus* B 71 beschrieben) und den Daten einer Referenzprobe^[158] überein.

Die Feinmassenbestimmung des $[M]^+$ -Peaks führte für die zweite isolierte Verbindung zu der Summenformel $C_{10}H_6N_2O_2$. Das 1H -NMR-Spektrum zeigte Signale von drei benachbarten aromatischen Protonen (6.48, 7.37 und 7.72 ppm) (vgl. Schema 6), während im ^{13}C -NMR-Spektrum Signale, die zu einem Amid-Kohlenstoff (150.9 ppm), drei tertiären (114.7, 123.4 und 123.7 ppm) und einem quartären (124.3 ppm) aromatischen Kohlenstoffatom paßten, sichtbar waren. Die aus den NMR-Experimenten resultierende Summenformel C_5H_3NO deutete, im Vergleich mit der aus der exakten Masse abgeleiteten Summenformel, auf ein aus zwei NMR-spektroskopisch äquivalenten Hälften bestehendes Molekül hin. Die kleinen Kopplungskonstanten der aromatischen Protonen deuteten auf ein Pyrrol-System hin. Die cyclische Struktur wurde durch das HMBC-Experiment (Schema 6) bestätigt, da jedes Proton Korrelationen zu jedem Kohlenstoff-Signal zeigte. Die Carbonylgruppe mußte in 2-Position lokalisiert sein, da die drei Protonen eindeutig benachbart waren und so nur noch diese Position für einen Substituenten zur Verfügung stand.

Die beiden Molekülhälften mußten aufgrund der bereits oben beschriebenen C_2 -Symmetrie, der HMBC-Wechselwirkung zwischen 5-H und dem Carbonyl-C-Atom und dessen für ein Amid typischen Shiftes im ^{13}C -NMR zwischen dem Carbonyl und dem Pyrrol-Stickstoff gekuppelt sein. Aus dem bisher gesagten resultierte Struktur **51** (Schema 6). Das

Diketopiperazin **51** war bisher nur als Pyrolyseprodukt^[194] (unter dem Namen Pyrocoll) und als Bestandteil von Zigarettenrauch^[195] bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde es erstmals als Naturstoff isoliert. Da **51** bereits in einer Probe der Fermentation nachweisbar war (per HPLC), konnte eine spontane Bildung ausgehend von **50**, das ein wahrscheinlicher biosynthetischer Vorläufer von **51** ist, während der Aufarbeitung ausgeschlossen werden.

Eine ‘biomimetische’ Synthese (vgl. Schema 6) von **51** aus **50** gelang in einem Schritt mit einer Ausbeute von 91 %; damit wurden die bisher bei früheren Synthesen, durch eine Flash-Vakuum-Pyrolyse^[194] oder über das Pyrrolcarbonsäurechlorid,^[196] erreichten Ausbeuten deutlich übertroffen.^[4]

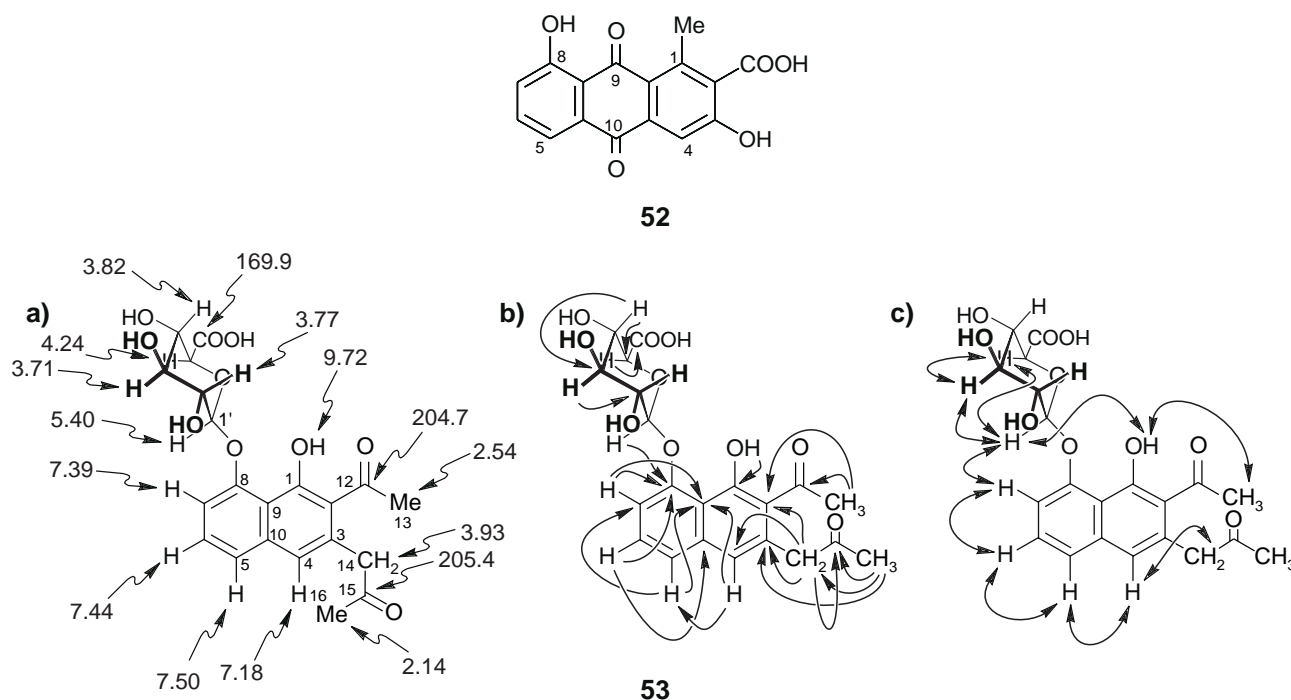


Schema 6. Synthese von Pyrocoll (**51**) ausgehend von Pyrrolcarbonsäure (**50**); wichtige chemische Verschiebungen von Pyrocoll sowie HMBC- und COSY-Wechselwirkungen von **51**

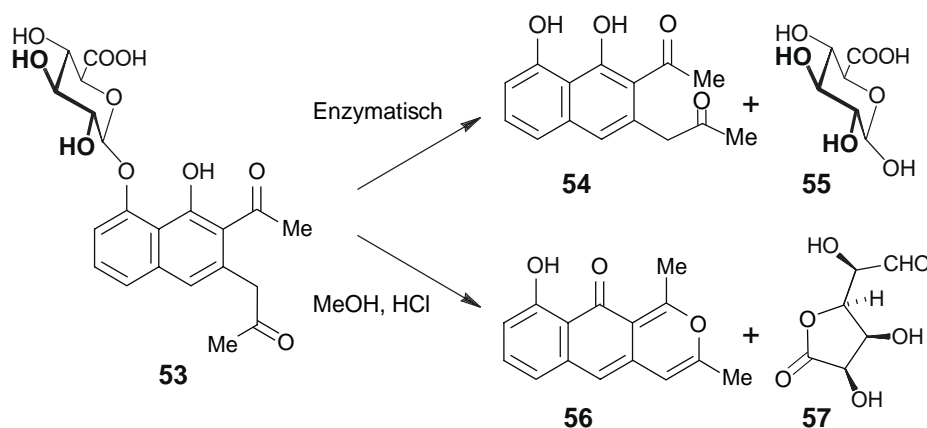
5.6 Strukturaufklärung des Anthrachinones **52**, des Glucuronides **53** und Nachweis des Harris-Franck-Ketones (**54**)

Aus dem Streptomyceten-Stamm AK 671 wurden zwei Verbindungen isoliert. Die Feinmassenbestimmung der ersten isolierten Verbindung führte zu der Summenformel $C_{16}H_{10}O_6$. Das 1H -NMR-Spektrum mit Signalen von vier aromatischen Protonen und einer Methylgruppe deutete, zusammen mit dem ^{13}C -NMR-Spektrum - in dem sich zwei Carbonyl-Kohlenstoffe, zwölf aromatischer Kohlenstoffe und eine Methylgruppe zeigten - auf das Vorliegen eines Anthrachinons hin. Durch Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen aus der Literatur^[197-199] konnte die Verbindung als das bereits aus Streptomyceten bekannte Anthrachinon **52** (Abb. 28, nächste Seite) identifiziert werden.

Die zweite isolierten Verbindung zeigte im ESI-MS einen Molekülpeak bei m/z 435 $[M+H]^+$, im EI-MS sowie im DCI-MS wurde jedoch nur ein Fragment mit m/z 240 beobachtet. Ein HR-MS erlaubte die Zuordnung der Summenformel $C_{15}H_{12}O_3$ zu diesem Signal. Erste 1H -NMR-Experimente deuteten auf das Vorliegen eines Glycosides hin. Es waren Signale des Zucker-Restes, dreier benachbarter aromatischer Protonen (7.50, 7.44 und 7.39 ppm), die ein charakteristisches Kopplungsmuster zeigten, eines aromatischen Protons (7.14 ppm), das keine Kopplungen aufwies, einer Methylengruppe (3.93 ppm) und zwei zu Methylgruppen gehörende Singulets bei 2.54 und 2.14 ppm zu sehen (vgl. Abb. 28a).



ppm) und CH-5' (4.25 ppm) gelang analog. 5'-H zeigte zudem HMBC-Wechselwirkungen zu C-1' und zu einem Carbonsäure-Kohlenstoff (169.9 ppm). Das ROESY-Experiment zeigte Wechselwirkungen zwischen 1'-H, 3'-H und 5'-H und gab so einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Glucuronsäure. Die Kopplungskonstante ($J = 7.5$ Hz) und die chemische Verschiebung des 1'-H deutete auf das Vorliegen des β -Anomeren hin. Die HMBC-Wechselwirkung zwischen 1'-H und C-8 sowie die ROESY-Wechselwirkungen zwischen 1-OH und 2'-H sowie zwischen 7-H und 1'-H erlaubten die Lokalisation der Glucuronsäure in 8-Position des Aglycons. Eine saure Hydrolyse (vgl. Schema 7) führte zu **56**^[200-203] und **57**. Der für **57** gefundene Drehwert ($\alpha_D^{20} = +20.9$) entsprach der Literatur ($\alpha_D^{20} = +18.5$) für D-3-Glucuronsäurelacton^[204] und bewies so die Konfiguration des Glucuronsäure-Restes in **53**. Die für **53** resultierende Struktur ist in Schema 7 dargestellt. Die Verbindung **53** ist bisher noch nicht in der Literatur beschrieben, jedoch war das Aglycon, **54**, als Syntheseprodukt bekannt.^[200,202,203] In diesen Literaturstellen ist auch die Bildung von **56** aus **54** unter sauren Bedingungen beschrieben. Eine enzymatische Hydrolyse (vgl. Schema 7) mit einer β -Glucuronidase führte zu D-Glucuronsäure (**55**)^[204] und dem Aglycon **54**, das mit Hilfe eines HPLC-Coelutionsexperimentes in dem Kulturfiltrat nachgewiesen werden konnte. Da diese Diketon bisher noch nicht als Naturstoff bekannt war, wurde der Name Harris-Franck-Keton vergeben.^[5]



Schema 7. Saure und enzymatische Hydrolyse von **53**

5.7 Verfütterungsexperimente an dem Streptomyces-Stamm AK 671

Um die Biosynthese der Verbindungen **52** – **54** aufzuklären, wurden in Tübingen [$^{13}\text{C}_2$]-Natriumacetat an Flüssigkulturen des Streptomyces AK 671 verfüttert und die isolierte Verbindung im Rahmen dieser Arbeit analysiert. Bei diesen Ansätzen wurde der Naturstoff **53** verstärkt gebildet. Es konnte ein deutlicher Einbau der markierten Acetat-Einheiten beobachtet werden. Im ^{13}C -NMR Spektrum des markierten **53** war für jedes Kohlenstoff-Atom neben dem Zentralpeak (aus unmarkiertem Material stammend) ein Dublett zu sehen

(die theoretischen Grundlagen dieser Technik sind bereits in Kapitel 4.1, Seite 32 beschrieben).

Die beobachteten Einbauraten, die durchschnittlich 399 % betragen (d.h. es war *ca.* viermal soviel Material durch den Einbau der Acetat-Einheiten markiert als durch natürliche vorkommendes ^{13}C), und die beobachteten Kopplungskonstanten sind in Tabelle 3 (nächste Seite) zusammengestellt. Wie aufgrund der abweichenden Biosynthese erwartet, konnte für den Glucuronsäure-Rest kein Einbau beobachtet werden. Ausgehend von den Kopplungskonstanten konnte das in Abb. 29 dargestellte Einbaumuster für **53** abgeleitet werden. Für die CH_3 -16 Gruppe wurde nur ein Singulett, das aber deutlich verstärkt war beobachtet. Dies spricht dafür, daß es ebenfalls aus einer Acetat-Einheit stammt, sein ‚Partner‘ jedoch im Verlauf der Biosynthese abgespalten wird. Für **53** wurde das in Abbildung 29 dargestellte 2D-INADEQUATE-Spektrum erhalten, daß das aus den Kopplungskonstanten abgeleitete Einbaumuster bestätigte.

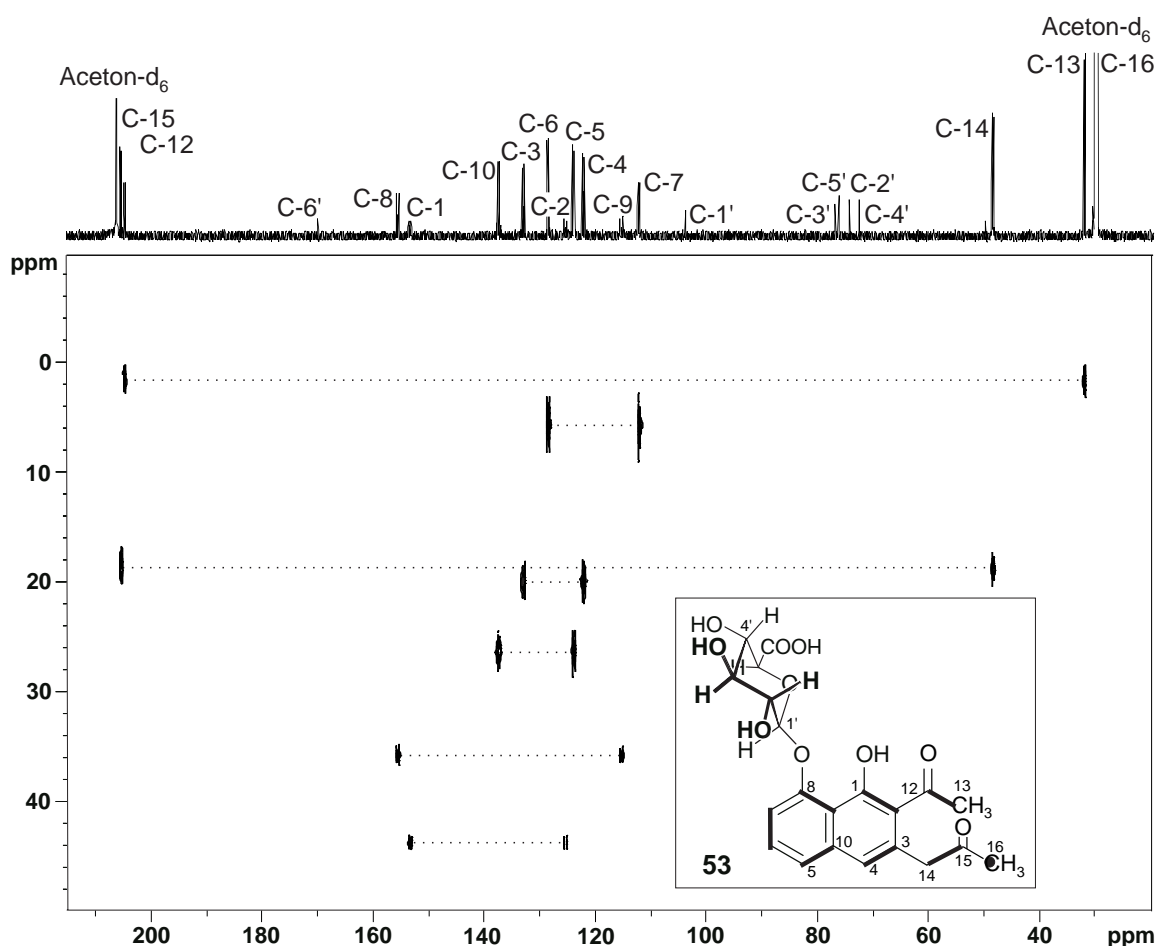


Abb. 29. 2D-INADEQUATE-Spektrum von markiertem Franck-Harris-Keton (**53**) und das daraus resultierende Einbaumuster

Tab. 3. Einbauraten und Kopplungskonstanten von **53**

δ (ppm)	C-Atom	I_s^a (%)	$^1J_{C-C}$ (Hz)	δ (ppm)	C-Atom	I_s^a (%)	$^1J_{C-C}$ (Hz)
29.9	CH ₃ -16	-	s	124.0	CH-5	344.6	55.6
32.0	CH ₃ -13	423.2	42.5	125.5	C-2	406.4	77.2
48.4	CH ₂ -14	416.7	37.9	128.5	CH-6	354.8	54.5
72.5	CH-4'	-	s	133.0	C-3,	517.3	63.1
74.2	CH-2'	-	s	137.4	C-10	399.5	55.6
76.3	CH-5'	-	s	153.5	C-1	315.1	74.9
76.9	CH-3'	-	s	155.6	C-8	391.1	68.0
103.9	CH-1'	-	s	169.9	C-6'	-	s
112.2	CH-7	408.6	55.1	204.7	CO-12	489.9	42.7
115.4	C-9	348.8	66.8	205.4	CO-15	367.6	37.9
122.1	CH-4	408.6	62.8				

^a Intensitätsverhältnis der Satellitenpeaks im Vergleich zu dem Zentralpeak.

5.8 Einordnung der Metabolite

Die Bioassay-assistierte Suche nach bioaktiven Metaboliten aus Streptomyceten erwies sich als sehr erfolgreich, da sich nahezu alle isolierten Verbindungen durch interessante Bioaktivitäten auszeichnen. So werden Derivate der isolierten Benzoesäuren **46** und **47** aufgrund ihrer antibiotischen und fungiziden Eigenschaften in der Lebensmittelchemie eingesetzt. Für **45**^[205] und **48**^[181] sind ebenfalls antibiotische Eigenschaften bekannt, während für Dehydrorabelomycin (**49**) Antitumor-Aktivitäten^[189] beschrieben sind. Da jedoch ein Großteil der Verbindungen bereits in der Literatur beschrieben war, ist es dringend erforderlich, in weiteren Arbeiten die Dereplikation bekannter Naturstoffe zu verbessern und das Konzept um eine Kontroll-Stufe, z. B. eine Untersuchung der Rohextrakte mittels HPLC-MS, zu erweitern, um bekannte Metabolite mit Hilfe einer Datenbank identifizieren zu können und so unnötige Isolierarbeiten einzusparen.

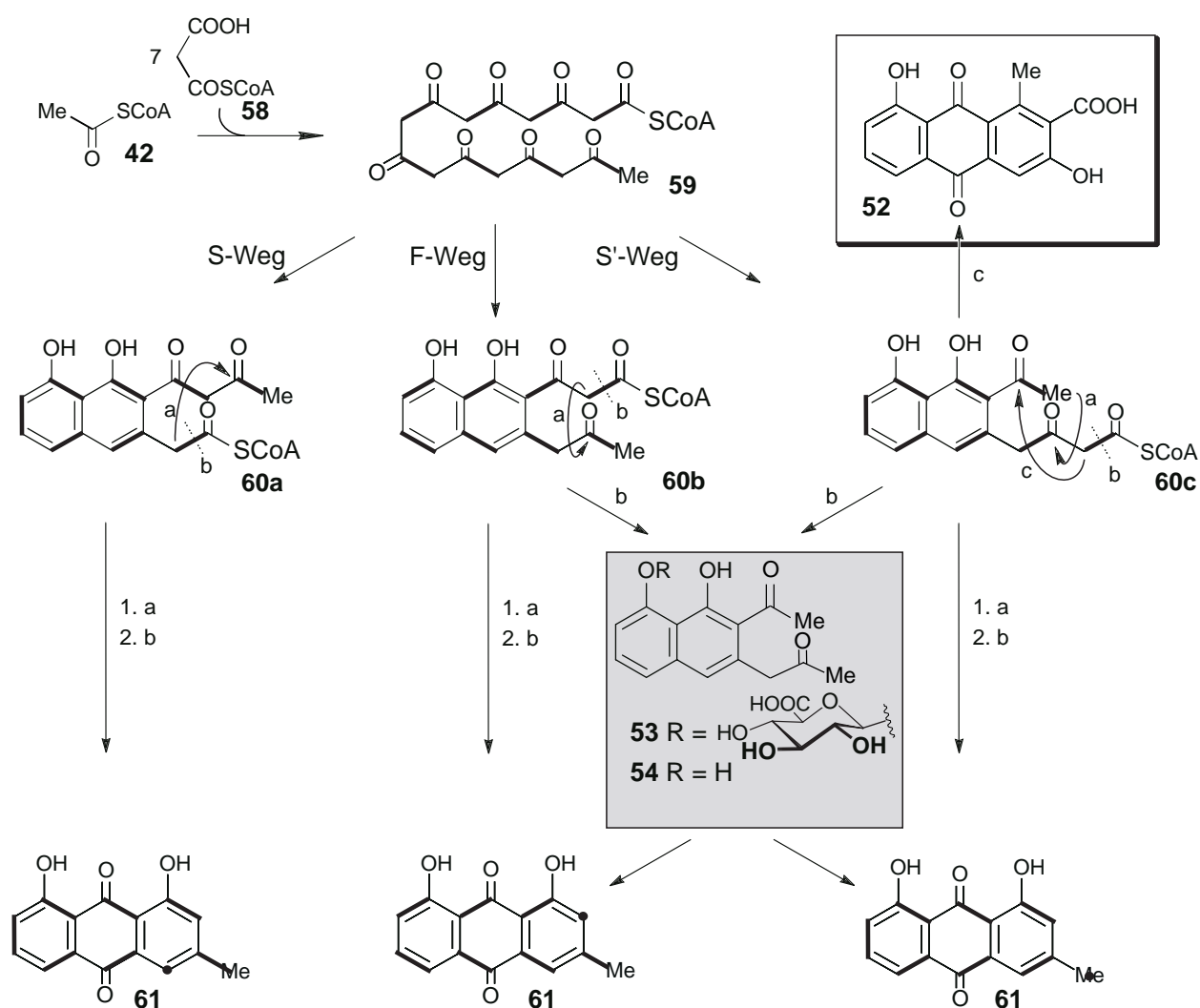
Das hier erstmals als Naturstoff isolierte Pyrocoll (**51**) war bisher nur als Pyrolyseprodukt^[194] und als Bestandteil von Zigarettenrauch^[195] bekannt, jedoch waren noch keine Untersuchungen zur Bioaktivität durchgeführt worden. Untersuchungen in Tübingen zeigten neben einer stark antibiotischen Aktivität gegen *Arthrobacter*-Stämme, moderate fungizide Aktivitäten gegen *Botrytis cinerea*, *Aspergillus viridi nutans* und *Paecilomyces variotii*, jedoch keine Aktivität gegen Hefen. Die Testung gegen protozoische Parasiten ergab geringe Aktivitäten gegen *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* und *T. brucei rhodesiense*. Gegen *Leishmania donovani* wurde ein IC₅₀ >1 µg/ml (Standard Pentostam in dieser Testreihe 52.9 µg/ml) beobachtet. Jedoch zeigten sich bereits ab 7.1 µg/ml cytotoxische Effekte an menschlichen Zelllinien. Besonderes Interesse erregten die Antitumor-Aktivitäten von **51**: Der Einfluß auf das Wachstum von Säugetierzellen wurde an L5178y-Zellen (ED₅₀:

$0.65 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$), HeLa-S3-Zellen ($2.1 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$) und PC-12-Zelllinien ($> 20 \mu\text{g/ml}$) ermittelt. Die beobachteten Effekte können den unterschiedlichen Zellteilungsgeschwindigkeiten zugeordnet werden. Während bei den schnellwachsenden L5178y-Zellen eine starke Inhibition zu sehen ist, zeigen sich im Test an den langsamer wachsenden HeLa-S3-Zellen geringere und bei den am langsamsten wachsenden PC-12-Zellen kaum Effekte. Daraus folgt, daß **51** Effekte auf Prozesse während der S-Phase hat. In weiteren Testungen bei der Oncotest GmbH, Freiburg wurden diese Ergebnisse an permanenten humanen Krebszelllinien in einem Monolayer-(Proliferationshemm-)Assay überprüft. Eine selektive Wirkung war an Mammakarzinom-Zelllinien [IC_{70} : $0.22 \mu\text{g/ml}$ (MCF7) bzw. $0.2 \mu\text{g/ml}$ (401NL)] zu erkennen. Nach erfolgreichen Versuchen an Tumorkolonien laufen derzeit *In-vivo*-Versuche an Nacktmäusen. Die hierfür benötigten Substanzmengen konnten durch die bereits oben beschriebene Partialsynthese problemlos zur Verfügung gestellt werden.

Die aus diesem Stamm ebenfalls isolierte Pyrrol-2-carbonsäure (**50**), die bereits aus anderen Streptomyceten-Stämmen bekannt war,^[193] erlaubte interessante biosynthetische Schlußfolgerungen, nachdem gezeigt wurde (vgl. Kapitel 5.5), daß es sich bei **51** nicht um ein Isolierungsartefakt (als Kondensationsprodukt aus zwei Molekülen **50**) handelt. Das Vorliegen von **50** spricht gegen die Bildung von **51** aus einem cyclischen Prolin-Dipeptid und für die Biosynthese ausgehend von **50**, das seinerseits vermutlich aus L-Prolin durch Dehydrierung hervorgeht. Die durchgeführte Synthese von **51** ausgehend von **50** stützt nicht nur die diskutierte Biogenese, sondern übertrifft mit einer Ausbeute von 91 % auch deutlich die in der Literatur beschriebenen Synthesen über das Pyrrolcarbonsäurechlorid^[196] bzw. durch Vakuumpyrolyse.^[194]

Die aus dem Stamm AK 671 isolierten Verbindungen **52**, **53** und **54** erregten höchstes Interesse, da sie einen Einblick in die Anthrachinon-Biosynthese erlaubten. Die sowohl in Mikroorganismen als auch in höheren Pflanzen vorkommenden Anthrachinone bilden eine große, strukturell sehr breit gefächerte Gruppe pharmakologisch interessanter Sekundärmetabolite, deren Biogenese oft über den Acetat-Malonat-Weg erfolgt.^[8] Von Chrysophanol (**61**), ein in Pilzen^[206,207] und höheren Pflanzen^[208-210] vorkommendes Anthrachinon, leiten sich eine Vielzahl weiterer Naturstoffe ab.^[211-213] Aufgrund einiger Strukturmerkmale wurde schon früh vermutet, daß ein aus Kopf-zu-Schwanz gekuppelten Essigsäure-Bausteinen bestehendes lineares Poly- β -Keton **59** ein Intermediat in der Biosynthese von **61** ist. Zur Biogenese von **61** in höheren Pflanzen wurden in den sechziger Jahren Untersuchungen von M. H. Zenk^[214] und J. W. Fairbairn^[215] mit markiertem Acetat durchgeführt, welche die polyketidische Herkunft belegten. So wird aus einem Acetyl-Coenzym A (**42**) und sieben Molekülen Malonyl-Coenzym A (**58**) das Polyketid **59** aufgebaut, aus dem die Anthrachinone wie z.B. **61** gebildet werden (Schema 8, nächste Seite).

Während zwar einige Studien zu den letzten Schritten der Biogenese vorliegen,^[209,216,217] ist der Ablauf der Biosynthese zwischen **59** und (*R*)-Prächrysophanol,^[218] einer bereits vollständig cyclisierten Vorstufe des Chrysophanols, noch nicht abschließend geklärt. Derzeit werden für Streptomyceten (S-Weg) und Pilze (F-Weg) verschiedene Faltungsmöglichkeiten diskutiert.^[219] Weitere Varianten (S'-Weg) sind ebenfalls denkbar. Die Lage der Acetat-Einheiten in **61** und die Intermediate (**60a-60c**) unterscheiden sich für diese Wege (vgl. Markierungen in Schema 8). 1977 führten T. M. Harris und Mitarbeiter biomimetische Modellsynthesen durch.^[200-202] Aufbauend auf diese Synthesen wurden von B. Franck und A. Stange Verfütterungsstudien an *Penicillium islandicum* mit dem ¹⁴C-markierten Naphthalin-Baustein **54** durchgeführt, bei denen ein Einbau in Islandicin (1-Hydroxychrysophanol) und in das Anthrachinon-Dimer Skyrin beobachtet wurde.^[203] Dies legt auch für **61** eine Bildung aus **54** nahe (vgl. Schema 8), während andere Arbeiten^[220] Biosynthesewege postulieren, bei denen das Polyketid **59** erst vollständig cyclisiert und im Anschluß die Carboxyl-Gruppe abgespalten wird.



Schema 8. Biosynthese der Anthrachinone: Zur Verdeutlichung der unterschiedlichen Faltungsmöglichkeiten sind die Acetat-Einheiten in **59**, **60** und **61** markiert

Bei Untersuchungen an *Streptomyces coelicolor*, der den Naturstoff Actinorhodin produziert, gelang die Aufklärung der beteiligten Polyketid-Synthase-Enzyme und -Gene,^[221-222] die heute in einer Vielzahl von Variationen in den verschiedensten Organismen identifiziert wurden.^[223,224] Da innerhalb der Multienzym-Komplexe die verschiedenen Reaktionen direkt hintereinander ablaufen, kann die Suche nach Intermediaten dieser Biogenese bisher nur bescheidene Erfolge^[225-227] - in Form isolierter Nebenprodukte der Anthrachinon-Biosynthese - vorweisen. Aus einer Mutante von *S. coelicolor* wurde ein vermutlich aus **60** durch Umlagerung hervorgegangenes Naphthochinon als Nebenprodukt der Actinorhodin-Biosynthese isoliert.^[225] Es konnte jedoch noch keines der postulierten Intermediate zwischen dem Polyketid **59** und dem (*R*)-Prächrysophanol identifiziert werden.

Mit den Verbindungen **53** und **54** wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmals solche Zwischenstufen, die einen Einblick in diese interessante acetogenine Biosynthese erlauben, nachgewiesen. Nach der Isolierung von **52** – **54** blieb zu diskutieren, ob es sich bei dem Harris-Franck-Keton (**54**), wie von B. Franck postuliert, um ein echtes Intermediat der Anthrachinon-Biosynthese handelte oder ob **54** ein Nebenprodukt war. Bei der Bildung von **61** aus **60** wurde in neueren Arbeiten vermutet, daß zuerst die Aldol-Kondensation (Schema 8; Verbindung **60**; Reaktion a) und im Anschluß die Decarboxylierung (Schema 8; Verbindung **60**; Reaktion b) stattfindet. Bei einer vorzeitigen Decarboxylierung, wie früher angenommen, wird die CH-Acidität so weit abgesenkt, daß ein anschließender Ringschluß (von **54**) deutlich erschwert würde.

Verbindung **54** kann nicht aus **60a** gebildet werden, daher kann der S-Weg ausgeschlossen werden, jedoch ist die Bildung aus **60b** und **60c** möglich. Der S'-Weg ist hierbei wahrscheinlicher, da es sich bei dem Organismus, aus dem das Harris-Franck-Keton (**54**) isoliert wurde, um einen Streptomyceten handelt. Zudem kann, ausgehend von der hierbei auftretenden Zwischenstufe **60c**, daß ebenfalls isolierte **52** gebildet werden. Es war jedoch auch vorstellbar, daß Enzyme für eine Weiterreaktion zu **61** fehlen oder gestört sind und sich daher **54** anreichert, während die Bildung von **52** über **60c** nicht betroffen ist. Denkbar war, daß im Anschluß **54** in Form von **53** von den Mikroorganismen 'entgiftet' wird. Andererseits war auch denkbar, daß eine Weiterreaktion durch die Glucuronierung verhindert wird und sich **53** deshalb ansammelt.

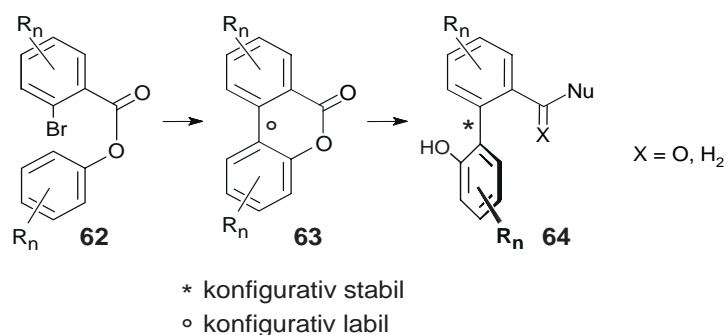
Zur Klärung dieser Fragen wurde ein Verfütterungsexperiment mit doppelt markiertem Acetat durchgeführt. Dabei wurde bei **53** ein Einbau beobachtet. Der Naphthalin-Körper war markiert, dies beweist den acetogeninen Ursprung dieses Molekülteiles, während für den Glucuronsäure-Rest (der nicht aus Acetat gebildet wird) kein Einbau beobachtet wurde. Das ermittelte Faltungsmuster (vgl. Abb. 29; Seite 48) läßt, nach Ausschluß von **60a**, nur **60c** (vgl. Schema 8) als Vorstufe zu und belegt somit die Entstehung auf dem S'-Weg. Besonders

charakteristisch war hierbei das Singulett für CH₃-16 im ¹³C-NMR, das einen Einbau zeigte, aber keine Kopplung aufweist. Es besaß keinen ‚Partner‘ mehr, da dieser durch Decarboxylierung (Reaktion b; Schema 8) abgespalten wurde. Die Lage dieser halben Acetat-Einheit, unterscheidet sich für die drei denkbaren Wege (vgl. Markierungen in **61** in Schema 8) und bestätigt, die bereits aus dem Faltungsmuster getroffene Zuordnung.

6 Synthese von Ancistroealain A (19) nach dem Lacton-Konzept

6.1 Das Lacton-Konzept

Bei der Darstellung von Naphthylisochinolininen wie Ancistroealain A (**19**) besteht die zentrale Aufgabe in dem Aufbau der Biarylachse. Zur Synthese dieses in vielen Naturstoffen auftauchenden Strukturelementes, wurden bereits zahlreiche Methoden entwickelt.^[228-231] Zu den wichtigsten *intermolekularen* Kupplungsverfahren zählen die Stille- und die Suzuki-Kupplungen, die durch die unterschiedliche Aktivierung der beiden Bausteine einen regioselektiven Aufbau der Achse erlauben.^[228,229] Ihre Grenzen finden diese Methoden jedoch bei der Synthese von Verbindungen, die sterisch anspruchsvolle Substituenten in der Umgebung der Biarylachse tragen, sowie bei der atropselektiven Synthese rotationgehminderter Biaryle. Zur Synthese solcher Verbindungen wurde in unserer Arbeitsgruppe ein *intramolekulares* Verfahren entwickelt, das ‚Lacton-Konzept‘, und erfolgreich bei der stereoselektiven Synthese einer Vielzahl axialchiraler Naturstoffe und Reagenzien eingesetzt.^[232-234] Hierbei wird die atropselektive Synthese der Biarylachse anders als bei den *intermolekularen* Verfahren in zwei Schritten aufgebaut. Im ersten Schritt erfolgt die Synthese der Biarylachse, während im zweiten Schritt die Induktion der chiralen Information erfolgt. Die beiden Bausteine werden über eine Esterbrücke vorfixiert. Die *intramolekular* Palladium-katalysierte Kupplung von **62** zu **63** (Schema 9) läuft oft hochgradig regioselektiv und selbst bei großer sterischer Hinderung neben der Achse in hohen Ausbeuten ab. Die erhaltene Lactonverbrückung bewirkt eine Herabsetzung der Rotationsbarriere an der Achse, so daß das Lacton **63** bei Raumtemperatur als Gemisch beider Atropisomere vorliegt, die sich in der Regel schnell ineinander umwandeln. Aus diesem Gleichgewicht ist es nun möglich, im Sinne einer dynamischen kinetischen Racematspaltung, durch stereoselektive Ringöffnung gezielt eines der konfigurativen stabilen Biaryle wie z.B. **64** zu erhalten.^[232-234]



Schema 9. Das ‚Lacton-Konzept‘

Seit der ersten Synthese eines Naphthylisochinolinins^[235] wurden mit Hilfe verschiedenster Kupplungsverfahren rasch weitere Vertreter dieser interessanten Naturstoffklasse

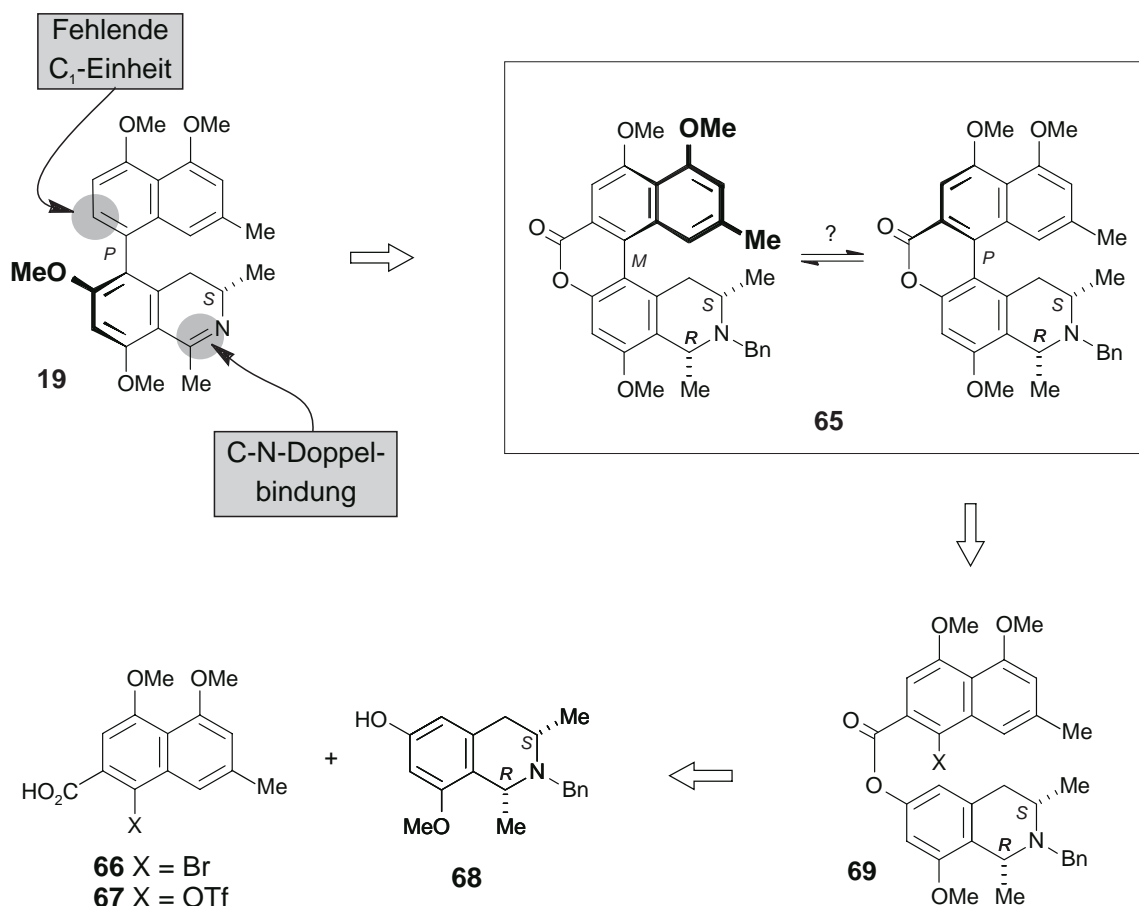
synthetisiert.^[36,232,233,236] Die dabei verwendeten *intermolekularen* Verfahren führten meist zu Atropisomerengemischen,^[237-247] während die wenigen Synthesen, die atropselektive Ansätze verfolgten, oft schlechte Selektivitäten lieferten, nicht zu authentischen Naturstoffen führten und sich nur für eine eingeschränkte Auswahl an Strukturvarianten eigneten.^[238,248-252] Die wichtigste *intramolekulare* Methode zur Synthese von Naphthylisochinolininen ist das Lacton-Konzept.^[253-260] Insgesamt überzeugte das ‚Lacton-Konzept‘ durch seine breite Anwendbarkeit, die guten Ausbeuten, der Möglichkeit der selektiven Synthese beider Atropisomere und dem möglichen Recycling des als Nebenprodukt entstehenden ‚falschen‘ Atropisomeres.

6.2 Retrosynthetische Überlegungen

Wie im vorhergehenden Kapitel dargestellt, scheint das Vorhandensein einer C₁-Einheit *ortho* zur Achse eine unabdingbare Voraussetzung für die Anwendung des ‚Lacton-Konzeptes‘ zu sein. Während z.B. bei 5,1' gekuppelten Naphthylisochinolininen neben der Achse eine Methyl-Gruppe im Naphthalin-Teil vorliegt, gibt es bei den 5,8'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden das Problem, daß die benötigte C₁-Einheit neben der Achse fehlt (Schema 10). Bei der Synthese der Korupensamine A und B wurde dieses Problem gelöst, indem zuerst eine Phenyleinheit an das Isochinolin gekuppelt und nach Öffnung des Lactones der Naphthalin-Körper aufgebaut wurde.^[255,257] Wenn auch diese Synthesestrategie sehr erfolgreich war und den ersten atropselektiven Zugang zu den Korupensaminen ermöglichte, so verlief die Synthese doch weitgehend linear. Bei Ancistroealain A (**19**) wurde daher ein konvergenteres Konzept geplant (Schema 10, Seite 56). Ausgehend von den Naphthalin-Bausteinen **66** oder **67** mit einer zusätzlichen C₁-Einheit, die nicht im Zielmolekül vorhanden ist, und dem Isochinolin-Baustein **68** sollte über den Ester **69** das Lacton **65** aufgebaut werden. Nach atropselektiver Öffnung sollte die nicht mehr benötigte C₁-Einheit - durch Decarboxylierung oder Decarbonylierung - entfernt, und die Synthese von **19** vervollständigt werden. Während die Synthese des Isochinolin-Bausteines **68** aus früheren Arbeiten übernommen werden konnte, mußte die Synthese des Naphthalin-Baustein neu entwickelt werden, da sich frühere synthetische Ansätze aufgrund der zweiten C₁-Einheit nicht übertragen ließen.

Während der Synthese mußte das 3,4-Dihydroisochinolin ‚maskiert‘ werden, da die C-N-Doppelbindung leicht reduziert wird. Bei der Synthese von Ancistrocladisin zeigte sich, daß die Oxidation eines *trans*-1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolines zu einem 3,4-Dihydroisochinolin nur unter harschen Bedingungen (4 d, KMnO₄ in THF) und in schlechten Ausbeuten (16 %) gelingt,^[261,262] während ein *cis*-1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin leicht oxidiert werden kann (15 min, KMnO₄ in THF, bis zu 70 % Ausbeute).^[263] Der deshalb für die Synthese gewählte *cis*-konfigurierte Baustein **68** hatte jedoch auch einen Nachteil. Bei

den bisher nach dem Lacton-Konzept synthetisierten Naphthylisochinolin-Alkaloiden handelte es sich fast ausschließlich um *trans*-konfigurierte Verbindungen, so daß keine Erfahrungen im Umgang mit den *cis*-konfigurierten Zwischenstufen vorlagen. Von Baustein **68** war jedoch schon bekannt, daß er unter basischen Bedingungen leicht epimerisierte.^[80]



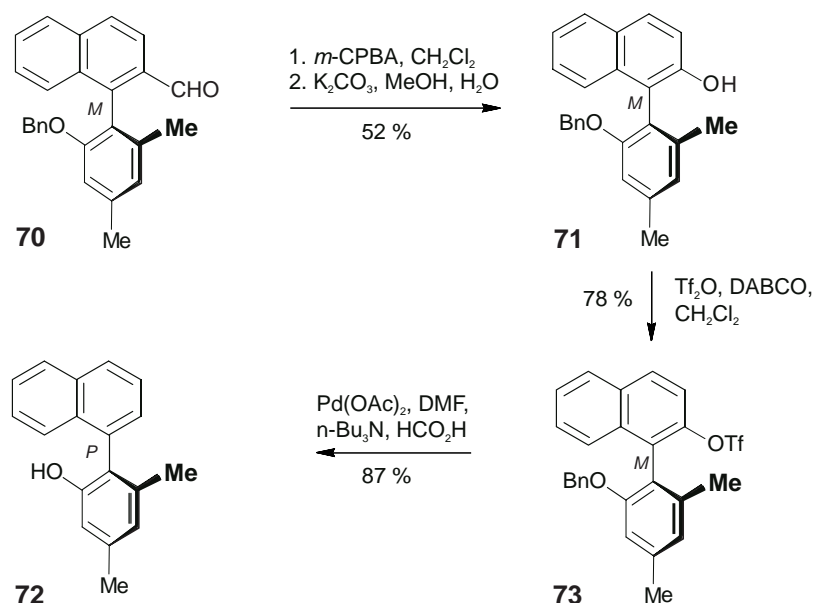
Schema 10. Retrosynthetische Überlegungen zum Aufbau von Ancistroealain A (**19**)

6.3 Decarbonylierung am Modellsystem

Der zentrale Punkt der in Kapitel 6.2 ausgearbeiteten Synthesestrategie - die Entfernung der für das Lacton-Konzept benötigten zusätzlichen C₁-Einheit - wurde zuerst an einem Modellsystem in Zusammenarbeit mit P. Guntupalli untersucht. Die Synthese des literaturbekannten^[264] Biaryles **70** (Schema 11; nächste Seite) gelang ausgehend von 2-Naphthoesäure und 3,5-Dimethylphenol in 6 Stufen und 44 % Ausbeute (99 % ee). Der Schutz der phenolischen Hydroxygruppe war von besonderer Bedeutung, da die Hydroxy-Aldehyde über das Halbacetal isomerisieren können.^[265]

Die Baeyer-Villiger-Oxidation (Schema 11) des Aldehydes **70** mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (*m*-CPBA) und die anschließende Verseifung des entstandenen Esters lieferte das Phenol **71** in guten Ausbeuten. Nach Überführung von **71** in das Triflat gelang die reduktive

Eliminierung. Das Biaryl **72** wurde in drei Stufen ausgehend von **70** mit 35 % Ausbeute erhalten. HPLC-Untersuchungen von **72** und **73** an chiraler Phase bewiesen, daß die Reaktionssequenz kein ‚stereochemisches Leck‘ enthielt und **72** enantiomerenrein erhalten wurde. Versuche, ausgehend von der Säure durch Curtius-Umlagerung über das Azid und das Amin zu **72** zu gelangen, führten nicht zum Erfolg, da bei der Behandlung des Azides mit KOH ein komplexes Produktgemisch entstand.



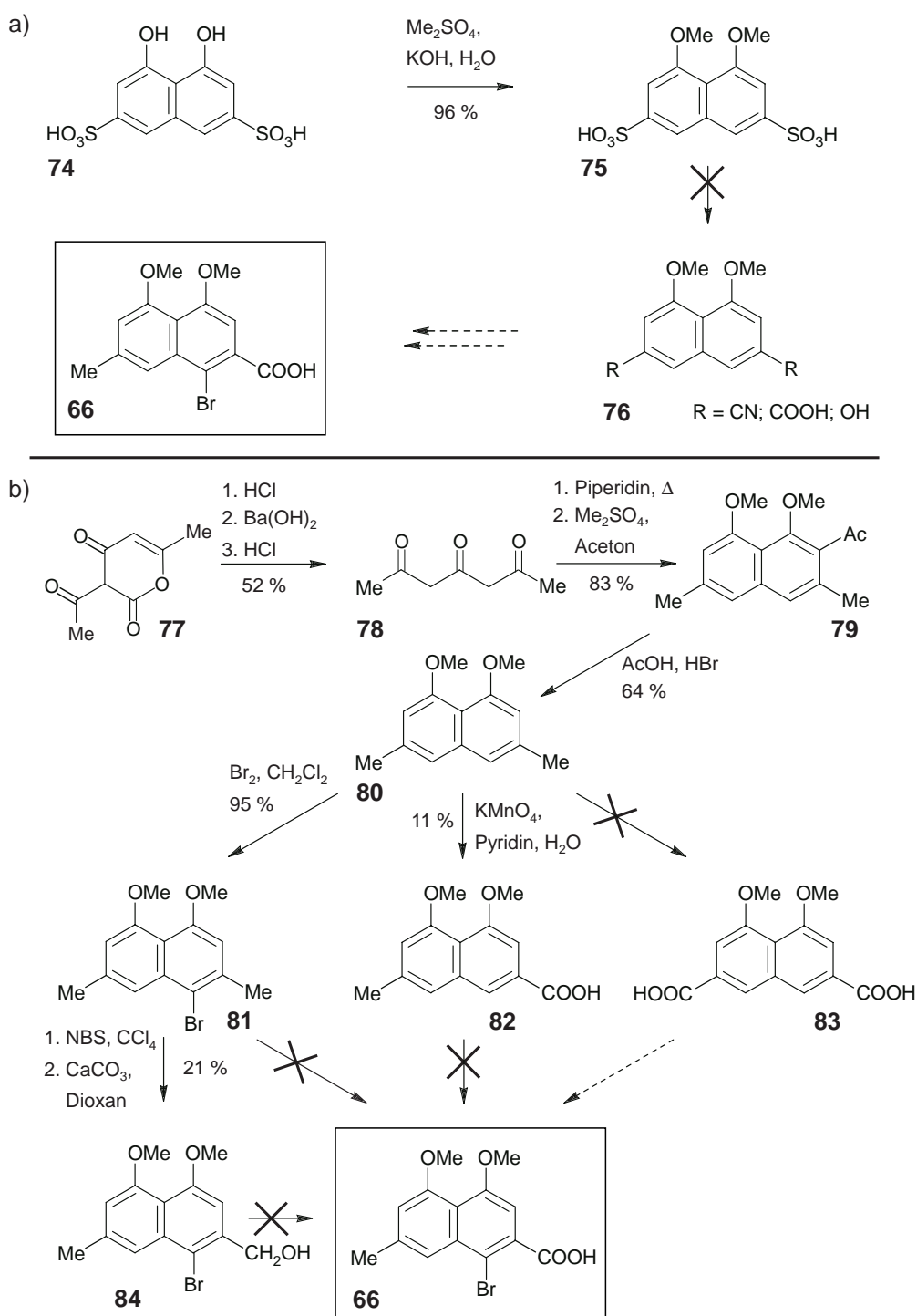
Schema 11. Baeyer-Villiger-Decarbonylierung an einem Biaryl-Modellsystem

6.4 Aufbau des Naphthalinbausteines

Seit über 100 Jahren ist bekannt, daß aromatische Sulfonsäure-Gruppen leicht durch andere funktionelle Gruppen substituiert werden können, so führt z.B. das Schmelzen der Kaliumsalze der Sulfonsäuren mit Natriumformiat zu Carbonsäuren,^[266] die Umsetzung mit Kaliumcyanid zu Nitrilen^[267] und die Reaktion mit Natriumhydroxid zu Phenolen.^[268] Daher stellte die gut verfügbare Chromotropsäure (**74**, Schema 12a, nächste Seite) ein vielversprechendes Edukt für die Synthese des Naphthalin-Bausteines **66** dar. Nach *O*-Methylierung und Überführung der Sulfonsäure- in Carbonsäure-Gruppen sollte man nach Veresterung einer der Säure-Gruppen regioselektiv bromieren und reduzieren, um **66** zu erhalten. Während die Darstellung der Di-*O*-methylchromotropsäure (**75**, Schema 12a) in guten Ausbeuten gelang, scheiterten jedoch alle Versuche zur Derivatisierung der Sulfonsäuregruppen.

Als zweite Option wurde die in Schema 12b dargestellte Synthese von **66** ausgehend von Dehydracetsäure (**77**) über das bekannte Naphthalin **80**^[269] geplant. Die Synthese des Diacetylacetones (**78**) gelang nach Modifikation der Literaturvorschrift,^[270,271] da sich zeigte,

daß im zweiten Schritt mit Bariumhydroxid-Lösung aufgekocht werden muß und es nicht reichte, nur eine warme Lösung zuzugeben.



Schema 12. Erste Versuche zum Aufbau des Naphthalin-Bausteines **66**: a) ausgehend von Chromotropsäure; b) ausgehend von Dehydracetsäure

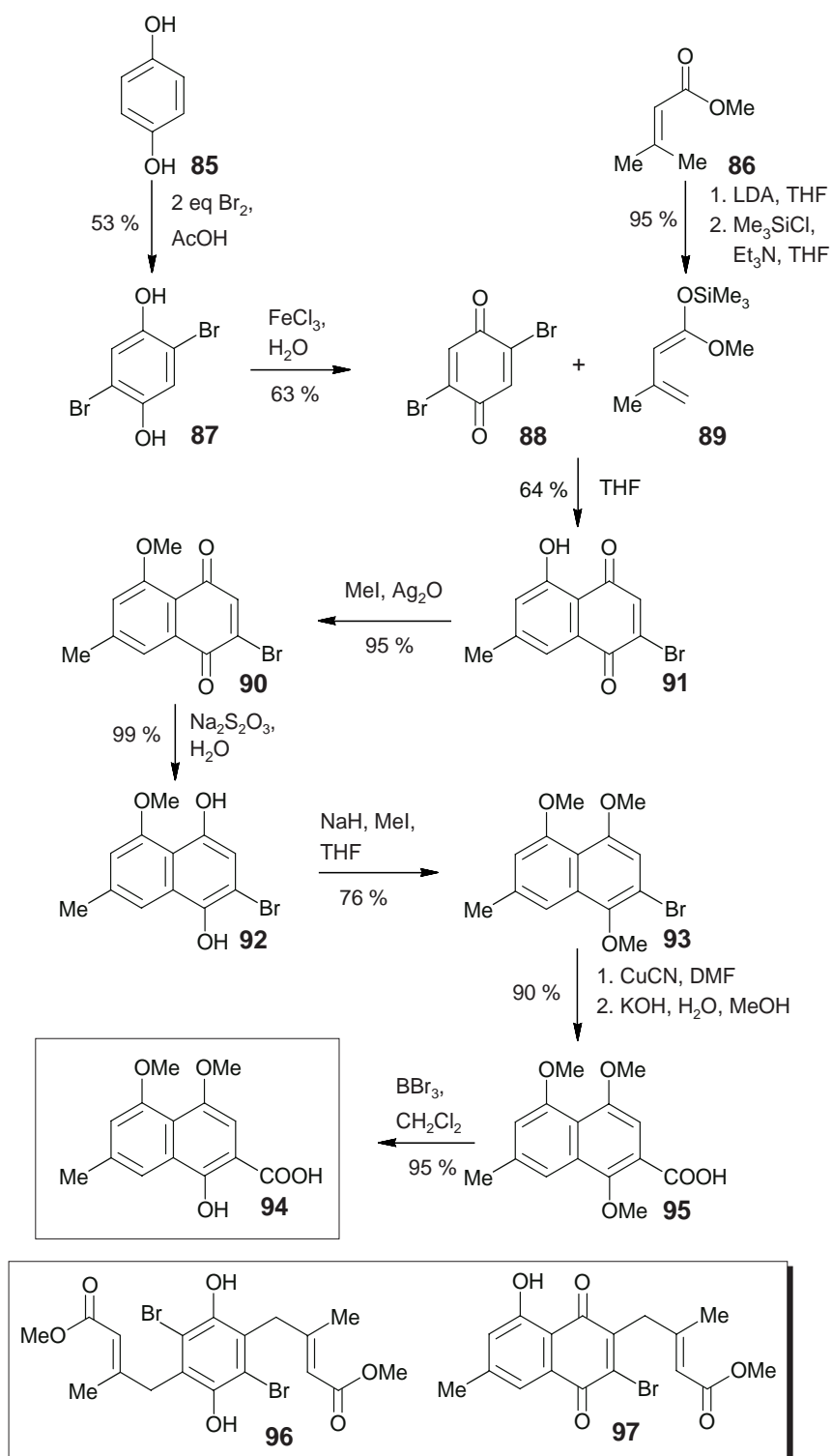
Bei der Synthese von **80** wurde, anders als in der Literatur beschrieben, nach der Kondensation von **78** mit katalytischen Mengen Piperidin, erst *O*-methyliert und an dem erhaltenen **79** die Acetyl-Gruppe abgespalten. So wurde die Ausbeute über diese drei Stufen

von 43 % auf 53 % gesteigert. Bei der Bromierung von **80** wurde **81** in 95 % Ausbeute erhalten.

Die Oxidation von **80** mit O₂ an Cobalt-(II)-acetat- oder Mangan-(II)-acetat-Katalysatoren mit *N*-Hydroxylphthalimid oder 2-Butanon in Essigsäure oder Acetonitril hatte selbst bei einem Druck von 5 bar und Temperaturen bis zu 120 °C keinen Erfolg. Bei Behandlung mit Kaliumpermanganat isolierte man das einfach oxidierte **82**, während die Dicarbonsäure **83** in keinem Ansatz beobachtet wurde. Bei diesen Ansätzen detektierte man, neben nicht umgesetztem Edukt, Zersetzungsprodukte - aufgrund der leichten Oxidierbarkeit von *O*-substituierten Naphthalinen vermutlich Chinone. Dadurch ergab sich das Problem, daß die Syntheseroute nicht wie geplant über **83** geführt werden konnte. Als Ausgangsbasis für die weitere Synthese war **82** nicht geeignet, da die Ausbeuten zu schlecht waren, um genug Material für den weiteren Syntheseweg zur Verfügung zu stellen, und kein Weg gesehen wurde, diesen Baustein regioselektiv in der gewünschten Position zu bromieren. Die radikalische Seitenkettenbromierung von **81** und die anschließende Hydrolyse zu **84** gelangen, jedoch entstand in dieser Reaktion ebenfalls das 6-CH₂OH-Regioisomer. Versuche **81** und **84** zu oxidieren, schlugen fehl. In weiteren Versuchen wurden *O*-acetylierte und *O*-triflierte Derivate von **80** und **81** eingesetzt, jedoch wurde die erhoffte Stabilisierung des Naphthalines durch diese stärker elektronenziehenden Reste nicht erreicht. Die mangelnde Beständigkeit dieser Naphthalin-Systeme unter oxidativen Bedingungen, die schlechten Ausbeuten und die aufwendige Trennung der Reaktionsprodukte führten dazu, daß auch diese Syntheseroute verworfen wurde.

Zum Erfolg führte schließlich eine Route (Schema 13; Seite 60) ausgehend von dem Hydrochinon (**85**) und dem Ester **86** über den literaturbekannten Baustein **93**. Dabei bromierte man **85** mit zwei äquivalenten Brom in Eisessig zu **87**.^[272] Durch eine geänderte Aufarbeitung verbesserte sich bei dieser Reaktion die Ausbeute von 32 % in der Literatur auf 53 %. Bei der anschließenden Oxidation^[273] mit Eisen-(III)-chlorid zu **87** konnte die Ausbeute auf 63 % gesteigert werden. Andere in der Literatur^[274,275] beschriebene Reaktionen zur Synthese von **87** ließen sich nicht reproduzieren oder führten zu falschen Regioisomeren. Die Darstellung von **89** ausgehend von **86** gelang mit 95 % Ausbeute (Literatur:^[276,277] 71 %). Bei der weiteren Umsetzung mit **88** zu **91** wurden neben dem Produkt zwei interessante Nebenprodukte **96** und **97**, bei denen zwei Moleküle **89** mit einem Molekül **87** reagiert hatten, aber noch kein oder nur ein Ringschluß stattgefunden hatte, isoliert. Die Konfigurationen der Doppelbindungen bei **96** und **97** wurden nicht untersucht, da sie für die weiteren Betrachtungen nicht relevant waren. In Abb. 13 ist willkürlich die *E*-konfiguration abgebildet. Diese Nebenprodukte erlaubte die Optimierung der Reaktion. Durch einen Unterschuß an **89** und Zugabe von Kieselgel (katalytisch aktive Oberfläche) konnte im Vergleich zur Literatur^[278]

die Ausbeute deutlich von 44 % auf 64 % gesteigert werden. Da eine direkte Darstellung des *O*-Methylierungsmusters (1-OH; 4,5-OMe) von **94** nicht möglich war und sich zeigte, daß die nach Reduktion von **91** entstehende Trihydroxyverbindung nur mäßig stabil war, wurde erst eine *O*-Methylierung durchgeführt, das Produkt **90** zu **92** reduziert und zum Schluß **92** in den Trimethylether **93** überführt.



Schema 13. Synthese des Naphthalin-Bausteines **94**

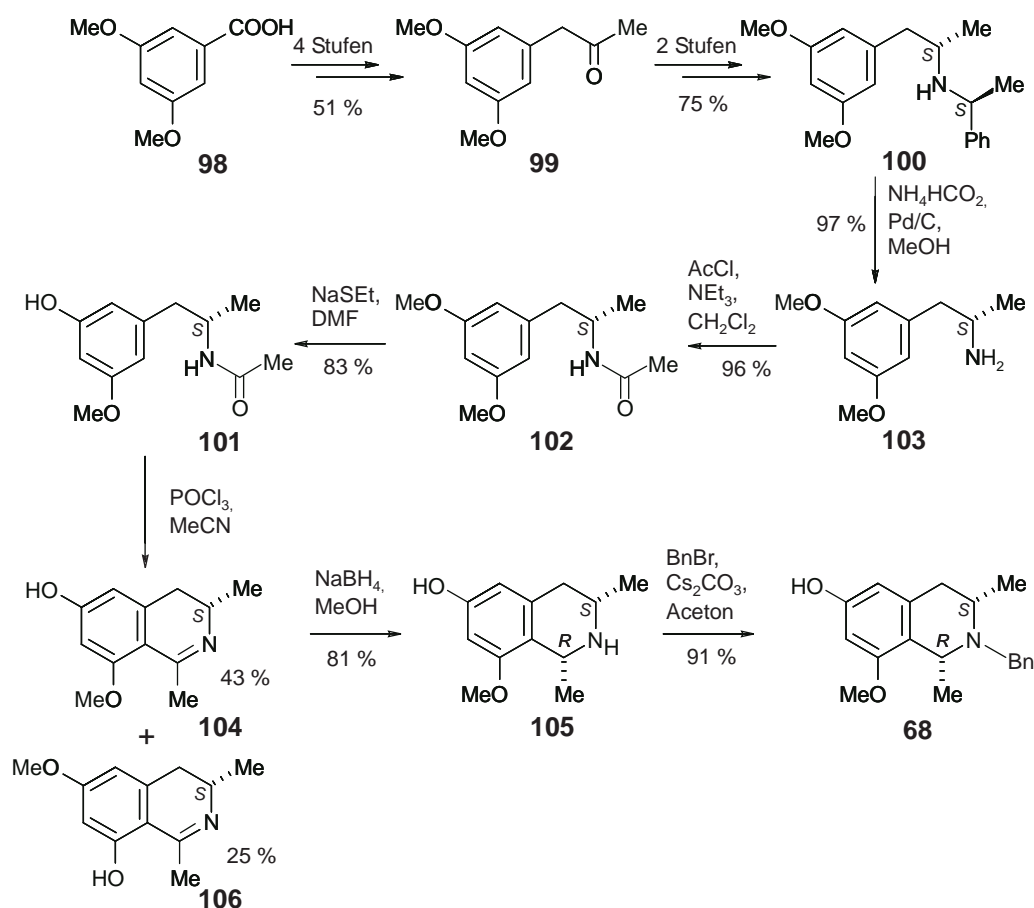
Die Substitution des Bromes durch Cyanid und die anschließende Verseifung führten in guten Ausbeuten zur Carbonsäure **95**. Wurde die Verseifung zu früh abgebrochen, konnte das Amid von **95** isoliert werden. Die regioselektive Abspaltung der 1-*O*-Methylgruppe gelang mit BBr₃ und führte zu dem benötigten Naphthalin-Baustein **94**, der nach Aktivierung der 1-Hydroxyfunktion (z.B. nach Überführung in das Triflat **67**, siehe Schema 10, Seite 56) ein geeigneter Kupplungspartner ist.

Diese Syntheseroute erlaubte die Darstellung des Naphthalinbausteines in 9 Stufen ausgehend von gut verfügbaren Ausgangsstoffen, in einer Gesamtausbeute von 37 % (auf **86** bezogen) bzw. 13 % (auf **85** bezogen) und erlaubte so die Synthese des Naphthalin-Bausteines in größeren Mengen. Dabei war besonders vorteilhaft, daß auf den ersten Reaktionstufen die Produkte leicht durch Kristallisation oder Destillation zu reinigen waren und somit die Ansätze fast keiner Größenbeschränkung unterlagen. Die chromatographische Reinigung von **91** war ebenfalls mit größeren Mengen durchführbar, da die Nebenprodukte ein deutlich unterschiedliches chromatographisches Verhalten aufwiesen.

6.5 Synthese des Isochinolinbausteines und Veresterung mit dem Naphthalin-Baustein

In Schema 14 (Seite 62) ist die Synthese des literaturbekannten^[80] Isochinolin-Bausteines **68** ausgehend von 3,5 Dimethoxybenzoesäure (**98**) zusammengefasst. Die Synthese gelang in 12 Stufen und einer Gesamtausbeute von 9 %. Der erste Schlüsselschritt war die Einführung der stereochemischen Information des späteren C-3; hierbei wurde **99** nach Einführung des Hilfsreagenzes (*R*)- bzw. (*S*)-Phenylethylamin stereoselektiv zu **100** hydriert. Weiterhin erwähnenswert war der regioselektive Ringschluß, der zu **104** und zu geringeren Mengen **106** führte. Mit der anschließenden *cis*-selektiven Reduktion zu **105** (de > 99:1) wurde das zweite im Molekül vorhandene Stereozentrum (C-1) generiert.

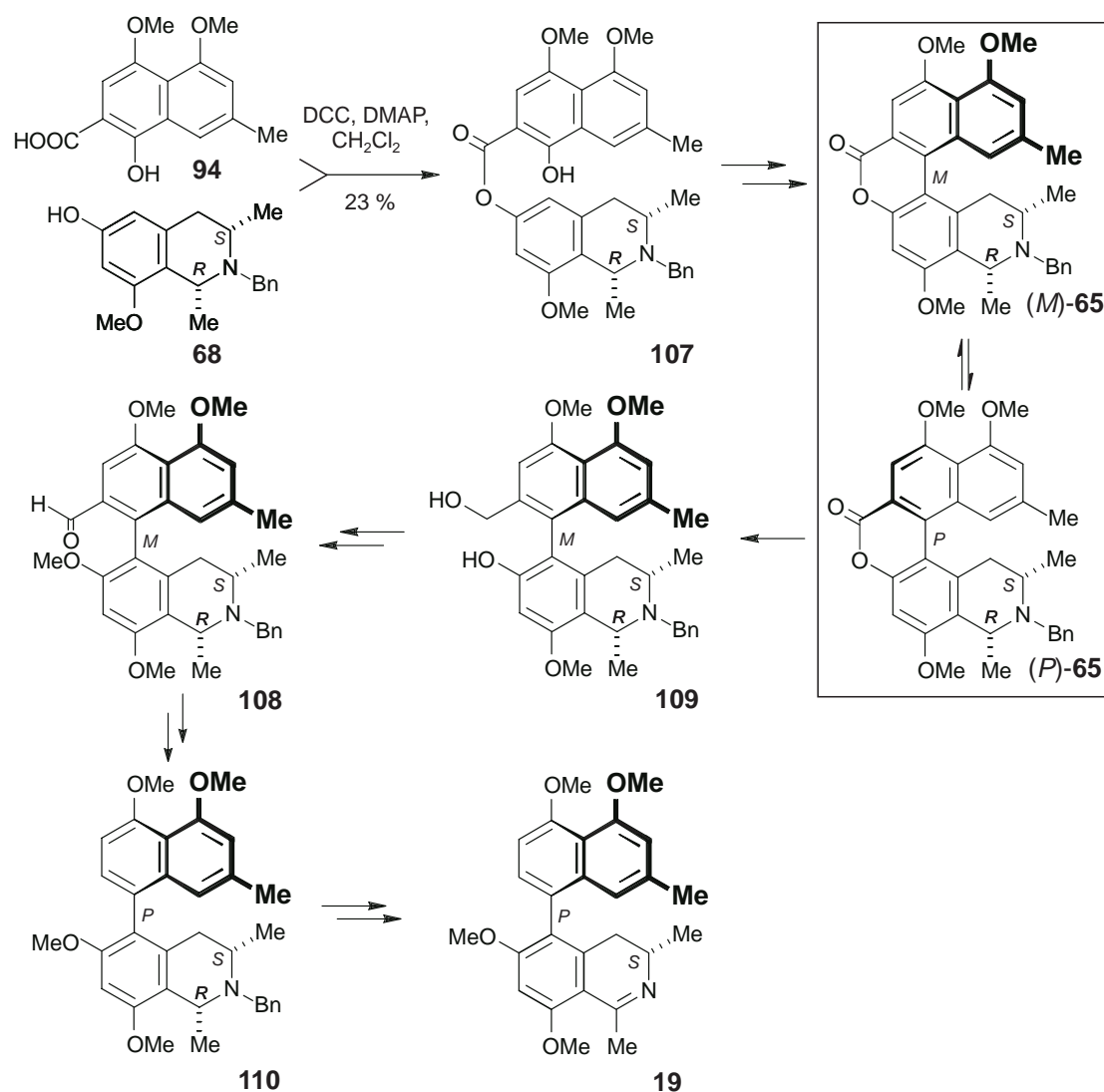
Bei der geplanten weiteren Synthese (Schema 15, Seite 63), der Veresterung der Bausteine **68** und **94**, Triflierung und Kupplung, sollte das konfigurativ labile Lacton **65** erhalten werden, das nach atropselektiver Ringöffnung, Baeyer-Villiger-Oxidation und reduktiver Deoxygenierung zu **19** führen sollte (vgl. Kapitel 6.2). Es zeigte sich jedoch, daß der *cis*-konfigurierte Isochinolin-Baustein **68** instabiler war als in der Literatur beschrieben (vgl. Kapitel 6.2). Er epimerisierte und zersetzte sich nicht nur im Basischen ($t_{1/2}$ = 68 h in MeOH / NH₃-Lösung bei 43 °C), sondern auch unter sauren Bedingungen und als Reinsubstanz. So nahm der Drehwert einer Lösung von **68** × HBr kontinuierlich ab [α_D (in CHCl₃): (1*R*,3*S*)-**68**: +56.4°; (1*S*,3*S*)-**68**: -33.6°]. Dies führte bei den nachfolgenden Stufen zu niedrigen Ausbeuten.

Schema 14. Synthese des Isochinolinbausteines **68**

Die Veresterungen von **94** oder **95** mit **68** gelang nach Optimierung nur in maximal 23 % Ausbeute. Da die Ursache der Instabilität auch auf allen weiteren Synthesestufen bestehen blieb und somit für alle weiteren Reaktionen - immerhin 10 Stufen - mit solch niedrigen Ausbeuten gerechnet werden mußte, wurde diese Syntheseroute aufgegeben.

Dieses Problem war in früheren Naphthylisochinolin-Synthesen nicht aufgetreten, da zumeist *trans*-konfigurierte Dimethyltetrahydroisochinoline genutzt wurden. Bei den synthetisierten *cis*-konfigurierten Verbindungen wurde zumeist nur wenige Stufen mit dem instabilen *cis*-Tetrahydroisochinolin gearbeitet (vgl. Kapitel 6.2). Auch R. Pfeifer^[279] beobachtete bei dem Versuch der Synthese von Yaoundamin A dieselben Probleme.

Bei der Syntheseplanung war der Isochinolin-Baustein **68** gewählt worden, da bekannt war, daß *cis*-konfigurierte 1,3-Dimethylisochinoline leichter zu oxidieren sind als die vergleichbaren *trans*-konfigurierten Bausteine (vgl. Kapitel 6.2). Um die Synthese von Ancistroealain A (**19**) abschließen zu können, wurde im folgenden versucht, einen Weg zu finden, *trans*-1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline in guten Ausbeuten zu oxidieren, da so für die Synthese der deutlich stabilere *trans*-Isochinolin-Baustein genutzt werden könnte.



Schema 15. Veresterung der beiden Bausteine **67** und **94** und die geplante weitere Synthese zu **19**

Bei der Reduktion eines 1,3-Dimethyl-3,4-dihydroisochinolines kann durch die Wahl der Reaktionsbedingungen selektiv das *cis*- oder das *trans*-konfigurierte Produkt erhalten werden.^[80] Mit Natriumborhydrid wird das *cis*-konfigurierte Tetrahydroisochinolin erhalten. Bei der Umsetzung mit AlMe₃ / LiAlH₄ kommt es aufgrund der Komplexbildung des AlMe₃ an den Stickstoff zu einer Konformationsänderung und damit zu der bevorzugten Bildung des *trans*-konfigurierten Produktes.^[81,262]

Während bei *trans*-konfigurierten Tetrahydroisochinolinen in der energetisch günstigsten Konformation das 1-H äquatorial steht, findet man bei den *cis*-konfigurierten Verbindungen bevorzugt eine axiale Stellung, die resultierende antiperiplanare Konformation der Protonen an C-1 und dem Stickstoff erlaubt eine *trans*-Eliminierung und erklärt die einfachere Oxidation des *cis*-konfigurierten Bausteines. Gelänge es nun, wie bei der Reduktion, den Stickstoff zu komplexieren (Metalle, die gerne an Stickstoff komplexieren, sind z.B. Cr, Fe, Al) und so die Vorzugskonformation umzukehren, würde eine Oxidation des *trans*-Bausteines gelingen (Abb. 30, Seite 64).

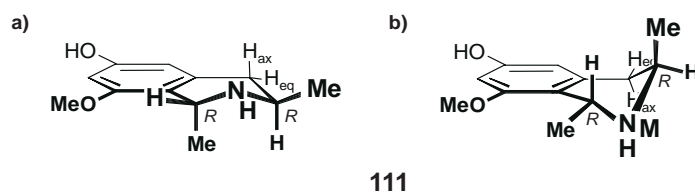


Abb. 30. Konformation des Modellisochinolines **111**: a) Konformation des *trans*-konfigurierten Tetrahydroisochinolines, b) erhoffte Vorzugskonformation nach Komplexierung

Aus Arbeiten von C. Günther^[280] war der *trans*-konfigurierte Baustein **111** (vgl. Abb. 30) noch vorhanden, so daß es sich anbot, diesen Baustein als Modellsystem für Oxidationsversuche zu nutzen. Unter den Bedingungen von Reuscher konnten die damaligen Ausbeuten reproduziert werden, jedoch gelang unter den aus der Literatur entnommenen üblichen Bedingungen keine Oxidation mit Chromat, O₂ / CuCl₂, O₂ / MnAc₂, t-BuOOH / RuCl₂(PPh₃)₃, I₂ / KOAc, DDQ, TEMPO und KMnO₄ unter Phasentransferkatalyse.

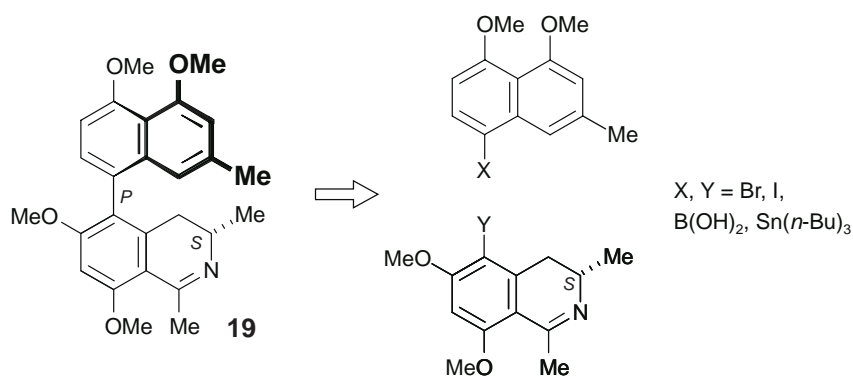
6.6 Zusammenfassung und Diskussion

Der Ansatz, Ancistroealain A (**19**) atropselektiv über das Lacton-Konzept, mit Hilfe einer C₁-Hilfsgruppe neben der Achse, die später entfernt wird, zu synthetisieren, sah nach ersten Versuchen der Decarbonylierung an einem Modellsystem sehr vielversprechend aus. Der benötigte neuartige Naphthalin-Baustein konnte in guten Ausbeuten zugänglich gemacht werden. Jedoch zeigte sich, daß der benötigte, *cis*-konfigurierte 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Baustein instabil war und zu Epimerisierung und Zersetzung neigte, so daß diese Syntheseroute aufgegeben wurde. Um dennoch das Ziel zu erreichen, wurde eine Synthese von Ancistroealain A (**19**) durch eine *intermolekulare* Suzuki-Kupplung geplant (vgl. Kapitel 7; Seite 65) und die beim Aufbau der Achse fehlende Atropselektivität in Kauf genommen. Die erreichten methodischen Verbesserungen des Lacton-Konzeptes, die am Modellsystem sehr gut funktionierten, sollten bei der Synthese eines anderen 5,8'-gekuppelten Naphthylisochinolines eingesetzt werden, daher wurde mit der Synthese von Ancistrobertsonin A (**129**, vgl. Kapitel 8; Seite 73) begonnen.

7 Synthese von Ancistroealain A (**19**) durch Suzuki-Kupplung

7.1 Grundlagen

Wie bereits in Kapitel 6.1 beschrieben, ist bei der Synthese von Naphthylisochinolininen die zentrale Aufgabe der Aufbau der Biarylachse, für die schon zahlreiche, mechanistisch gut untersuchte, *intermolekulare* Methoden wie z.B. die Stille- oder die Suzuki-Kupplung entwickelt^[228,281,282] und zum Teil bereits bei Naphthylisochinolin-Synthesen eingesetzt wurden.^[247,283-286] Dabei besteht jedoch das Problem, daß diese Methoden bei Molekülen mit einer sterisch anspruchsvollen Umgebung der Biarylachse oft versagen und ein atropselektiver Aufbau der Biarylachse nur selten und zumeist unter Induktion bereits im Molekül vorhandener Stereozentren gelingt.^[287] Eine nicht atropselektive Synthese sollte neben (*P*)-**19** auch das Atropisomer, Ancistrotanزانin B (*M*)-**19**, das aus *Ancistrocladus tanzaniensis* isoliert wurde, liefern. In Schema 16 sind die retrosynthetischen Überlegungen zur *intermolekularen* Synthese von Ancistroealain A zusammengefaßt. Da in früheren Arbeiten, bei denen wahlweise der Isochinolin- oder der Naphthalin-Baustein in das Stannan / die Boronsäure überführt wurden, hinsichtlich des Gelingens der Kupplungen keine Präferenzen erkennbar waren, sollten beide Bausteine als Halogenid dargestellt werden. Da die Boronsäure und das Stannan ausgehend vom Halogenid leicht zugänglich ist, wurde so die Testung aller denkbaren Kombinationen bei der Kupplung ermöglicht.

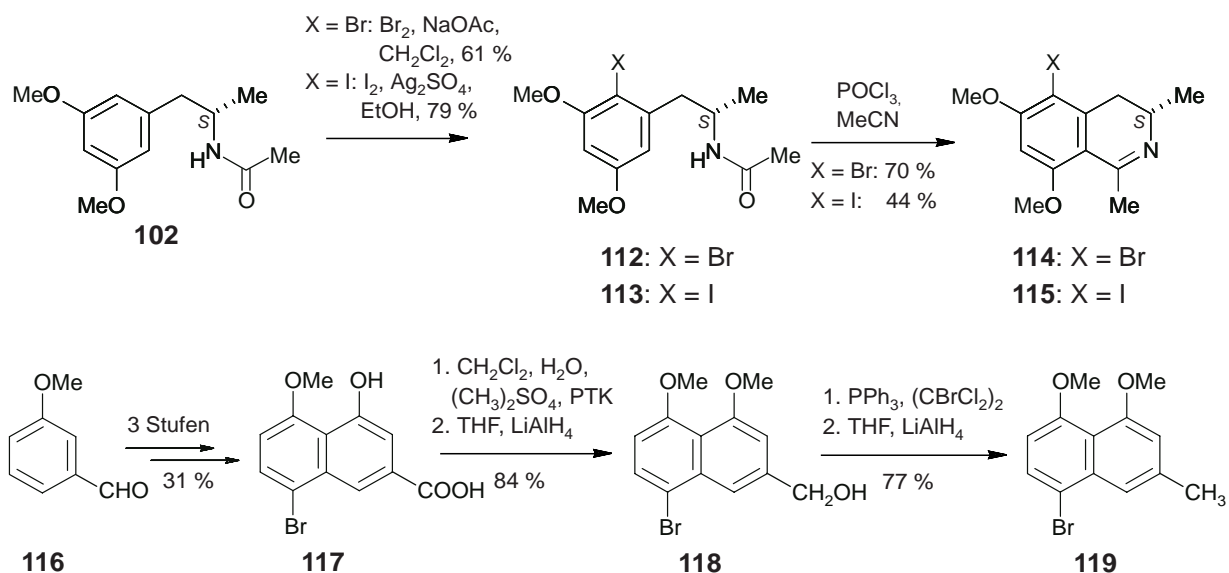


Schema 16. Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von Ancistroealain A (**19**) durch Suzuki-Kupplung

Da die Kupplung der letzte Schritt der Synthese ist, sollte versucht werden, mit einem 3,4-Dihydroisochinolin-Baustein zu arbeiten, der bei den geplanten Kupplungsbedingungen nicht reagieren sollte, in früheren Arbeiten war dies jedoch noch nie untersucht worden. Hierdurch entfiel die Oxidation eines Tetrahydroisochinolines, das bei der Synthese von **19** nach dem ‚Lacton-Konzept‘ zu Problemen geführt hatte, und verkürzte so die geplante Synthese.

7.2 Darstellung der benötigten Bausteine

In Schema 17 ist die Synthese der Isochinolin-Bausteine **114** und **115** zusammengefaßt, die ausgehend von dem bekannten **102** (vgl. Schema 14, Kapitel 6.5) problemlos und in guten Ausbeuten gelang. Die Darstellung des Naphthalin-Baustein **117** in 3 Stufen ausgehend von 3-Methoxybenzaldehyd (**116**) war aus früheren Arbeiten bekannt.^[288-290] Die Konvertierung über **118** zu dem benötigten Baustein **119** erfolgte in drei Stufen mit 65 % Ausbeute.

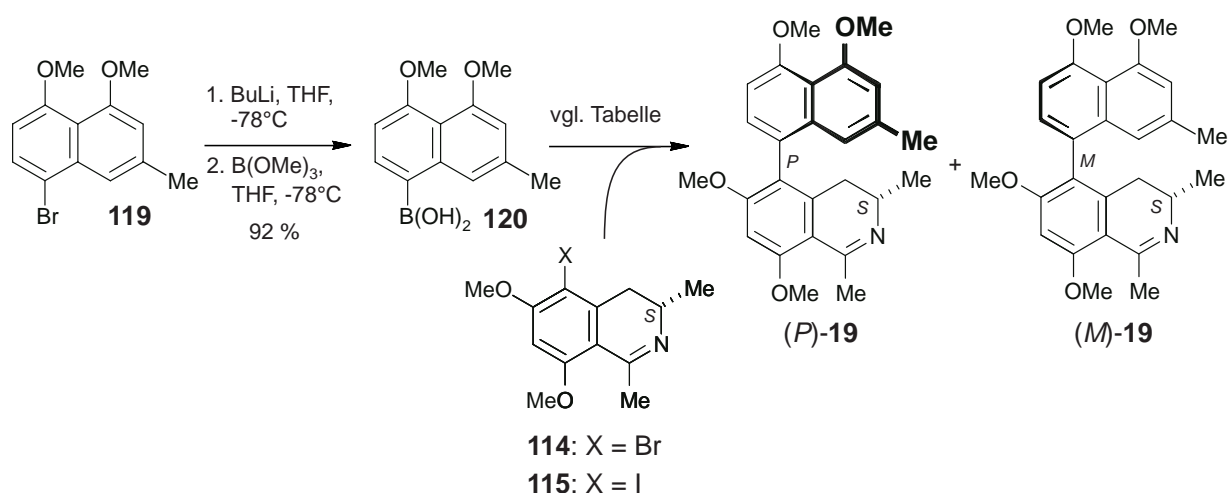


Schema 17. Darstellung des Naphthalin- und des Isochinolin-Bausteines

7.3 Ancistroealain A (19) durch Suzuki-Kupplung

Die Darstellung der Boronsäure **120** gelang ausgehend von **119** in guten Ausbeuten (vgl. Schema 18, nächste Seite). Die Verbindung ließ sich durch Fällung als das ‚trimere‘ Anhydrid gut reinigen. Bei Kupplungsversuchen mit dem bromierten Isochinolin-Baustein **114** und verschiedensten Lösungsmittel-Katalysator-Base-Systemen (vgl. Tabelle 4, nächste Seite) entstand erstmals das gewünschte Produkt **19** in Spuren. Bei einigen dieser Versuche wurde der hydrodeboronierte Naphthalin-Baustein gefunden. Dieser Befund zeigte, daß die Insertion des Palladiums zwischen Boronsäure und Aromat gelang, jedoch der Isochinolin-Baustein nicht reaktiv genug für eine Kupplung in guten Ausbeuten war.

Von diesem Erfolg ermuntert, wurde auf den reaktiveren iodierten Isochinolin-Baustein **115** zurückgegriffen, bei dem die Kupplung nach Optimierung der Reaktionsbedingungen mit 50 % Ausbeute gelang.^[6] Versuche mit wasserfreien Reagenziensystemen, um die immer noch nachweisbare Hydrodeboronierung weiter zu reduzieren, führten nicht zu einem Erfolg.



Schema 18. Ancistroealain A [(P)-19] und Ancistrotanin B [(M)-19] durch Suzuki-Kupplung

Tab. 4. Ausgewählte Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Suzuki-Kupplung. Es wurden jeweils 1.0 eq des Isochinolin-Bausteines und 1.5 eq der Boronsäure eingesetzt.

Arbeitsvorschrift	Isochinolin-Baustein	Lösungsmittel	Base	Katalysator	Ausbeute an 19 (M:P)
A	114	DME / H ₂ O	1.5 eq Ba(OH) ₂	0.1 eq Pd(PPh ₃) ₄	-
A	114	DME / H ₂ O	3.0 eq Ba(OH) ₂	0.1 eq Pd(PPh ₃) ₄	-
A	114	DME	3 eq KO ^t -Bu	0.1 eq Pd(PPh ₃) ₄	-
A	114	Toluol / H ₂ O	NaHCO ₃	0.1 eq Pd(PPh ₃) ₄	-
A	114	Toluol	5 eq K ₃ PO ₄	0.1 eq Pd(PPh ₃) ₄	Spuren
A	115	Toluol / H ₂ O	NaHCO ₃	0.1 eq Pd(PPh ₃) ₄	50 % (45:55)
A	115	DME / H ₂ O	3 eq Ba(OH) ₂	0.1 eq Pd(PPh ₃) ₄	-
A	115	Dioxan	6 eq CsF	0.1 eq Pd(PPh ₃) ₄	-
B	115	Toluol / H ₂ O	NaHCO ₃	0.03 eq PdCl ₂ 0.06 eq PPh ₃	-
B	115	DME / H ₂ O	2 eq Ba(OH) ₂	0.03 eq PdCl ₂ 0.06 eq PPh ₃	-
C	115	Toluol / H ₂ O	NaHCO ₃	0.05 eq Pd ₂ (dba) ₃	38 % (75:25) (R _c ,S _p)- 121
C	115	Toluol / H ₂ O	NaHCO ₃	0.05 eq Pd ₂ (dba) ₃	34 % (51:49) (S _c ,R _p)- 121
B	115	Toluol / H ₂ O	NaHCO ₃	0.1 eq Pd ₂ (dba) ₃	45 % (61:39) (R)- 122
B	115	Toluol / H ₂ O	NaHCO ₃	0.1 eq Pd ₂ (dba) ₃	50 % (75:25) (S)- 122
B	115	Toluol / H ₂ O	NaHCO ₃	0.1 eq Pd ₂ (dba) ₃	44 % (67:33) (R,M)- 123

Die Zuordnung zu Ancistroealain A [(*P*)-**19**] und seinem Atropisomer Ancistrotanzanin B [(*M*)-**19**] gelang mit Hilfe der HPLC-CD-Kopplung und Vergleich mit dem isoliertem Naturstoff (vgl. Abb. 31). Dabei wird nicht nur die UV-Absorption, sondern auch der Circular-Dichroismus bei konstanter Wellenlänge gemessen. Da das CD-Spektrum bei Naphthylisochinolinen hauptsächlich durch die Konfiguration an der Achse bestimmt wird, sind die CD-Spektren bei den Atropdiastereomeren nahezu spiegelbildlich. Dies führt dazu, daß in der CD-Spur eines Chromatogrammes der beiden Diastereomere ein positiver und ein negativer Ausschlag zu sehen war. Durch Vergleich mit dem authentischen Naturstoff, dessen Konfiguration bekannt war, konnten nun die Atropisomere den Peaks zugeordnet werden (Abb. 31). Durch die geringe stereochemische Induktion des C-3 entstanden die Diastereomere (*P*)-**19** und (*M*)-**19** in einem Verhältnis von 45 : 55. Die präoperative Trennung der beiden Atropisomere gelang mit Hilfe der HPLC an einer chiralen Phase. Die physikalischen und spektroskopischen Daten beider Isomere stimmten mit denen der authentischen Naturstoffe überein.

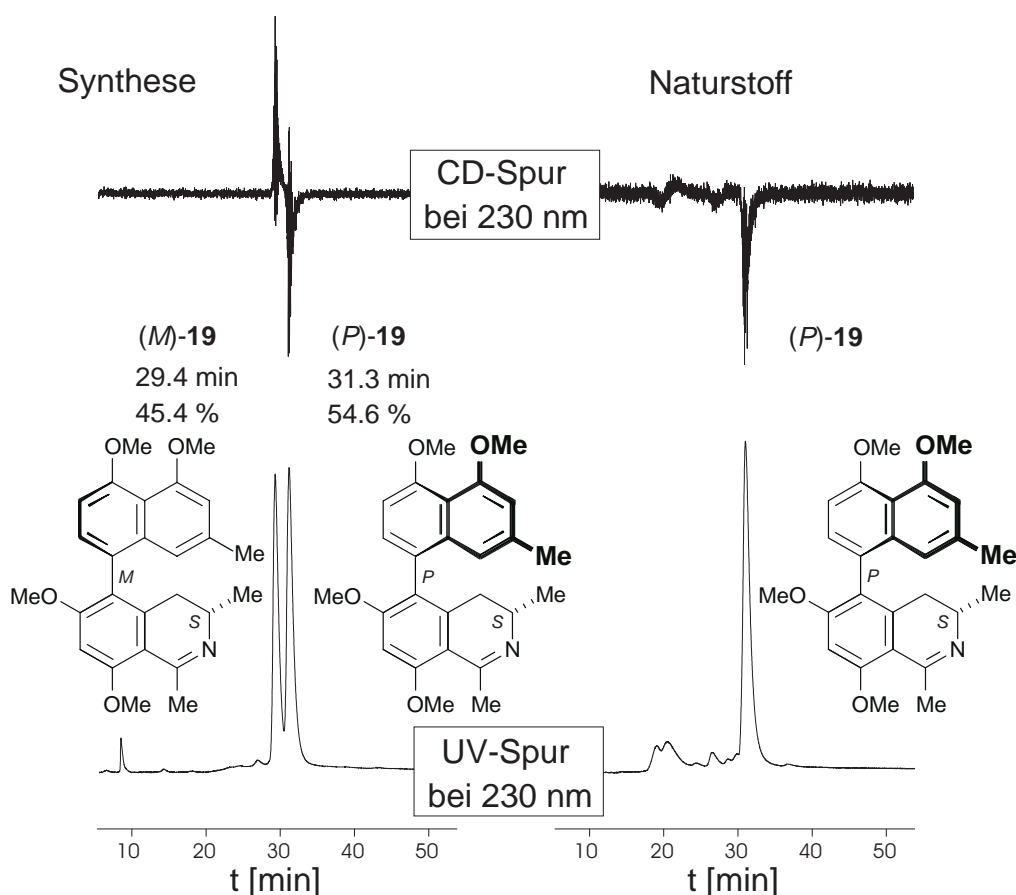


Abb. 31. Vergleich der Chromatogramme von synthetischem und isoliertem **19**

7.4 Atropselektive Synthese von **19**

Während Methoden bekannt waren, Suzuki-Kreuzkupplungen mit Hilfe chiraler Induktion durch bereits im Molekül vorhandene Stereozentren atropselektiv durchzuführen (vgl. Kapitel 7.1), ist bisher nur in Ansätzen versucht worden, mit Hilfe chiraler Liganden eine asymmetrische Kupplung zu erreichen. S.L. Buchwald^[291] und A.N. Cammidge^[292] haben versucht, katalytisch atropselektiv zu kuppeln, jedoch wurden in diesen Studien nur elektronenarme und sterisch wenig gehinderte Systeme untersucht, während Nicolaou diesen Ansatz bei Vanomycin-Modellverbindungen^[293] testete. Bei den chiralen Palladium-Katalysatoren bewährte sich der Ferrocen-Ligand **121** (vgl. Abb. 32), der meist Enantiomerenüberschüsse um die 50 %, und in einer Ausnahme 85 %, ermöglichte. Bei den untersuchten Systemen sank jedoch die Ausbeute hierbei stark ab. An Modellsystemen, die *ortho* zur Achse Phosphonit-substituiert waren, wurde ein ee bis zu 92 % erreicht, da hier die Edukte ebenfalls an das Palladium komplexierten.

Aufgrund der höheren Elektronendichte, der stärkeren sterischen Hinderung und der möglichen Komplexierung der Bausteine wurde die Chancen einer katalytisch atropselektiven Darstellung von **19** als gering eingeschätzt, aber aufgrund der Vorteile im Erfolgsfall wurden dennoch verschiedene Versuche unternommen.

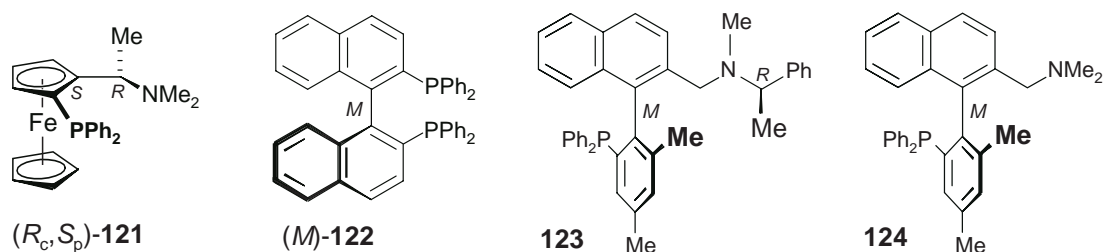


Abb. 32. Liganden für die katalytische asymmetrische Suzuki-Kupplung

Im Katalysezyklus ist Palladium-(0) die aktive Spezies, jedoch zeigten frühere Arbeiten, daß man die Katalysatoren aus Palladium-(II) und den Liganden *in situ* generieren kann, da während der Reaktion ein Teil zu der aktiven Palladium-(0)-Spezies reduziert wird. Versuche dieses Vorgehen am Beispiel des bereits als wirksam bekannten $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ zu reproduzieren schlugen fehl. Bei Kupplungen mit PdCl_2 und PPh_3 (vgl. Tab. 4, Kapitel 7.3, Seite 67) - die diese aktive Spezies bilden sollten - konnte kein Produkt isoliert werden, jedoch gelang die Darstellung der chiralen Katalysatoren aus $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und den Liganden. In früheren Untersuchungen an BINAP-Pd-Komplexen^[294] zeigte sich, daß unterschiedliche Pd-Liganden-Verhältnisse zu verschiedenen Komplexen führen, die zum Teil entgegengesetzte Stereoselektivität haben. Um sicherzustellen, daß in der Reaktionslösung ein einheitlicher Komplex vorliegt und nicht etwaige Katalysator-Gemische zu einem Verlust an Stereoselektivität führen, wurden das Liganden-Palladium-Verhältnis optimiert.

Es zeigte sich, daß mit *R'*-(*M*)-BINAP-Pd die Kupplung mit 45 % Ausbeute gelang, jedoch nur eine mäßige Atropselektivität erreicht wurde (vgl. Tab. 4, Kapitel 7.3, Seite 67), während mit (*P*)-**122** ein Diastereomerenverhältnis von 75:25 erreicht wurde. Bei der Verwendung des Ferrocen-Liganden **121** bewährte es sich, zuerst den Palladium-Komplex darzustellen und diesen nach Reinigung in der Kupplung einzusetzen. Bei diesem Vorgehen wurden mit (*R*_c,*S*_p)-**121** Ausbeuten bis zu 42 % bei einem Diastereomerenverhältnis (*M*)-**19**:(*P*)-**19** von 75:25 erreicht, während bei (*S*_c,*R*_p)-**121** nur eine Ausbeute von 34 % (51:49) erreicht wurde. In einem weiteren Versuch mit dem von R. Pfeifer^[279] synthetisierten Liganden (*R,M*)-**123** wurden ebenfalls gute Ausbeuten und Stereoselektivitäten erreicht.

7.5 Zusammenfassung und Diskussion

Ausgehend von 3-Methoxybenzaldehyd (**116**) gelang die Darstellung der Boronsäure **120** in acht Stufen mit 18 % Ausbeute. Der Isochinolinbaustein **115** wurde ausgehend von 3,5-Dimethoxybenzoesäure (**98**) in zehn Stufen mit einer Ausbeute von 12 % erhalten. Die Kupplung gelang mit 50 % Ausbeute, so daß sich Gesamtausbeuten bei den insgesamt 18 Stufen von 9.2 % (bezogen auf **116**) bzw. 6.2 % (bezogen auf **98**) für das Diastereomeren-Gemisch ergeben. Die Trennung der beiden Diastereomere an einer chiralen Phase führte zu den beiden Naturstoffen Ancistroealain A [(*P*)-**19**] und Ancistrotanzenin B [(*M*)-**19**].

Bei der Synthese von **19** nach dem Lacton-Konzept (Kapitel 6) wurde der Isochinolin-Baustein **68** in 12 Stufen mit 9.4 % synthetisiert, und die Darstellung des Naphthalin-Bausteines **94** gelang in neun Stufen mit 37 % (auf **86** bezogen) bzw. 13 % (auf **85** bezogen). Da die Veresterung nur mit 23 % gelang und noch 9 weitere Stufen nötig gewesen wären, schnitt diese Route mit insgesamt 31 Stufen deutlich schlechter ab. Neben (*P*)-**19** konnte mit dieser Synthese auch das Atropisomer (*M*)-**19** zugänglich gemacht werden, da die Entscheidung, welches Atropisomer bevorzugt dargestellt werden soll, von der Wahl des Liganden bei der Kupplung abhängt und dies der letzte Schritt der Synthese ist. Bei der Synthese nach dem Lacton-Konzept muß diese Entscheidung bereits neun Stufen vor dem Abschluß der Synthese gefällt werden. Nachteile im Vergleich mit dem Lacton-Konzept waren die schlechtere Atropselektivität (bei dem Lacton-Konzept werden Diastereoisomeren-überschüsse bis zu 99:1 erreicht), die fehlende Recycling-Möglichkeit des nicht erwünschten Isomeres und die aufwendigere Trennung der beiden Atropisomere.

Bei der Synthese von **19** durch Suzuki-Kupplung wurde im Rahmen dieser Arbeit der Ansatz einer katalytisch atropselektiven Kupplung erstmals bei der direkten Synthese eines Naturstoffes an stickstoffhaltigen Systemen mit starker sterischer Hinderung getestet. Bei den Kupplungen mit dem achiralen Pd(PPh₃)₄-Katalysator wurde eine chirale Induktion (*M*:*P*

45:55) durch das asymmetrische C-3 des Isochinolin-Substrates beobachtet. Bei Kupplungen mit dem zuerst untersuchten chiralen Ferrocen-Liganden (R_c,S_p)-**121** beobachtete man ein Diastereomeren-Verhältnis von 75:25. Da es sich hier offensichtlich um den ‚Mismatched‘-Fall^[295] (die chirale Induktion durch das Substrat und den Katalysator wirken entgegengesetzt und schwächen sich somit ab) handelte, wurden hohe Erwartungen in den enantiomeren Liganden (S_c,R_p)-**121** gesetzt, da im ‚Matched‘-Fall (Induktion durch Substrat und Katalysator wirken in die selbe Richtung und verstärken sich) mit der hoch stereoselektiven Bildung von (*P*)-**19** gerechnet wurde. Experimentell konnte jedoch nur ein nahezu racemisches Gemisch in schlechten Ausbeuten erhalten werden.

Eine Literaturrecherche zeigte, daß mit der Cycloaddition von Aldehyden an chirale Diene unter (+)-Eu(hfc)₃-Katalyse^[296] bereits ein Beispiel für eine doppelt stereodifferenzierende Reaktion bekannt war, die ein solch unerwartetes Verhalten zeigte.^[297] Bei einem achiralen Substrat und dem chiralen Katalysator wurde dort ein Diastereomerenverhältnis von 70:30 beobachtet, mit einem chiralen Substrat (*L*) und einem achiralen Katalysator ein 45:55-Gemisch erhalten und die Kombination chirales Substrat (*L*) und chiraler Katalysator führte zu einem 92:8-Gemisch. Die Kombination (*D*)-Substrat - chiraler Katalysator, bei dem aufgrund der vorgenannten Experimente das beste Ergebnis erwartet wurde, führte aber nur zu einem Diastereomerenverhältnis von 59:41. Diese Befunde wurden auf eine nicht näher beschriebene spezifische Interaktion zwischen den Stereoelementen des Substrates und des Katalysators zurückgeführt.

Im folgenden soll versucht werden, eine mögliche Erklärung für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Suzuki-Kupplung aufzuzeigen. Betrachtet man den Katalysezyklus, wird die stereochemische Information im letzten Schritt, bei der reduktiven Eliminierung, eingeführt. In dem Pd(II)-Komplex sind zwei Liganden und die beiden Bausteine an das Palladium gebunden. Durch den Platzbedarf der Liganden kommt es zu einer Überlappung der beiden Substrate, die bei der nachfolgenden Abspaltung des gekuppelten Produktes für die Konfiguration der Biarylachse verantwortlich ist (Abb. 33).

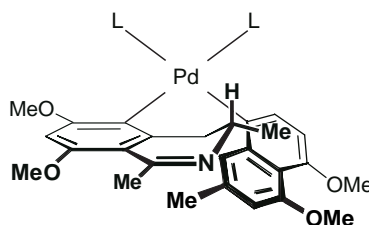


Abb. 33. Eine der mögliche Konformation des Palladium-Komplexes vor der reduktiven Eliminierung

Ein bereits in einem der Edukte vorhandenes Stereozentrum (hier das C-3 der Isochinolin-Hälfte) führt nun zu einer bevorzugten Anordnung (bei der sich die Komponente weniger

stark aus der Ebene neigen muß) ober- oder unterhalb des anderen Bausteines und somit zu der beobachteten asymmetrischen Induktion. Bei dem Einsatz chiraler Liganden ragen die an den Chiralitätszentren gebundenen Reste (und mögliche darin enthaltene Bindungsstellen für die Substrate) in den Raum, der den beiden Bausteinen zur Verfügung steht, und zwingen so die Edukte zu einer Verdrillung. Nun ist es vorstellbar, daß bei einer Kombination von chiraalem Substrat und chiraalem Ligand der Isochinolin-Baustein nur in der für ihn ungünstigen Überlappung paßt, es resultiert der oben beschriebene ‚Mismatched‘-Fall mit guter Diastereoselektivität. Bei Einsatz des enantiomeren Liganden (im ‚Matched‘-Fall) entsteht eine spiegelbildliche Lücke, in die das chirale Isochinolin nicht hineinpaßt – die Kupplung wird verlangsamt und findet vorwiegend an anderen in der Lösung vorliegenden Katalysator-Komplexen (vgl. Kapitel 7.4), z. B. an einem Pd-Komplex mit nur einem Ferrocen-Liganden, statt. Man beobachtet eine unselektive Kupplung mit schlechteren Ausbeuten. Es wäre interessant, auch die Diastereomere des getesteten Liganden zu untersuchen. Durch die resultierende andere Struktur des Katalysator-Komplexes könnte hier möglicherweise auch (*P*)-**19** in hohen Ausbeuten erhalten werden. Die benötigten Liganden sind jedoch zur Zeit nicht kommerziell erhältlich. Ein ähnlicher Effekt wurde bei den Kupplungen mit BINAP [(*S*)-**122** und (*R*)-**122**] beobachtet (vgl. Tab. 4).

R. Pfeifer^[279] synthetisierte P,N-Liganden wie **123** und **124** als Quelle neuer chiraler Katalysatoren, die in verschiedensten Reaktionen getestet werden sollten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde als Vorversuch (*R,M*)-**123** als Ligand bei der asymmetrischen Suzuki-Kupplung eingesetzt. Die beobachtete Ausbeute (44 %) und Diastereoselektivität (67:33) war so vielversprechend, daß derzeit der Ligand und verwandte Verbindungen (wie z.B. **124**) von S. Neumann^[298] an einem vereinfachten Modelsystem ausführlich getestet werden.

Die beobachteten Diastereoselektivitäten zeigen, daß es sinnvoll ist, diesen Ansatz der katalytischen atropselektiven Suzuki-Kupplung zum Aufbau der Naphthylisochinoline weiter zu verfolgen und weitere Katalysator-Systeme wie z.B. den von Pfeifer dargestellten Ligand **124** (Abb. 32, Seite 69) zu testen, um die Selektivität weiter zu steigern und Liganden-Systeme zu finden, mit denen beide Diastereomere zugänglich sind.

8 Beiträge zur Synthese von Ancistrobertsonin A (129)

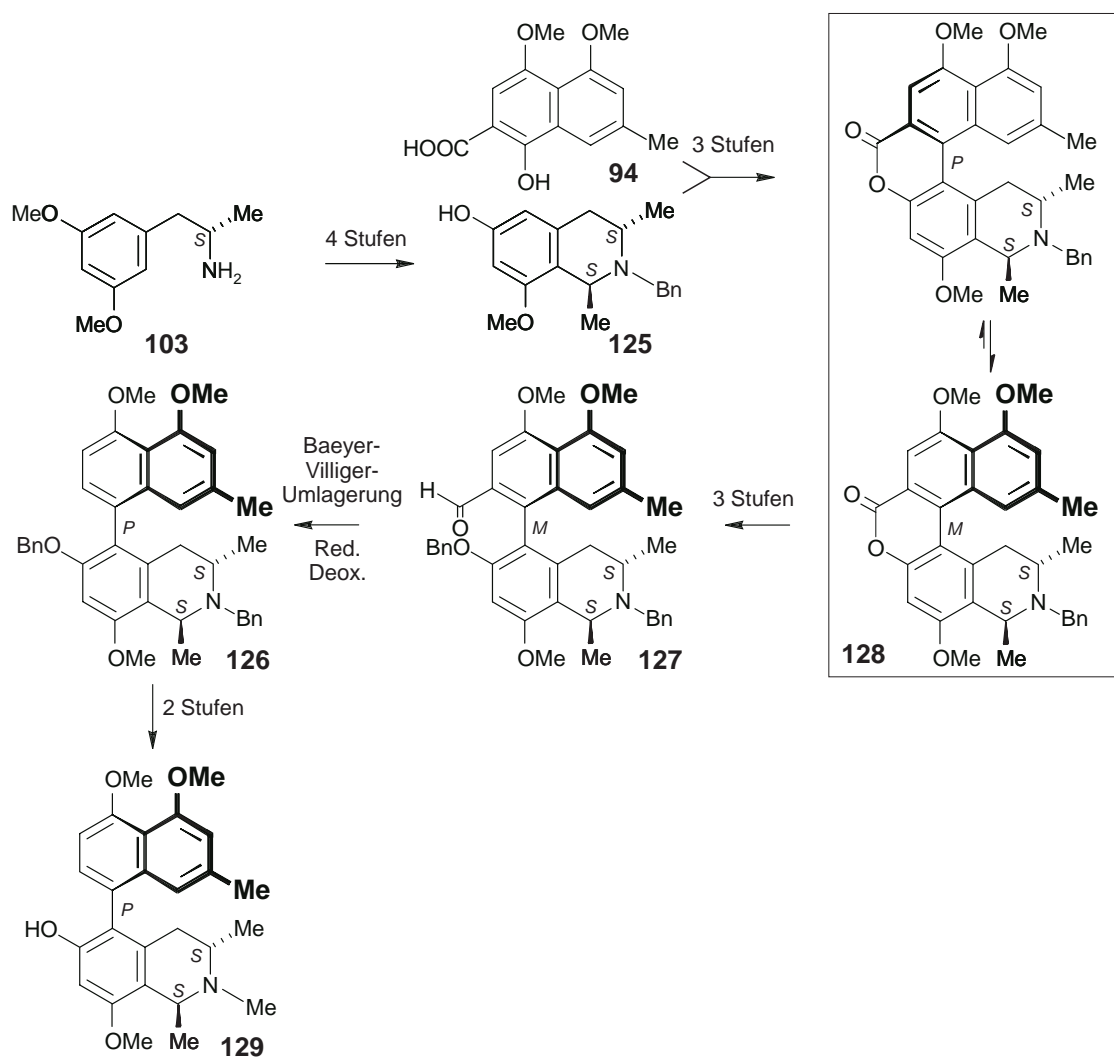
8.1 Retrosynthetische Überlegungen

Die Synthese von Ancistroealain A (**19**) nach dem ‚Lacton-Konzept‘ scheiterte an der Instabilität des *cis*-konfigurierten Isochinolin-Bausteines (vgl. Kapitel 6.5). Da die zugrundeliegende Idee aber als sehr lohnende Erweiterung des Lacton-Konzeptes angesehen wurde (vgl. Kapitel 6.1), die sich zudem schon an einem Modellsystem bewährt hatte (Kapitel 6.3), wurde mit der Synthese von Ancistrobertsonin A (**129**, vgl. Schema 19, nächste Seite) begonnen.

Dieses von Teltschik aus *Ancistrocladus robertsonorium*^[87] isolierte, dreifach *O*-methylierte und 1,3-*trans*-konfigurierte Alkaloid ist im Naphthalin-Teil, genau wie **19**, zweifach *O*-methyliert, so daß der Naphthalin-Baustein **94** aus der Synthese von **19** ohne Modifikation genutzt werden konnte. Die Isochinolin-Hälfte ähnelt mit der 8-*O*-Methyl-Gruppe und der (*S*)-Konfiguration an C-3 ebenfalls der Isochinolin-Hälfte von **19**, so daß eine Vorstufe aus der Isochinolin-Baustein-Synthese von **19** als Edukt für den bei der Synthese von **129** benötigten *trans*-konfigurierten Isochinolin Baustein **125** geeignet ist.

In Schema 19 sind die Schlüsselschritte der geplanten Synthese zusammengefaßt. Dabei wurde der Aufbau des Lactones **128** ausgehend von den Bausteinen **103** (vgl. Kapitel 6.5) und **94** (Kapitel 6.4) geplant. Einer der Vorteile des ‚Lacton-Konzeptes‘, die Möglichkeit der gezielten Darstellung beider Atropisomere ausgehend von dem Lacton, mit Hilfe chiraler Nucleophile, sollte bei der Öffnung des Lactones **128** genutzt werden. In früheren Arbeiten, bei der Synthese von Ancistrocladin und Hamatin konnte jedoch auch gezeigt werden, daß bei richtiger Wahl der Schutzgruppe am Stickstoff, eines der Atropisomere bevorzugt im Gleichgewicht vorliegt und eine Öffnung des Lactones bereits mit billigen achiralen Reagenzien zu beachtlichen Diastereoselektivitäten führt.^[253] Bei dem Lacton **128** sollte aufgrund der (*S*)-Konfiguration an C-3 (die Methyl-Gruppe liegt hinter der Ebene) das an der Achse (*M*)-konfigurierte Atropisomer bevorzugt werden (hier steht der Naphthalin-Baustein vor der Ebene). Da es sich um das für die weitere Synthese benötigte Diastereomer handelt, wurden gute Chancen gesehen, bereits mit achiralen Reagenzien zu beachtlichen Diastereoselektivitäten zu gelangen.

Nach atropselektiver Ringöffnung sollte die Hilfs-C₁-Einheit mit der bereits am Modellsystem getesteten Baeyer-Villiger-Umlagerung und der nachfolgenden reduktiven Deoxygenierung des entstehenden Phenoles entfernt werden. Nach Abspaltung der Schutzgruppen sollte der Stickstoff mit Formaldehyd / Natriumborhydrid selektiv methyliert werden, um zu **129** zu gelangen.

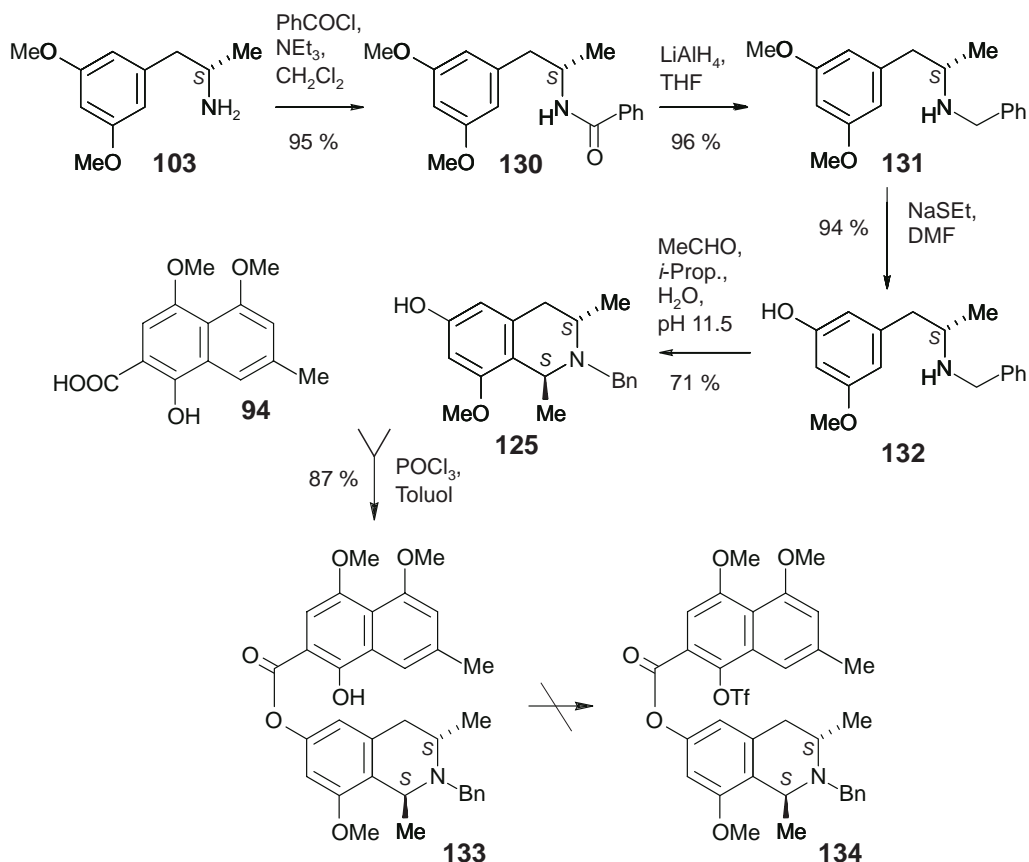


Schema 19. Ablauf der geplanten Synthese von Ancistrobertsonin A (**129**)

8.2 Verlauf der Synthese

Ausgehend von dem bereits in Kapitel 6.5 beschriebenen **103** gelang die Darstellung des Isochinolin-Bausteines **125**, wie in der Literatur^[80] beschrieben (vgl. Schema 20, nächste Seite) in vier Stufen und 61 % Ausbeute. Nach Benzoylierung von **103** wurde das erhaltene Amid **130** zu dem Benzylamin **131** reduziert und selektiv eine *O*-Methylgruppe abgespalten. Die Pictet-Spengler-Reaktion führte im Basischem selektiv zu dem gewünschten Regioisomer **125**. Um zu dem Baustein **134** zu gelangen, wurde zuerst verestert und im Anschluß trifliert. Dieses Vorgehen erschien sinnvoll, da Methoden für die Veresterung von Hydroxysäuren bekannt waren und auch die Triflierung von Estern in der Literatur beschrieben sind. Die Veresterung von **125** mit dem bereits aus der Synthese von **19** vorhandenen Naphthalin-Baustein **94** (Kapitel 6.4) gelang mit POCl_3 in guten Ausbeuten (Schema 20). Bei den Reaktionen des Esters **133** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Trf_2O) oder -chlorid (TrfCl) und DABCO, Triethylamin, LiH , NaH oder TIOEt als Hilfsbasen wurde kein Umsatz

beobachtet. Alternative wurde versucht das Naphthalin **94** in das Triflat zu überführen, jedoch konnte auch bei diesen Ansätzen kein Produkt isoliert werden.



Schema 20. Synthese des Isochinolin-Bausteins **125** und des Esters **133**

8.3 Diskussion und Ausblick

Die Synthese des Isochinolin-Bausteins **125** gelang ausgehend von 3,5-Dimethoxybenzoesäure (**98**) in 11 Stufen mit 23 % Gesamtausbeute. Die Veresterung von **125** mit dem Naphthalinbaustein **94** ergab den Ester **133** in 87 % Ausbeute. Probleme, die sich beim Umgang mit dem instabilen *cis*-Isochinolin-Baustein **68** in der Synthese von Ancistrocalin A nach dem Lacton-Konzept (vgl. Kapitel 6.5) ergaben, wurden im Verlauf der hier beschriebenen Syntheseroute mit dem *trans*-Isochinolin **125** nicht beobachtet. Bei der Triflierung des Esters **133** wurde jedoch mit keinem der untersuchten Reagenziensysteme ein Umsatz erreicht. Dies überraschte, da in früheren Arbeiten^[299,263] mit Tf₂O / DABCO erfolgreich Isochinolin-Baustein sowie mit Tf₂O / TIOEt Naphthylisochinoline erfolgreich trifliert wurden. Obwohl man gerade für die 1-OH-Gruppe aufgrund der Stabilisierung des auftretenden Phenoxid-Aniones eine leichte Deprotonierung erwartet, zeigte sich bereits bei der *O*-Methylierung der Zwischenstufe **92** (Schema 13, Seite 60), daß befriedigende Ausbeuten nur mit einer starken Base wie NaH erreicht wurden, die besondere Stabilisierung des Aniones führte jedoch andererseits zu der hohen Regioselektivität bei der Etherspaltung

von **95**. Eine weitere mögliche Ursache kann in dem sterisch anspruchsvollen Isochinolin-Rest liegen, der einen Zugang zu der 1-OH-Gruppe behindert. Versuche zur direkten Einführung der Triflat-Gruppe an dem Baustein **94** scheiterten ebenfalls, sie können jedoch trotz des geringeren Raumbedarfes des Carbonsäurerestes nicht als Vergleich herangezogen werden, da die Säuregruppe zu anderen Problemen führt.

Alternative zur Triflierung ist es denkbar, die phenolische OH-Gruppe von **94** in das Halogenid mit PBr_5 bzw. Ph_3PBr_2 zu überführen,^[300,301] da auch das Halogenid nach der Veresterung leicht gekuppelt werden kann. Jedoch werden für die Überführung in das Bromid harsche Bedingungen benötigt und es ist fraglich, ob diese Reaktionen hier angewendet werden können. Weiterhin denkbar erscheint die Veresterung eines 5-Brom-Isochinolines mit **94** und die anschließende Grignard-artige intramolekulare Kupplung des erhaltenen Esters. Hierbei besitzt zwar die Carbonyl-Gruppe die höhere Reaktivität, bei der intramolekularen Kupplung sollte aus sterischen Gründen dennoch der Angriff an der 1'-OH-Gruppe bevorzugt erfolgen.

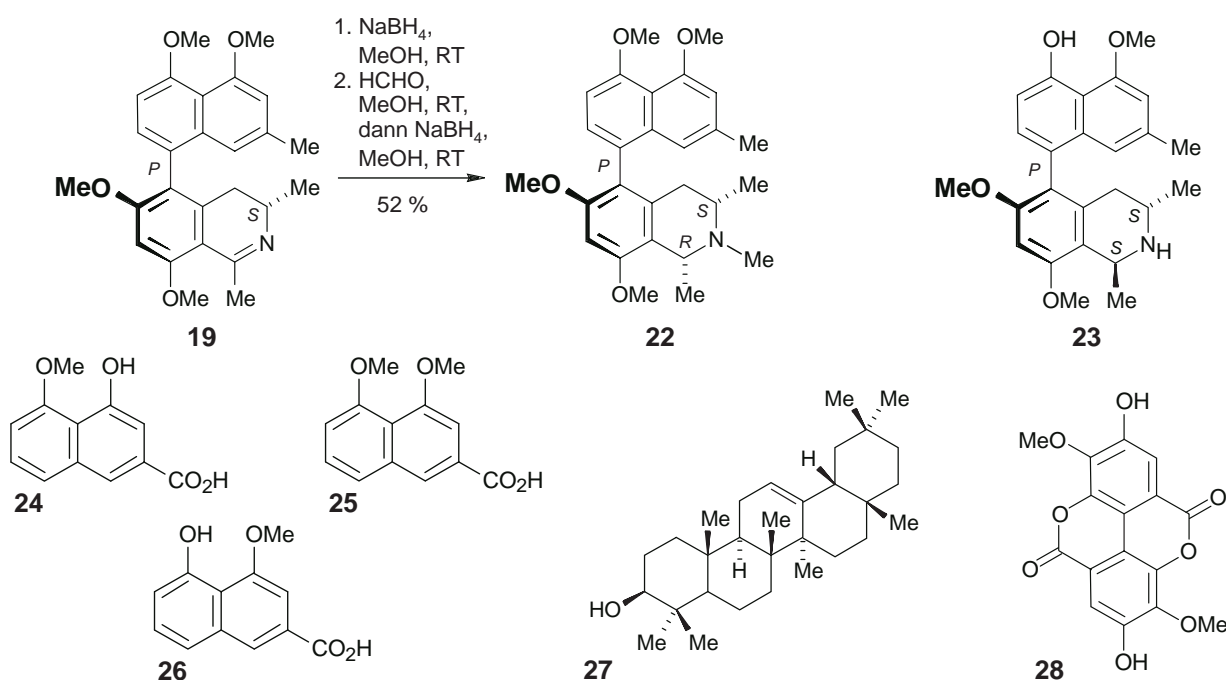
Die Testung sterisch anspruchsloserer, reaktiverer Triflierungsreagenzien und die Untersuchung der oben beschriebenen Alternativen erscheint daher sinnvoll. Dies und der Abschluß der Synthese von Ancistrobertsonin A (**129**) sollen in zukünftigen Arbeiten von S. Neumann^[298] erfolgen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Naturstoffchemie ist ein bedeutendes Teilgebiet der Chemie, da die Naturstoffe, mit ihrer breiten strukturellen Diversität, als neue Leitstrukturen für die Entwicklung spezifisch wirksamer Agrochemikalien und Arzneimitteln dienen. Über 40 % aller derzeit eingesetzten Medikamente leiten sich von Naturstoffen ab, viele Pflanzen wurden und werden in der volksmedizinischen Heilkunde eingesetzt. Pflanzen und Bodenorganismen sind daher aussichtsreiche, bislang noch zu wenig erschlossene Quellen für neue Wirkstoffe im Bereich Pflanzenschutz- und Pharmaforschung.

Isolierung neuer Naturstoffe aus Ancistrocladus ealaensis

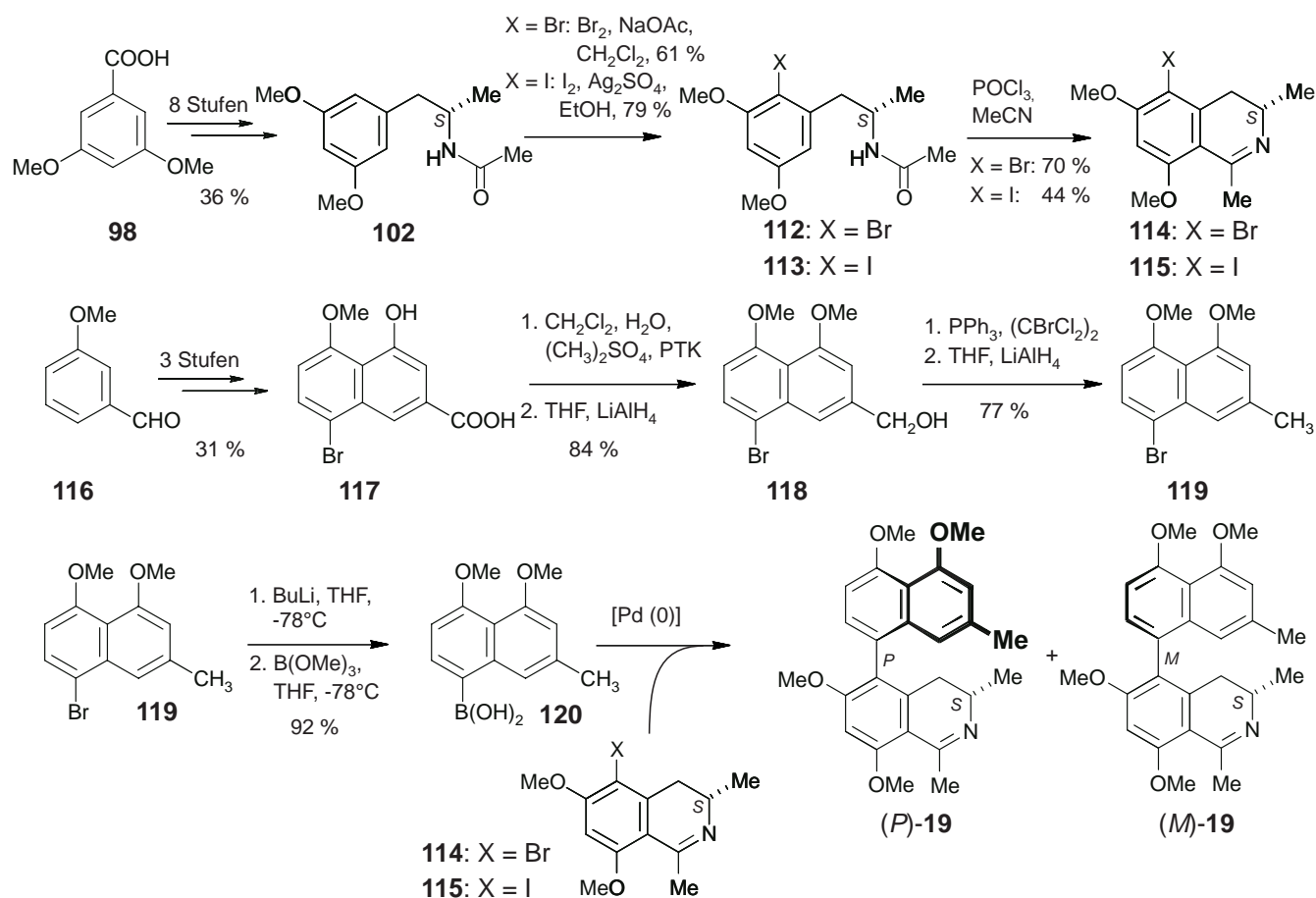
Die monogenerische Familie der Ancistrocladaceae enthält die Gattung *Ancistrocladus*, die aus *ca.* 27 Arten tropischer Lianen besteht. Chemotaxonomisch sind alle diese Arten charakterisiert durch das Vorkommen der ausschließlich von ihnen und den eng verwandten Dioncophyllaceen produzierten Naphthylisochinolin-Alkaloide. Diese Sekundärmetabolite zeichnen sich durch ihre acetogenine Biogenese, ihren chemotaxonomischen Hintergrund und ihre vielversprechende Bioaktivitäten aus. Es erschien daher lohnend, die in der Kongo-Region Zentralafrikas beheimatete Art *Ancistrocladus ealaensis* J. LEONARD (Ancistrocladaceae) zu untersuchen. Neben β -Amyrin (**27**) und 3,3-Di-*O*-methylellagsäure (**28**) wurden zwei bisher unbekannte Naphthylisochinoline Ancistroealain A (**19**) und B (**23**) und drei Naphthoesäuren, die hier erstmals beschriebenen Ancistronaphthoesäuren A (**25**) und B (**26**) sowie die bisher nur als Syntheseprodukt bekannte Eleutherolsäure (**24**) isoliert. Ausgehend von **19** gelang die stereoselektive Partialsynthese des bekannten Alkaloids Ancistrobertsonin C (**22**).



Bei der acetogeninen Biogenese der Naphthylisochinoline ist eine eng mit den Naphthoesäuren **24**–**26** verwandte Zwischenstufe postuliert, die bislang jedoch nicht isoliert werden konnte. Chemotaxonomisch repräsentieren die Naphthylisochinoline **19** und **23** 'Ancistrocladaceae-Typ'-Alkaloide, mit (*S*)-Konfiguration an C-3 und einer Sauerstoff-Funktion an C-6, somit ähnelt *A. ealaensis* mehr den asiatischen, (die ausschließlich diesen Typ produzieren) als den westafrikanischen *Ancistrocladus*-Species (die auch 'Dioncophyllaceae-Typ'-Alkaloide produzieren). Viele Naphthylisochinoline sind für ihre hohe Aktivität gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger der Malaria, bekannt. In *in-vitro*-Bioaktivitätstests zeigten **19** und **23** ebenfalls signifikante Aktivitäten gegen *P. falciparum*. Ausgehend von diesem Befund lag es nahe, die Verbindungen **19** und **23** auch auf ihre Aktivität gegen andere protozoischen Parasiten wie *Leishmania donovani*, den Erreger der visceralen Leishmaniose, zu testen. **19** zeigte *in vitro* eine zehnfach höhere Aktivität ($IC_{50} = 4.1 \mu\text{g/mL}$) gegen *L. donovani* als der Standard Pentostam ($IC_{50} = 49 \mu\text{g/mL}$) - das gegenwärtig zur Behandlung eingesetzte Medikament - ohne jedoch Hinweise auf cytotoxische Eigenschaften zu geben.

Totalsynthese von Ancistroealain A [(*P*)-**19**] und Ancistrotanzanin B [(*M*)-**19**]

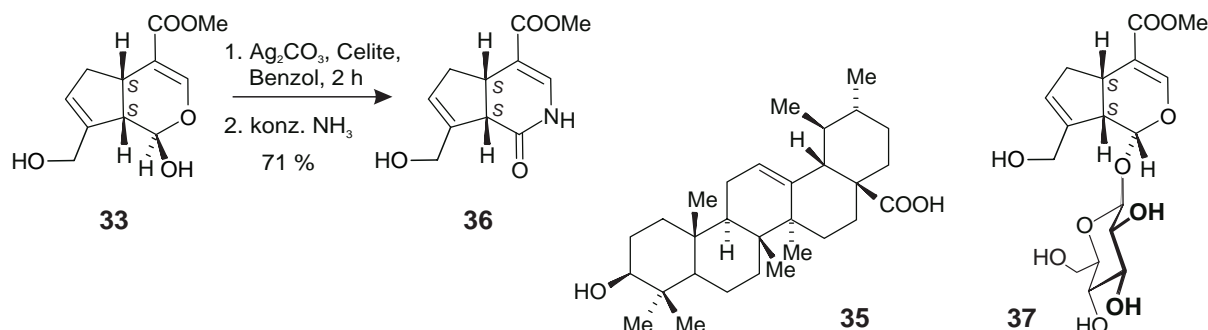
Um für *In-vivo*-Untersuchungen genug Material zur Verfügung stellen zu können, wurde ein totalsynthetischer Zugang zu **19** etabliert. Ausgehend von 3-Methoxybenzaldehyd (**116**) gelang die Darstellung der Boronsäure **120** in acht Stufen. Der Isochinolinbaustein **115** wurde ausgehend von 3,5-Dimethoxybenzoesäure (**98**) in zehn Stufen erhalten. Die anschließende



Kupplung nach Suzuki führte zu den Naturstoffen, die in 18 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9.2 % bzw. 6.2 % erhalten wurden. Durch die asymmetrische Induktion durch das stereogene Zentrum C-3 entstanden die Diastereomere (*P*)-**19** und (*M*)-**19**, die an einer chiralen HPLC-Phase getrennt werden konnten, in einem Verhältnis von 45:55. Der Ansatz einer atropselektiven Suzuki-Kupplung mit chiralem Katalysator wurde hier erstmals an stickstoffhaltigen Systemen mit starker sterischer Hinderung getestet. Während im ‚Mismatched‘-Fall mit dem Ferrocen-Liganden (*R_c*,*S_p*)-**121** Diastereomerenüberschüsse bis zu 75:25 beobachtet wurden, gelang die Kupplung im ‚Matched‘-Fall mit (*S_c*,*R_p*)-**121**, vermutlich aus sterischen Gründen, nur unbefriedigend. Trotzdem konnte mit den Experimenten die Tragfähigkeit dieses Konzeptes bestätigt werden. Aufgabe zukünftiger Arbeiten wird es sein, die Selektivitäten weiter zu verbessern.

Isolierung neuer Naturstoffe aus tropischen Heilpflanzen

Pavetta crassipes K. SCHUMANN (Rubiaceae) ist ein im gesamten tropischen Afrika beheimateter Strauch und wird in der Volksmedizin gegen Malaria, Würmer und bei Erkältungen und Fieber eingesetzt. *Rothmannia urcelliformis* (HIERN) BULLOCK (Rubiaceae) ist ebenfalls im tropischen Afrika verbreitet. Das Pulver der getrockneten Früchte wird als Pfeilgift eingesetzt, verwandte Arten werden in der Volksmedizin gegen Fieber, Durchfall und als Analgetikum genutzt. Während in *P. crassipes* ausschließlich das bekannte Phytosterol Ursolsäure (**35**) identifiziert wurde, gelang die Isolierung von zwei Substanzen aus *R. urcelliformis*, dem bisher nicht literaturbekanntem 1-*epi*-Geniposid (**37**) und dem bereits aus *Gardenia jasminoides* bekannten Gardenamid A (**36**). In der damaligen Arbeit wurde jedoch die absolute Konfiguration von **36** nicht untersucht, daher wurde, erstmalig für ein Iridoid-Alkaloid, von J. Kraus das CD-Spektrum quantenchemisch berechnet und mit dem experimentellen Spektrum verglichen. Die so ermittelte absolute Konfiguration wurde durch die biomimetische Partialsynthese von **36** ausgehend von Genipin (**33**) bestätigt.

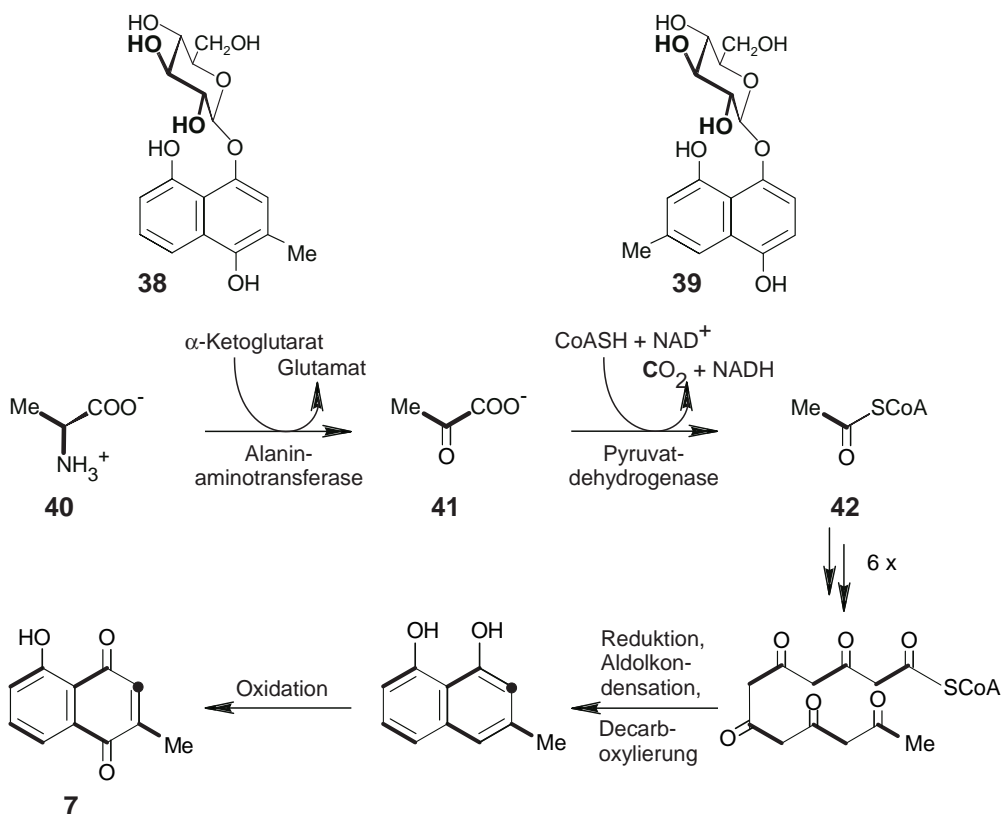


Biogenese-Studien an *Nepenthis insignis*

Die enge Verwandtschaft zu den Ancistrocladaceen und die bislang noch fehlende breite chemotaxonomische Begutachtung der Nepenthen weckte unser Interesse an der im Flachland von Neu Guinea beheimateten Art *Nepenthis insignis* DANSER. Im Rahmen einer Kooperation

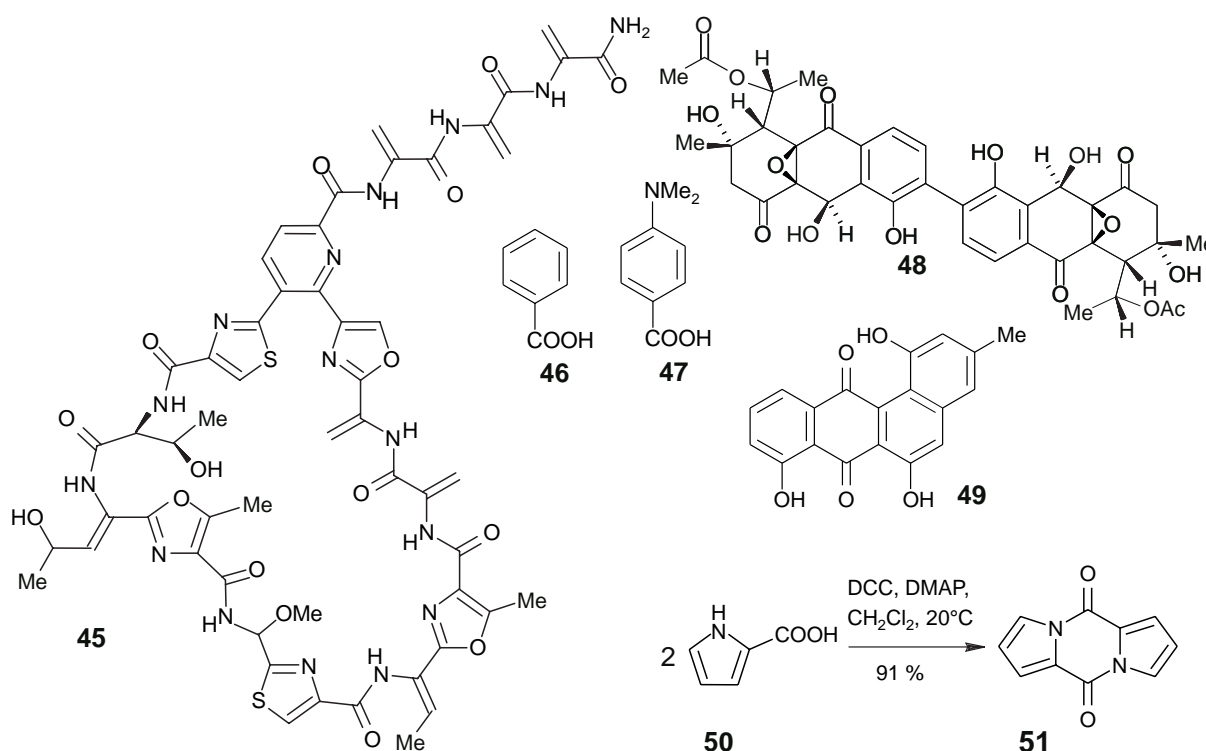
mit H. Rischer gelang die Isolierung von drei Metaboliten aus dieser tropische Kannenpflanze. Neben dem bereits aus Nepenthen bekannten Plumbagin (**7**) wurde erstmals die aus Droseraceae bekannten Naphthochinonglycoside Plumbasid A (**38**) und Rossolisid (**39**) in einer *Nepenthes*-Art nachgewiesen. 1,4-Naphthochinone, insbesondere **7** sind Metabolite mit hoher Bioaktivität. So wirkt **7** fraßhemmend auf pflanzenfressende Insekten, fungizid, antibiotisch, als Phytoalexin gegen parasitäre Pflanzen und keimungshemmend auf Samen anderer Pflanzen.

Bei Verfütterungsexperimenten wurde in zwei Versuchsreihen [$^{13}\text{C}_2$]-Natriumacetat bzw. (*L*)-[$^{13}\text{C}_3$, ^{15}N]-Alanin in die Kannen von sterilen Pflanzen eingebracht. Bei der Acetatverfütterung wurde in keinem der drei Metabolite **38**, **39**, **7** ein Einbau beobachtet. Bei dem Experiment mit uniform markiertem Alanin wurde ein Einbau in **7** beobachtet. Frühere Untersuchungen zeigten, daß carnivore Pflanzen aktive Aufnahme-Mechanismen für verschiedene Aminosäuren besitzen, um sich den Stickstoff zugänglich zu machen. Unsere Experimente belegen, daß die Pflanze nicht nur den Stickstoff nutzt, sondern auch den Rest weiter verstoffwechselt. So wird nach den für Aminosäuren üblichen Abbauwegen aus **40** Acetyl-CoA (**42**). Dies erlaubte die Verfütterung von **40** als ‚maskiertes‘ Acetat und gestattete, ausgehend von dem bei **7** beobachteten Einbaumuster, den Nachweis der polyketidischen Biosynthese. Im Gegensatz zu **7** wurde bei den Glycosiden **38** und **39** kein Einbau beobachtet, möglicherweise handelt es sich um Depotformen der auch für die Pflanze selbst giftigen Naphthochinone.



Neue Naturstoffe aus Mikroorganismen

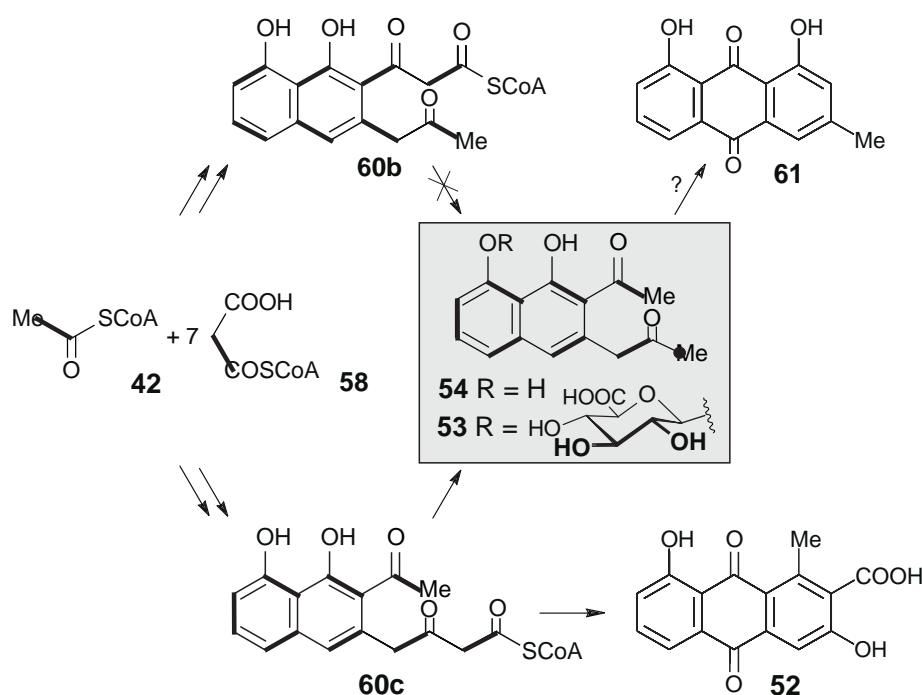
Im Rahmen eines BMBF Projektes unter Federführung der BASF AG wurden in Kooperation mit Prof. Fiedler (Tübingen) acidophile, alkalophile, halophile und psychrophile Streptomyceten aus extremen Habitaten auf die Produktion interessanter Sekundärmetabolite untersucht. Frau A. Dieter fermentierte die Stämme und isolierte verschiedenste Metabolite in Tübingen, während ich die Strukturaufklärung durchführte. So wurden Verbindungen wie Sulfomycin I (**45**), Benzoesäure (**46**) und *p*-(Dimethylamino)-benzoesäure (**47**), Juliochrome Q₃₋₃ (**48**) und Dehydrorabelomycin (**49**) nachgewiesen. Der alkalophile, aus einer Bodenprobe einer Stahlschlackehalde isolierte Stamm AK 409, produzierte zwei Metabolite, Pyrrol-2-carbonsäure (**50**) und Pyrocoll (**51**), das im Rahmen dieser Arbeit erstmals als Naturstoff auftrat. Die Synthese von **51** ausgehend von **50** gelang in einem Schritt mit einer Ausbeute von 91 %.



Aus dem Streptomyceten AK 671 wurden zwei Verbindungen isoliert. Neben dem bekanntem Anthrachinon **52** gelang erstmals die Strukturaufklärung des Diketonaphthalin-glucuronides **53**. Eine enzymatische Hydrolyse mit einer Glucuronidase führte zu D-Glucuronsäure und dem Harris-Franck-Keton (**54**), das in dem Kulturfiltrat erstmals als Naturstoff nachgewiesen werden konnte, jedoch als Syntheseprodukt bekannt war.

Die Bioassay-assistierte Suche nach Metaboliten aus Streptomyceten erwies sich als sehr erfolgreich, da sich nahezu alle isolierten Verbindungen durch Bioaktivitäten auszeichneten. Besonderes Interesse erregten die Antitumor-Eigenschaften von **51**, das Effekte auf Prozesse während der S-Phase zeigt. Testungen an permanente humanen Krebszelllinien in einem

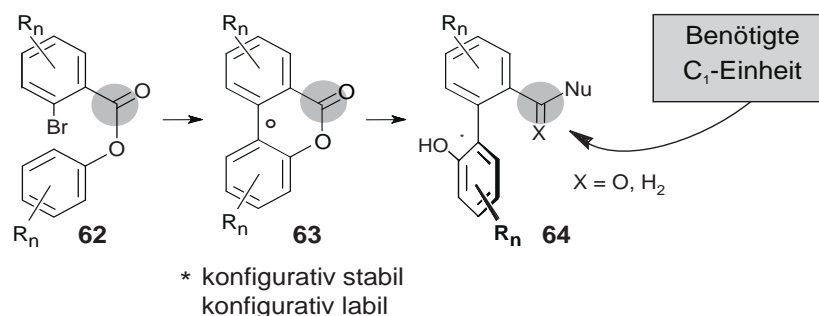
Monolayer-(Proliferationshemm)-Assay waren so vielversprechend, daß derzeit, nach Versuchen an Tumorkolonien, *In-vivo*-Versuche an Nacktmäusen durchgeführt werden. Die durchgeführte ‚biomimetische‘ Synthese von **51** ausgehend von **50** übertrifft nicht nur die in der Literatur beschriebenen Synthesen, sondern ermöglichte es uns, die für die Biotests nötigen Substanzmengen zur Verfügung zu stellen. Die aus dem Stamm AK 671 isolierten Verbindungen **52**, **53** und **54** erlaubten einen Einblick in die Anthrachinonbiosynthese. Die Anthrachinone wie z.B. das Chrysophanol (**61**) bilden eine Gruppe pharmakologisch interessanter Sekundärmetabolite, deren Biogenese oft über den Acetat-Malonat-Weg erfolgt. Auch wenn diese Biosynthesen sehr gut untersucht sind und z.T. die Polyketid-Synthase-Gene und die dazu gehörenden Multienzymkomplexe bekannt sind, konnten - von wenigen Nebenprodukten abgesehen - bisher noch keine Zwischenprodukte der Biosynthese von **61** isoliert werden. Frühere Verfütterungsexperimente von B. Franck hatten das hier erstmals isolierte Harris-Franck-Keton (**54**) als echtes Intermediat dieser Biogenese charakterisierten. Die Isolierung des Anthrachinons **52** deutete aber auch die Möglichkeit an, daß es sich bei **54** um ein Nebenprodukt der Biosynthese von **52** handelt. Das bei Verfütterungsexperimenten mit $^{13}\text{C}_2$ -Acetat beobachtete Einbaumuster, belegt den acetogeninen Ursprung und beweist, das **53** aus **60c** und nicht aus der ebenfalls denkbaren Vorstufe **60b** entsteht.



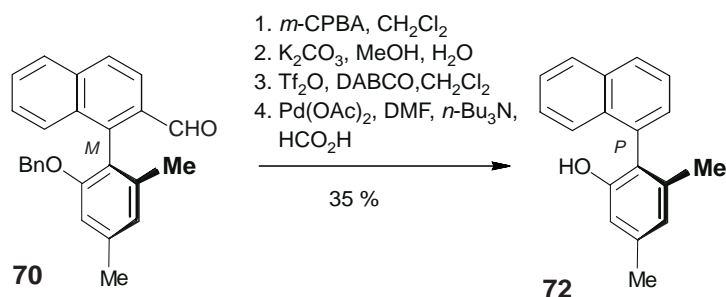
Beiträge zur Synthese von Ancistrobertsonin A (**129**)

Bei der Synthese von Naphthylisochinolinen wie Ancistrobertsonin A (**129**) besteht die zentrale Aufgabe in dem Aufbau der Biarylachse. Zur Synthese solcher Verbindungen wurde in unserer Arbeitsgruppe ein *intramolekulares* Verfahren entwickelt, das ‚Lacton-Konzept‘. Nach Vorfixierung über eine Esterbrücke wird das erhaltene **62** *intramolekular* hochgradig

regioselektiv Palladium-katalysiert gekuppelt. Die erhaltene Lactonverbrückung bewirkt eine Herabsetzung der Rotationsbarriere an der Achse, so daß das Lacton **63** bei Raumtemperatur als Gemisch der beiden Atropisomere vorliegt. Aus diesem Gleichgewicht ist es nun möglich, mit Hilfe einer chiralen Ringöffnung, im Sinne einer dynamisch kinetischen Racematspaltung, gezielt eines der konfiguratativ stabilen Biaryle wie z.B. **64** zu erhalten.

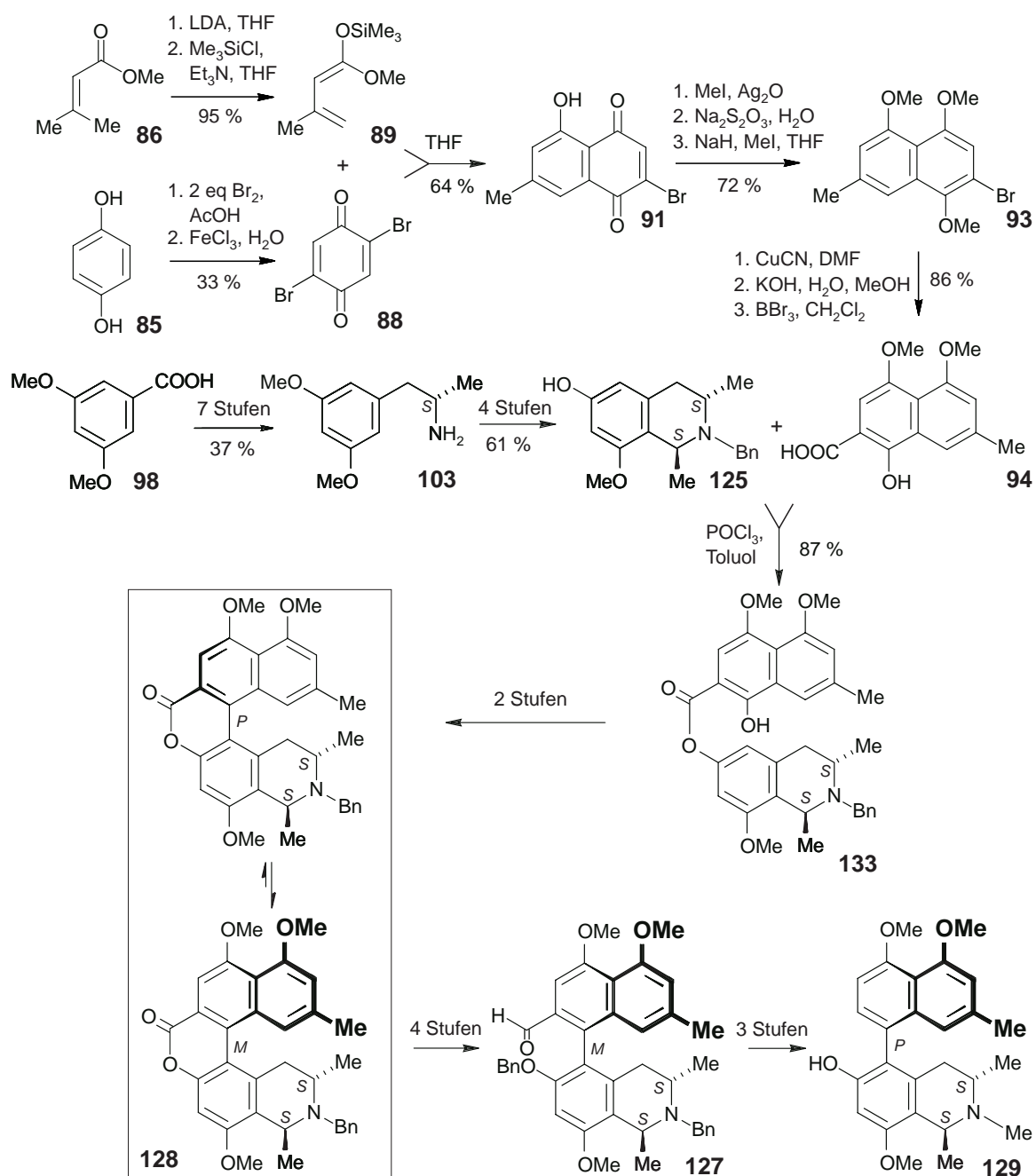


Bei der Synthese 5,8'-gekuppelter Naphthylisochinoline bestand nun das Problem, daß die benötigte C₁-Einheit *ortho* zur Achse fehlte. In früheren Synthesen von M. Ochse ist dieses Problem gelöst worden, indem zuerst eine Phenyleinheit an das Isochinolin gekuppelt und nach Öffnung des Lactones der Naphthalin-Körper aufgebaut wurde. Um bei der Synthese von **129** konvergenter arbeiten zu können, sollte ein Naphthalin-Baustein mit zusätzlicher C₁-Einheit genutzt werden. Der zentrale Punkt der ausgearbeiteten Synthesestrategie - die Entfernung der für das Lacton-Konzept benötigten zusätzlichen C₁-Einheit - wurde in Kooperation mit P. Guntupalli zuerst an einem Modellsystem untersucht. Die Baeyer-Villiger-Oxidation des Aldehydes **70** lieferte **71** in guten Ausbeuten. Das Phenol **71** wurde in das Triflat überführt, daß im Anschluß reaktiv eliminiert wurde. Biaryl **72** wurde in 3 Stufen ausgehend von **70** mit 35 % Ausbeute erhalten. HPLC-Untersuchungen an chiraler Phase von **72** und **73** bewiesen, daß die Reaktionssequenz kein 'stereochemisches Leck' enthält.



Der Aufbau des benötigten Naphthalin-Bausteines gelang ausgehend von Hydrochinon (**85**) und dem Ester **86** in neun Stufen in einer Gesamtausbeute von 37 % (auf **86** bezogen) bzw. 13 % (auf **85** bezogen), dabei war besonders vorteilhaft, daß auf den ersten Reaktionstufen die Produkte leicht durch Kristallisation bzw. Destillation zu reinigen waren und somit die Ansätze keiner Größenbeschränkung unterlagen. Die Synthese des benötigten Isochinolin-Bausteines **125** war literaturbekannt und gelang stereoselektiv ausgehend von 3,5-Dimethoxybenzoesäure (**98**) in zwölf Stufen und einer Gesamtausbeute von 9.4 %. Die

Veresterung von **125** mit dem Naphthalin-Baustein **94** führte in guten Ausbeuten zu dem Ester **133**. Der Abschluß der Synthese (Kupplung, Baeyer-Villiger-Umlagerung, reduktive Deoxygenierung und Abspaltung der Schutzgruppen) ist in zukünftigen Arbeiten geplant.

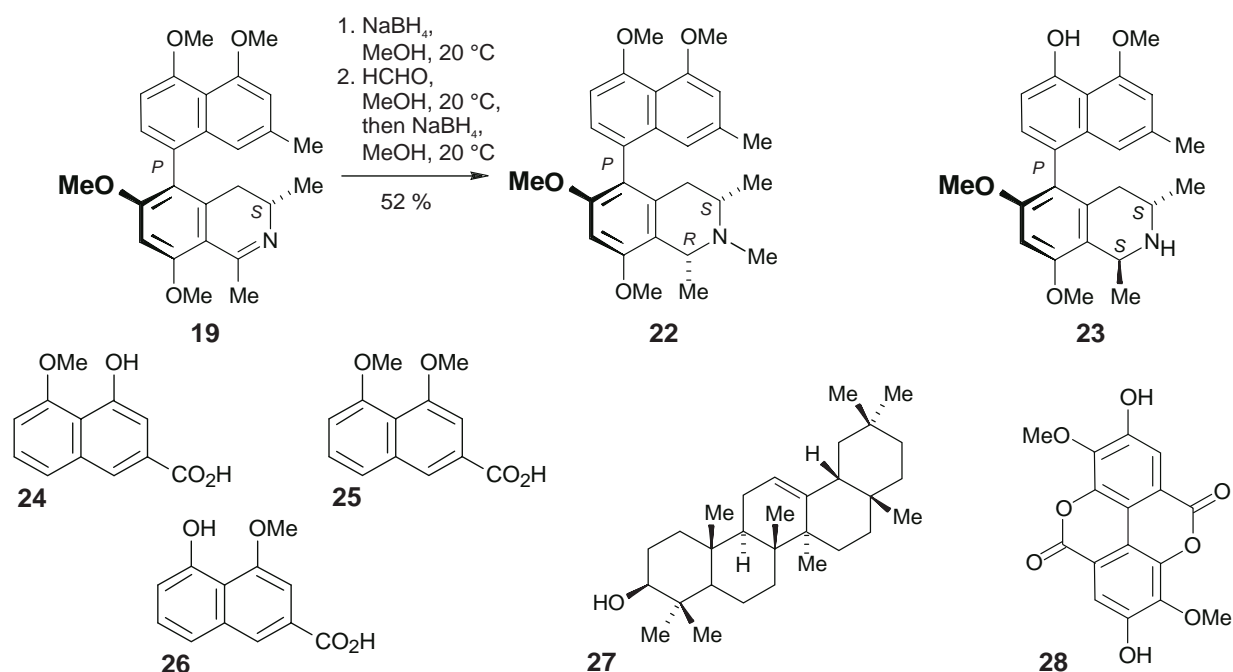


SUMMARY

The chemistry of natural products is experiencing an extremely encouraging renaissance in the search for new drugs and pesticides. Plants and microorganisms are excellent sources for new leads in pharmaceuticals as some 40 % of all drugs are derived from natural products while plant products have been used in folk medicine for thousands of years.

*Isolation of new natural products from **Ancistrocladus ealaensis***

Ancistrocladus ealaensis J. Léonard (Ancistrocladaceae), a tropical liana indigenous to Central Africa, belongs to the small monogeneric family of the Ancistrocladaceae, which consists of *ca.* 27 species. Prominent among the secondary metabolites of these plants and the closely related Dioncophyllaceae are mono- and dimeric naphthylisoquinoline alkaloids. These natural biaryls are characterized by their unprecedented origin of isoquinoline alkaloids from acetate, their promising biological activities, and their intriguing chemotaxonomic implications. Seven metabolites were isolated: the well-known phytosterol β -amyrin (**27**), 3,3-di-*O*-methylellagic acid (**28**), two new 5,8'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids, ancistroealaines A (**19**) and B (**23**), and three naphthoic acids, the synthetically known eleutherolic acid (**24**) and the two new naphthoic acids ancistronaphthoic acids A (**25**) and B (**26**). Ancistrobertsonine C (**22**) was synthesized by stereoselective partial-synthetic preparation starting from **19**.

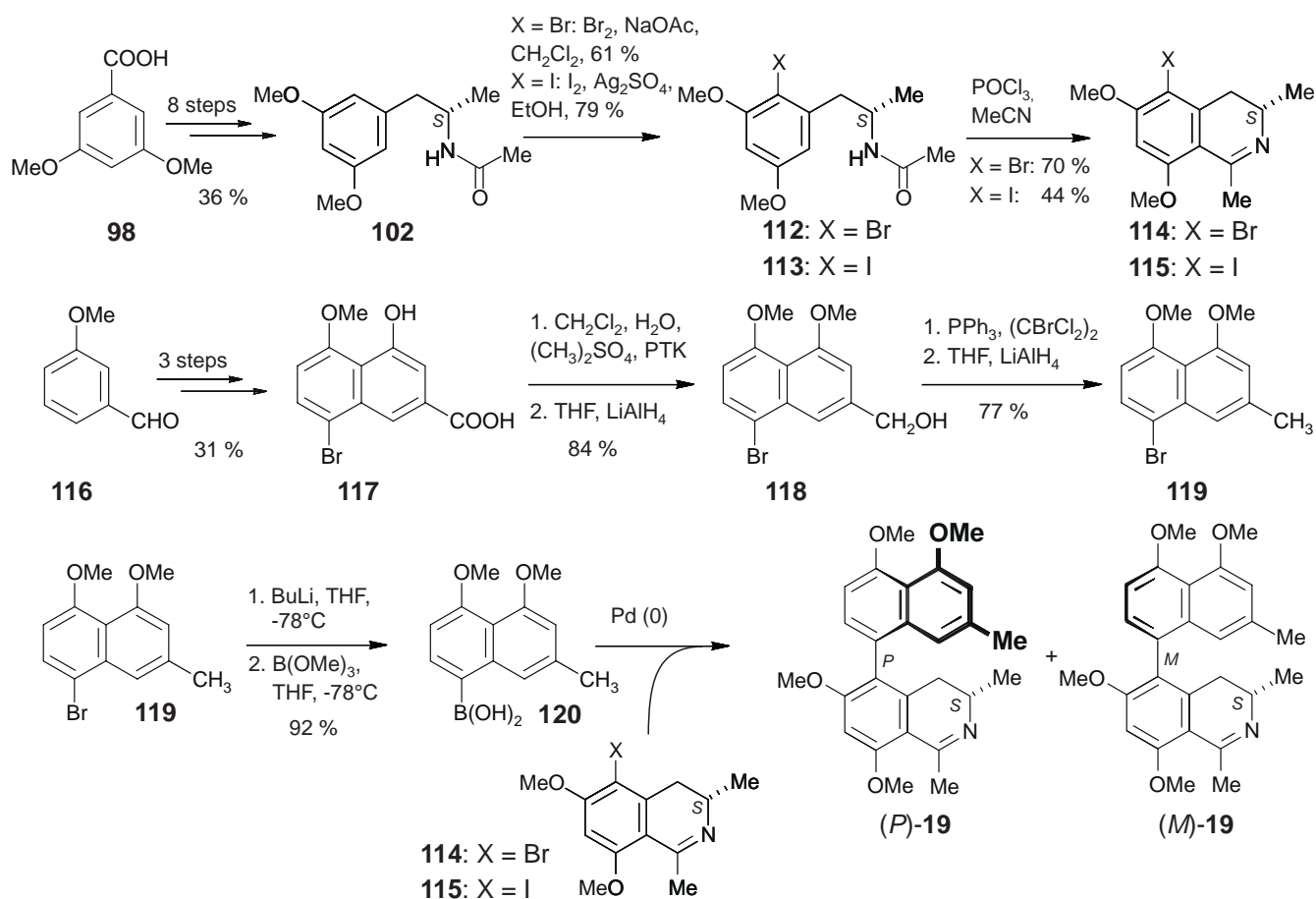


The naphthoic acids **24-26** are apparently closely related to the isocyclic parts of the naphthylisoquinoline alkaloids, which are derived from acetate units, both for the naphthalene and the isoquinoline portions. So far, only a small number of likewise 'over-oxidized' acetogenic naphthoquinones and tetralones, apparently derived from the same 4,5-dihydroxy-

2-methylnaphthalene precursor, had been identified from Ancistrocladaceae. Compounds **19** and **23** represent pure 'Ancistrocladaceae-type' alkaloids, (*S*)-configured at C-3 and equipped with an oxygen function at C-6. With respect to these structural features, *A. ealaensis* resembles the Asian *Ancistrocladus* species, all of which have been found to produce this alkaloid subtype. Several naphthylisoquinolines are known to be highly active against *Plasmodium falciparum*, the pathogen of malaria. Naphthylisoquinolines **19** and **23** showed significant antimalarial activities as well. In the light of these activities, these compounds were tested *in vitro* against other protozoal parasites. Against *Leishmania donovani*, the pathogen of visceral Leishmaniasis, we found excellent activities of **19** (IC_{50} = 4.1 μ g/mL), ten times more active than the standard pentostam (IC_{50} = 49 μ g/mL), but without any sign of cytotoxicity.

Synthesis of ancistroelaine A [(*P*)-**19**] and ancistrotanzanine B [(*M*)-**19**]

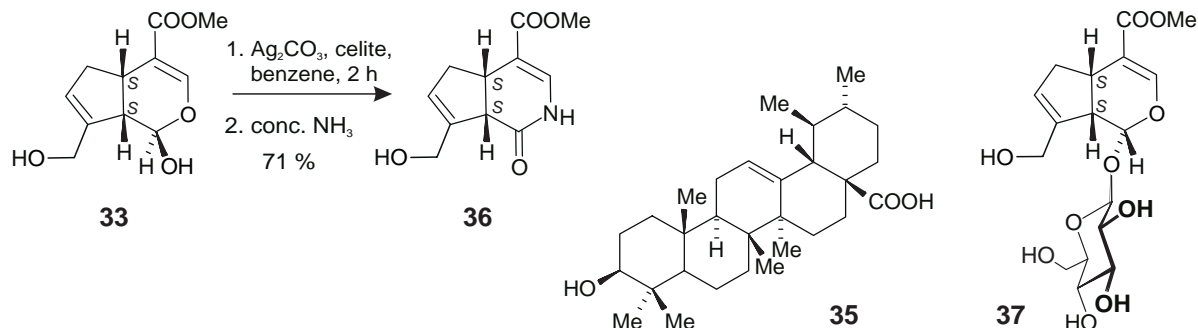
The synthesis of **19** was established to allow further investigations on the *in vivo* activities. Starting from 3-methoxybenzaldehyde (**116**), the boronic acid **120** was prepared in eight steps. The isoquinoline **115** was synthesized starting from 3,5-dimethoxybenzoic acid (**98**) in ten steps. The concluding Suzuki coupling of **115** and **120** resulted in the natural product with a overall yield of 9.2 % or 6.2 % and a diastereomeric ratio of 45:55 induced by the chiral center C-3. The atropoisomers were separated by chromatography on a chiral phase. In this work the first application of the catalytic atroposelective Suzuki coupling in natural product



synthesis, using sterically hindered, nitrogen containing building blocks, is presented. In the ‘mismatched’-case with the ligand (R_c, S_p)-**121** a diastereomeric ratio up to 75:25 was attained. Because of steric reasons there was no atropoisomeric excess in the ‘matched’-instance.

Isolation of natural products from tropical medicinal plants

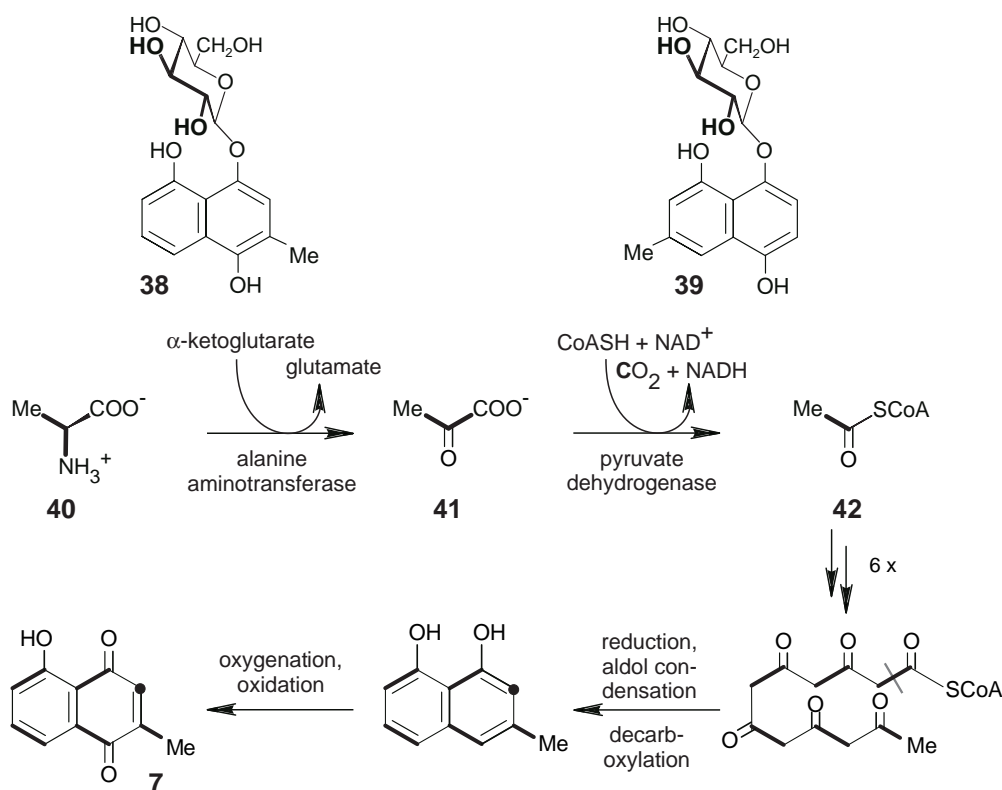
Pavetta crassipes K. SCHUMANN (Rubiaceae), a shrub indigenous to tropical Africa, is used in folk medicine against malaria, worms, colds and fever. *Rothmannia urcelliformis* (HIERN) BULLOCK is a small tree, which is widespread in the forests of East Africa. Related *Rothmannia* species are used in traditional medicine for the treatment of diarrhoea and as analgesics, while extracts of *R. urcelliformis* itself are employed as an arrow poison. The well-known ursolic acid (**35**) was found in *P. crassipes*, whereas the two metabolites, 1-*epi*-geniposide (**37**) and gardenamide A (**36**) were isolated from *R. urcelliformis*. Compound **36** had been known from *Gardenia jasminoides*, but there had been no determination of the absolute configuration. In this work, the absolute configuration was established using quantum chemical calculation of the CD spectra by J. Kraus and confirmed by the partial synthesis of **36** starting from natural genipine (**33**).



Biogenesis of naphthoquinones in Nepenthes insignis

Nepenthes are carnivorous plants, closely related to the Ancistrocladaceae. Due to the missing broad chemotaxonomic examination of the *Nepenthes* the investigation of *Nepenthes insignis* Danser, a species occurring in the lowlands of New Guinea, was a promising goal. In cooperation with H. Rischer, three metabolites were isolated: Plumbagin (**7**), which had been known in *Nepenthes* plants, whereas plumbaside A (**38**) and rossoliside (**39**) had only been known in related plant families. Naphthoquinone **7** was proven to be highly bioactive, for example as a bactericidal and fungicidal compound and as a phytoalexine. In two series of experiments, either sodium [$^{13}\text{C}_2$]acetate or (L)-[$^{13}\text{C}_3$, ^{15}N]alanine (**40**) was fed to the pitchers of *N. insignis*, but no incorporation was detected after feeding labelled acetate. The feeding experiments with **40** revealed that, unambiguously, **7** had originated from (L)-alanine. Feeding experiments to carnivorous organs of plants are promising because of the active take up of

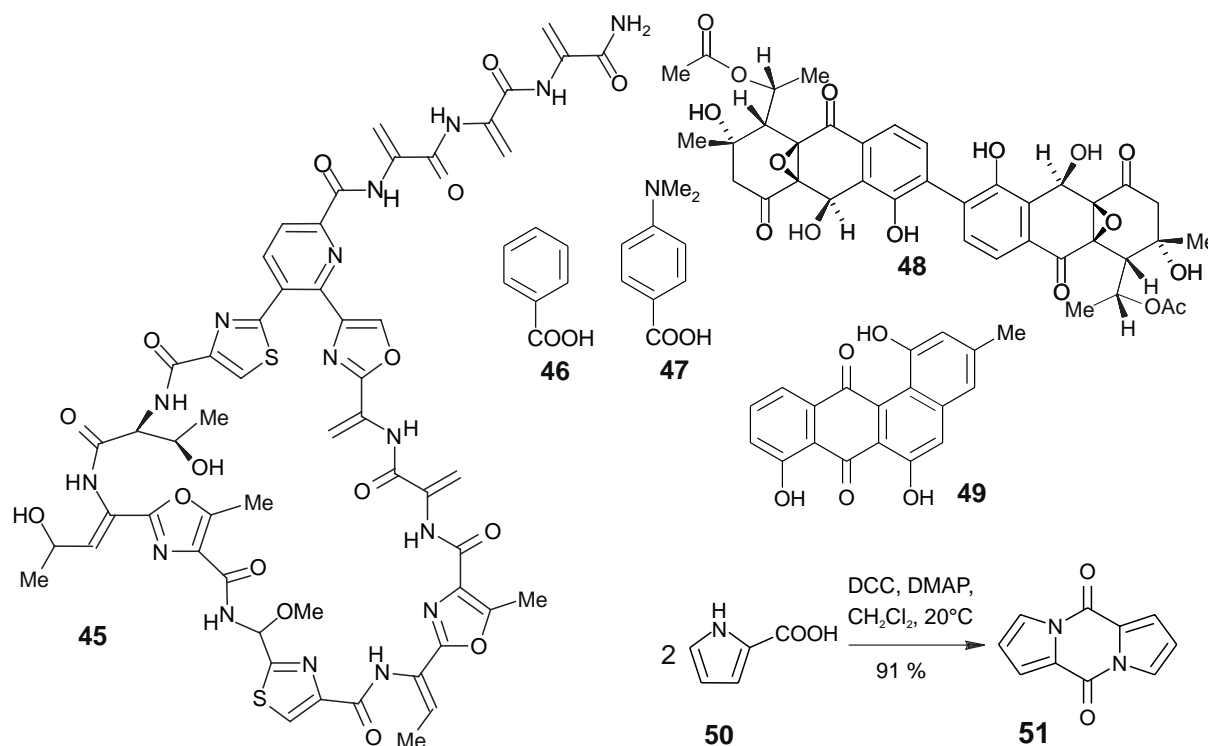
amino acids by the plant, one route for nitrogen intake. This work shows that the residue of the molecules is also used by the plant. (L)-alanine (**40**) is transformed into acetyl-CoA (**42**) *via* pyruvate. Using **40** as a 'masked' precursor to **42** exhibited the acetogenic origin of the naphthoquinone **7**. None of the two glycosides, **38** or **39**, were labelled after any of the feeding experiments. They probably constitute storage forms of the respective naphthoquinones, and the turnover might still be too slow for a positive result.



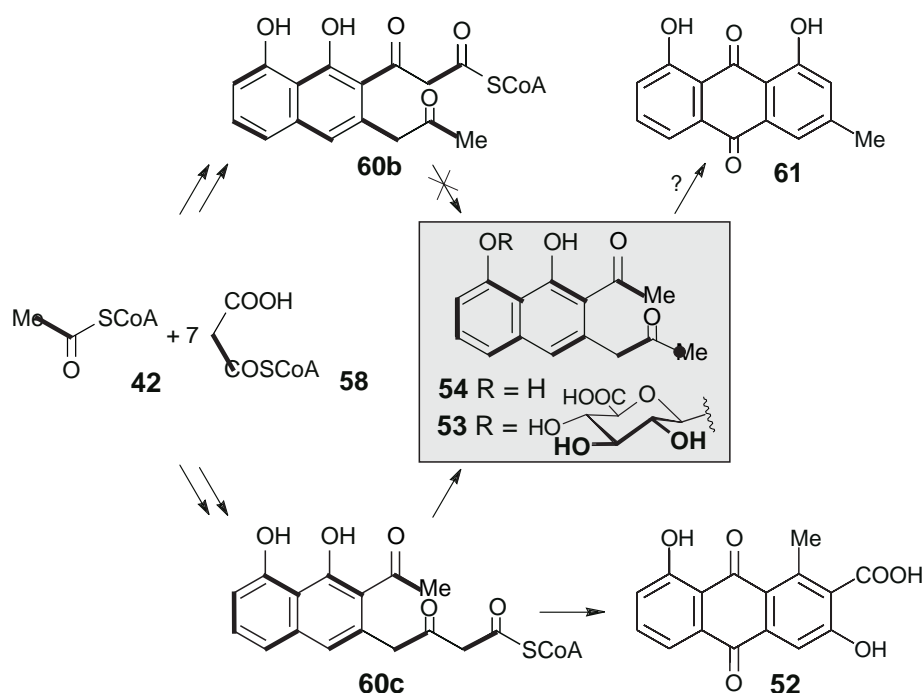
Natural products from microorganism

In cooperation with Prof. Fiedler *et al.*, in the course of a BMBF project, coordinated by the BASF AG, alkalophilic, acidophilic, halophilic and psychrophilic *Streptomyces* strains, living under extreme conditions, were screened for secondary metabolites. Fermentation and isolation were performed in Tübingen, while the structure elucidation was part of the work presented here. A number of known compounds such as sulfomycine I (**45**), benzoic acid (**46**), *p*-(dimethylamino)-benzoic acid (**47**), juliochrome Q₃₋₃ (**48**) and dehydrorabelomycine (**49**) were found. The alcalophilic strain AK 409, which was isolated from steel waste tip soil, became attractive due to the isolation of two metabolites, pyrrol-2-carboxylic acid (**50**) and pyrocoll (**51**), the latter found as a natural product for the first time. Compound **51** exhibited high anticancer activities in first *in vitro* assays, displaying effects on processes during the S-phase. After promising experiments on human cancer cells in an monolayer-(proliferation inhibiton)-assay, the *in vivo* experiments are still in progress. 'Biomimetic' synthesis of **51**,

starting from **50** led to the desired material and showed a better yield (91 %) than all synthetic pathways previously known.



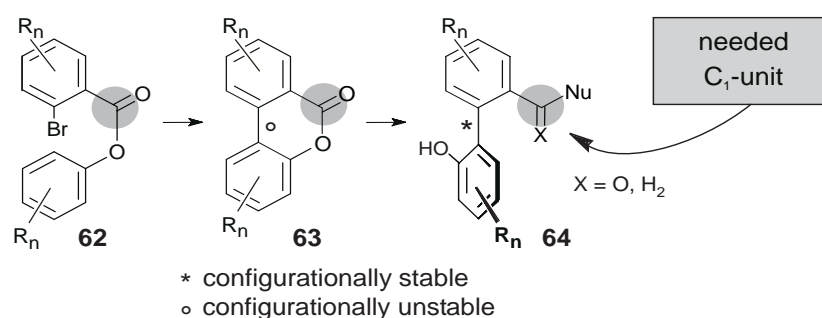
From the strain AK671 two natural products were isolated: the known anthraquinone **52** and the new diketonaphthalene glucuronide **53**. Enzymatic hydrolysis of **53** gave the aglycone **54**, a known synthetic compound, which was found as natural product in the culture for the first time. Anthraquinones such as chrysophanol (**61**) are an important group of natural products, with a broad variety of bioactivities, and an acetogenic biogenesis. Even though the enzymes that are responsible for the biosynthetic construction of anthraquinones and the corresponding genes are well known, intermediates as such are isolated only very rarely and the



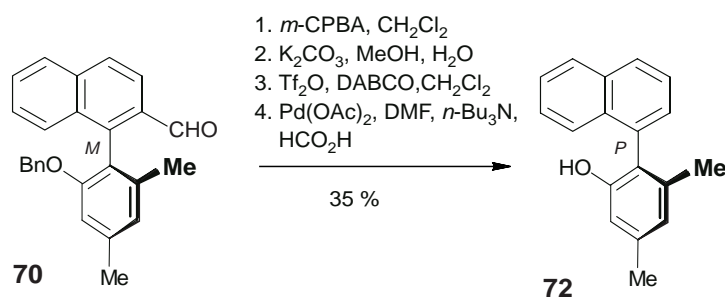
identification of the Harris-Franck ketone (**54**), a long postulated biosynthetic precursor to **61**, along with its glucuronide **53**, is a remarkable success. While this strain did not produce any **61**, it was found to contain the anthraquinone carboxylic acid **52**, which is based on a different cyclization type as compared to the one assumed for **61** - but in agreement with that of **54**, too. Feeding experiments with $^{13}\text{C}_2$ -labeled acetate revealed that, unambiguously, **53** originated from **42**. Coupling constants and patterns obtained from the 2D-INADEQUATE experiment, proofed **60c** to be the precursor of **53**.

Contribution to the synthesis of ancistrobertsonine A (**129**)

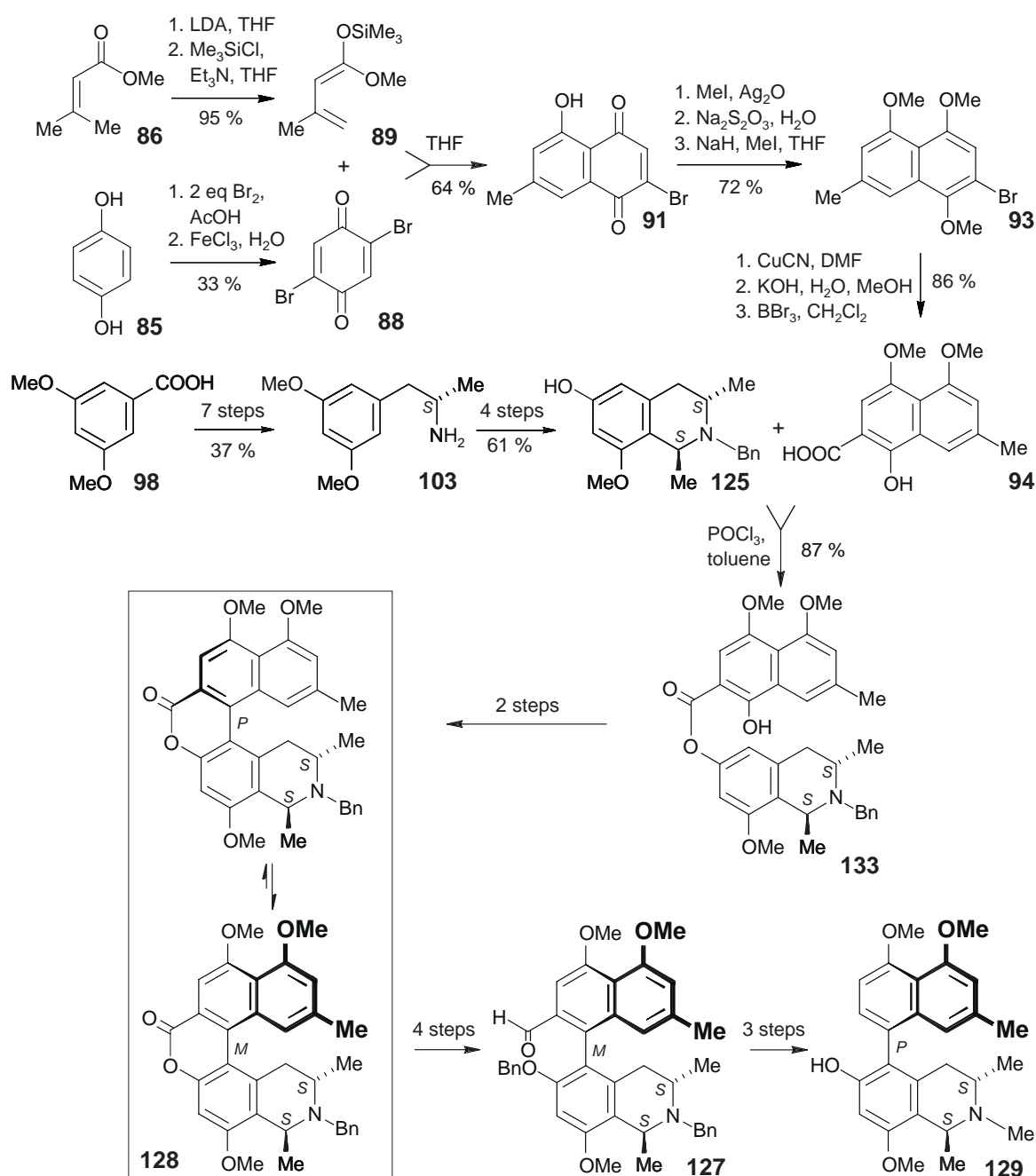
The central problem in the synthesis of ancistrobertsonine A (**129**) is the stereoselective preparation of the biaryl axis. For the atroposelective synthesis of such compounds the 'lactone concept' was developed by our group. The biaryl coupling is performed *intramolecularly*, after prefixation of the aromatic moieties, *via* an ester type bridge as in **62**. The following palladium-catalyzed cyclization proceeds smoothly, giving the lactone **63** in excellent yields. The ester bridge lowers the rotational isomerization barrier at the axis, so that the biaryl lactones are still configurationally unstable. Thus, starting from the lactone, the axial configuration can be installed, by cleaving the lactone, producing configurationally stable biaryls like **64**.



In the synthesis of 5,8'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids, the needed C_1 -unit positioned next to the axis is missing. In an earlier work by M. Ochse a phenyl moiety was coupled, and the naphthalene-part was finished after the opening of the lactone, but it would be even more efficient to use a naphthalene building block with an additional C_1 -unit next to the axis for the synthesis of **129**. The subsequently necessary removal of this group was tested in cooperation with P. Guntupalli on a model system. Baeyer-Villiger oxidation of the aldehyde **70** to the phenol **71**, conversion to the triflate and reductive elimination, to attain **72** resulted in 35 %



yield. HPLC investigations on chiral phase proved that the stereochemical information at the axis retained. The naphthalene building block was synthesized starting from 1,4-hydroquinone (**85**) and the ester **86** in nine steps with 37 % (in regard to **86**) or 13 % (based on **85**). The purification of the intermediates by crystallization and distillation was easy, and thus high amounts of the building block were retrieved. The stereoselective synthesis of the isoquinoline moiety **125**, starting from 3,5-dimethoxybenzoic acid (**98**) in twelve steps and an overall yield of 9.4 %, was already known from literature. The esterification of **125** with **94** worked well. The synthesis will be finished by preparation of the triflate, coupling, Baeyer-Villiger oxidation and subsequent removal of the hydroxy group in future work by S. Neumann.



EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

1.1 Verwendete Messgeräte

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

Infrarotspektren (IR): Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Spektrometer *Perkin-Elmer* 1420 oder *Perkin-Elmer* FT-IR 1600. $\tilde{\nu}$ bezeichnet die Wellenzahl. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

Kernresonanzspektren (^1H -NMR, ^{13}C -NMR): ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei Umgebungstemperatur an den Spektrometern AC 200, AC 250, WM 400, 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 des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei ^1H -NMR-Spektren [$\delta(\text{CHCl}_3) = 7.26$ ppm, $\delta(\text{Aceton-d}_6) = 2.05$ ppm, $\delta(\text{Methanol-d}_4) = 3.30$ ppm, $\delta(\text{DMSO-d}_6) = 2.50$ ppm], bzw. ihre ^{13}C -Resonanzsignale bei ^{13}C -NMR-Spektren [$\delta(\text{CDCl}_3) = 77.01$ ppm, $\delta(\text{Aceton-d}_6) = 29.82$ ppm, $\delta(\text{Methanol-d}_4) = 49.02$ 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 = Multipllett und br = breit. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

Massenspektren: Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Massenspektren wurden die Geräte MAT 8200 und MAT 90 der Fa. *Finnigan* verwendet. Die in Klammern gesetzten Zahlen geben die Intensität der Signale bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an.

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 Polarimeter der Fa. *Perkin-Elmer* (241-MC). Bei einer Spaltbreite von 1 nm wurden die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D$ bei den Wellenlängen $\lambda = 546$ nm und $\lambda = 579$ nm der Quecksilberdampfampe bestimmt. Dann wurde mit Hilfe der Drude-Gleichung^[302] auf die Natrium-D-Line ($\lambda = 589$ nm) extrapoliert:

$$\alpha_{589} = \frac{\alpha_{579} \times 3.199}{4.199 - \frac{\alpha_{579}}{\alpha_{546}}} \quad [\alpha] = \frac{\alpha \times 100}{c \times d}$$

α : gemessener Drehwert; c : Konzentration [g/100ml]; d : Schichtdicke [dm].

Circulardichroismus (CD): CD-Spektren wurden an einem *Jasco-J-715*-Spectropolarimeter aufgenommen und mit der dazugehörigen Software verarbeitet. Die differentiellen Absorptionskoeffizienten $\Delta\epsilon$ [cm²/mol] wurden bei einer bestimmten Wellenlänge λ [nm] im jeweils angegebenen Lösungsmittel bei Raumtemperatur gemessen.

UV-Spektrophotometer: UV-Spektren wurden an einem Spektrometer der Firma *Varian* (Carry 50) gemessen. Angegeben sind die Wellenlängen λ_{\max} [nm] und der Logarithmus des Absorptionskoeffizienten ($\log \epsilon$)

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Kieselgel-DC-Aluminiumfolien 60 F₂₅₄ der Fa. *Merck* verwendet. Zur Detektion der Substanzen wurden die Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, die Anregung der Eigenfluoreszenz bei 366 nm sowie das Färbeverhalten gegenüber ethanolischer Eisen(III)chlorid-Lösung, Ioddampf (phenolische Substanzen), 10 % alkoholischer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (Aldehyde), Dragendorff-Reagenz und wäßrige KMnO₄-Lösung (Alkene) genutzt. Sämtliche Versuche wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt.

Säulenchromatographie (SC) und Säulenfiltration (SF): Als Säulenfüllmaterial wurde Kieselgel 0.063 - 0.2 mm der Fa. *Merck* und Aluminiumoxid neutral oder basisch der Fa. *ICN* benutzt (Die Aktivitätsstufe wurde wie auf der Packung angegeben mit H₂O eingestellt). Die Säulen wurden nass befüllt.

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

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC): Anlage 1 bestehend aus zwei *Waters-510*-HPLC-Pumpen, einem *Rheodyne 7125* Syringe Loading Sample Injector, einem *Waters-484*-UV-Detektor, über *Waters-System-Interface-Module* computergesteuert. Anlage 2 bestehend aus zwei *Knauer-64*-HPLC-Pumpen, einer *Knauer* Mixing Chamber, einem *Rheodyne 7125*

Syringe Loading Sample Injector und einem Waters-481-UV-Detektor, über ein Interface-Module der Firma *Jasco* (LC Net II / ADC) computergesteuert. Anlage 3 bestehend aus *Jasco*-DG-1580 (Entgasungs-Einheit), LG-1580 (Mixer), PU-1580 (Pumpe), CO-1560 (Säulenofen), AS-1555 (Probenwechsler), MD-1510 (Diodenarraydetektor) und einem *Rheodyne* 7125 Syringe Loading Sample Injector über ein Interface-Modul der Firma *Jasco* (LC Net II / ADC) computergesteuert. Die verwendeten Laufmittelgemische (Angaben zum Gemisch in Vol.-%), die Gradienten und die stationären Phasen sind bei den jeweiligen Versuchen angegeben.

HPLC-CD-Kopplung: Das chromatographische System bestand aus einer HPLC-Pumpe der Fa. *Jasco* (PU-1580), einem Online-Entgaser der Fa. *Gastorr* und einem Gradientenmischer LG-980-02S (Fa. *Jasco*). Als CD-Detektor wurde ein J-715-Spectropolarimeter (Fa. *Jasco*) verwendet, das mit einer über ein *Besta*-Motorventil angesprochenen Standard-Flußzelle der Fa. *Jasco* betrieben wurde. Als Chromatographie-Software diente das Programm *Jasco-Borwin* Version 1.50, die Visualisierung und Bearbeitung der CD-Spektren erfolgte mit dem mitgelieferten Programmpaket der Fa. *Jasco*.

Mitteldruckflüssigkeits-Chromatographie (MPLC): Hier wurde die Pumpe P400 der Fa. *Latek* und ein *Rheodyne*-PTFE-Probenaufgabeventil verwendet. Zur Trennung benutzte man eine Lobar-Fertigsäule (25*310 mm, LiChroprep RP-18, 40-63µm) der Fa. *Merck*. Die Detektion der Substanzen erfolgte mittels eines *Latek*-UV-Detektors bei 254 nm. Die aufgetrennten Substanzen wurden mit einem *Rainin*-Fraktionssammler aufgefangen. Als Laufmittel wurden Acetonitril und H₂O (0.1 % TFA) verwendet. Die Flußrate betrug, falls nicht anders angegeben, 9 ml/min.

1.3 Vorbereitung der Versuche

Lösungsmittel: Die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach Standardverfahren unter Schutzgas. Diethylether wurde über Natriumdraht destilliert. Tetrahydrofuran (THF) wurde nach dem Vortrocknen über Calciumhydrid unmittelbar vor Gebrauch frisch über Kalium destilliert. Dimethylformamid (DMF) und Dimethylacetamid (DMA) wurden direkt vor Gebrauch über gepulvertem Calciumhydrid fraktioniert. Dichlormethan, Acetonitril (ACN) und Aceton erhitzte man über Phosphorpentoxid und destillierte ab. Methanol wurde über Magnesium erhitzt und abdestilliert.

1.4 Präparative Grundoperationen

Derivatisierung der Tetrahydroisochinoline als Hydrochloride: Eine Lösung des Tetrahydroisochinolin-Derivates in Et₂O wurde vorsichtig bis zum Erreichen von pH 5 mit HCl-Gas (NH₄Cl / H₂SO₄) versetzt. Nach Eindampfen zur Trockne kristallisierte man den Rückstand im angegebenen Lösungsmittel um.

Derivatisierung der Tetrahydroisochinoline als Hydrobromide: Eine Lösung des Tetrahydroisochinolin-Derivates in Et₂O wurde vorsichtig mit konz. HBr-Lösung bis zum Erreichen eines pH-Wertes von *ca.* 5 versetzt. Nach Eindampfen zur Trockne kristallisierte man den Rückstand im angegebenen Lösungsmittel um.

Gewinnung der freien Basen aus den Salzen: Das Salz wurde über basisches Aluminiumoxid (Aktivität III, 6 % konz. NH₃-Lösung) filtriert. Nach Eindampfen zur Trockne wurde die freie Base erhalten.

2 Isolierung von Inhaltsstoffen aus *Ancistrocladus ealaensis* J. LÉONARD

2.1 Pflanzenmaterial und Extraktion

Blätter, Rinde und Wurzelrinde von *Ancistrocladus ealaensis* J. LÉONARD wurden im Dezember 1996 von Prof. V. Mudogo in der Nähe der Stadt Eala in der Demokratischen Republik Kongo gesammelt und von Dr. J. Schlauer (Universität Würzburg) identifiziert; ein Herbarexemplar befindet sich unter der Nr. 21 im Herbarium Bringmann.

Das luftgetrocknete Pflanzenmaterial (320 g Blätter, 400 g Rinde, 450 g Wurzelrinde) wurde mit einer Schlagmühle (Retsch SM 1, Siebeinlage: 1 mm Maschenweite) fein gemahlen und nacheinander mit Lösungsmitteln ansteigender Polarität in einer Soxhlet-Apparatur extrahiert [Petrolether 40-60 °C, Dichlormethan, Methanol (1 Vol-% konz. Ammoniaklösung)]. Die erhaltenen Extrakt-Lösungen wurden i. Vak. abgedampft und die Rückstände im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die Massen der einzelnen Extrakte sind in Tabelle 5 angegeben.

Zusätzlich wurden jeweils 5 g gepulverte Blätter, Rinde und Wurzelrinde bei Raumtemperatur über Nacht in 30 ml einer Mischung 0.1 N HCl / Methanol (1:1) gerührt. Nach Abfiltration des Pflanzenmaterials wurden die Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und die erhaltenen Extrakte mit den Soxhlet-Extrakten mittels HPLC (Säule: Waters μ -Bondapak C₁₈; 3.9 x 300 mm, 1 ml/min, ACN / H₂O (0.1 % TFA), 0 min: 5 % ACN, 50 min: 80 % ACN, 100 min 80% ACN, 254 nm) und DC verglichen.

Tab. 5. Massen der Rohextrakte von *Ancistrocladus ealaensis*

Masse [g]	Blätter	Rinde	Wurzelrinde
Petrolether-Extrakt	7.86	0.84	1.17
Dichlormethan-Extrakt	6.60	1.53	1.52
Methanol-Extrakt	61.3	67.2	89.5

2.2 Isolierung der Inhaltstoffe und Vergleich der Extrakte

Der Dichlormethan-Extrakt der Rinde wurde an desaktiviertem Kieselgel vorfraktioniert (Dichlormethan / Methanol 95:5 bis 80:20). Man trennte die erste Fraktion mittels präp. HPLC weiter auf (Waters Delta Pak C₁₈; 19 x 300 mm, 300 Å; 15 µm sphärisch, 6 ml/min, ACN / H₂O (0.1 % TFA), 0 min: 32 % ACN, 50 min: 32 % ACN, 70 min: 80 % ACN, 254 nm) und erhielt so 32 mg **19** und 12 mg **23**. Nach chromatographischer Aufarbeitung (präp. HPLC, Waters Delta Pak C₁₈; 19 x 300 mm, 300 Å, 15 µm sphärisch, 6 ml/min, ACN / H₂O (0.1 % TFA), 27 % ACN isokratisch, 254 nm) der dritten Fraktion konnten 5.9 mg **24**, 23 mg **25**, und 8.7 mg **26** erhalten werden. Man fraktionierte den Petrolether-Extrakt der Blätter an desaktiviertem Kieselgel (CH₂Cl₂) und erhielt aus der ersten Fraktion nach Umkristallisation in MeOH 80 mg **27**. Der CH₂Cl₂-Extrakt der Blätter wurde in MeOH / H₂O gelöst und mehrfach mit Petrolether ausgeschüttelt. Den erhaltenen chlorophyllfreien Extrakt fraktionierte man mittels MPLC (Laufmittel: H₂O / ACN 71:29). Aus der ersten Fraktion wurden 4 mg **28** erhalten.

2.3 Ancistrocalain A (19)

Hellgelbes Pulver.

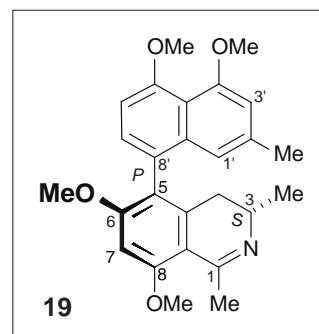
Schmp. 94-96 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{25} = -34.3^\circ$ ($c = 0.55$ in EtOH).

CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{212}$ 7.05, $\Delta\epsilon_{230}$ -4.98, $\Delta\epsilon_{243}$ 4.13, $\Delta\epsilon_{317}$ -2.11.

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 2925$ (m), 2853 (m), 1682 (s), 1633 (m), 1583 (s), 1294 (m), 1276 (m), 1200 (s), 799 (w).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 3-CH₃), 2.31 (3H, s, 2'-CH₃), 2.34 (1H, dd, $J = 16.9, 9.8$ Hz, 4-H_{ax}), 2.42 (1H, dd, $J = 16.9, 5.6$ Hz, 4-H_{eq}), 2.87 (3H, s, 1-CH₃), 3.76 (1H, m, 3-H), 3.77 (3H, s, 6-OCH₃), 3.96 (3H, s, 4'-OCH₃'), 3.98 (3H, s, 5'-OCH₃'), 4.05



(3H, s, 8-OCH₃), 6.51 (2H, s, 7-H, 1'-H), 6.69 (1H, s, 3'-H), 6.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6'-), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 7'-H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 17.4 (3-CH₃), 22.1 (2'-CH₃), 24.2 (1-CH₃), 31.9 (C-4), 47.8 (C-3), 55.9 (8-OCH₃), 56.1 (6-OCH₃), 56.3 (4'-OCH₃), 56.6 (5'-OCH₃), 93.8 (C-7), 104.9 (C-6'), 108.4 (C-9), 108.9 (C-3'), 116.1 (C-8'), 116.5 (C-1'), 122.7 (C-5), 123.3 (C-10'), 128.7 (C-7'), 135.8 (C-9'), 137.1 (C-2'), 140.2 (C-10), 157.5 (C-5'), 157.7 (C-4'), 163.5 (C-8), 165.9 (C-6), 173.5 (C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 419 [M]⁺ (100), 404 [M-CH₃]⁺ (50), 388 [M-OCH₃]⁺ (13), 209.5 [M]²⁺ (7).

Massenfeinbestimmung:

C₂₆H₂₉O₄N: Ber. 419.2097; Gef. 419.2099.

Abbau (durchgeführt von M. Michel unter den in Lit.^[74,75] angegebenen Bedingungen): $t_R = 14.4$ min; Vergleich: (*R*)-Aminobuttersäure 13.8 min; (*S*)-Aminobuttersäure 14.4 min (angegeben sind die Retentionszeiten der Mosher-Derivate).

Tab. 6. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **19**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
3-CH ₃	17.4	3-CH ₃	1.28		
2'-CH ₃	22.1	2'-CH ₃	2.31		
1-CH ₃	24.2	1-CH ₃	2.87		
C-4	31.9	4-H _{ax}	2.34	3-CH ₃	1.28
		4-H _{eq}	2.42		
C-3	47.8	3-H	3.76	3-CH ₃	1.28
8-OCH ₃	55.9	8-OCH ₃	4.05		
6-OCH ₃	56.1	6-OCH ₃	3.77		
4'-OCH ₃	56.3	4'-OCH ₃	3.96		
5'-OCH ₃	56.6	5'-OCH ₃	3.98		
C-7	93.8	7-H	6.51		
C-6'	104.9	6'-H	6.81		
C-9	108.4			7-H	6.51
C-3'	108.9	3'-H	6.69	2'-CH ₃	2.31
C-8'	116.1			1'-H	6.51
				6'-H	6.81
C-1'	116.5	1'-H	6.51	2'-CH ₃	2.31
				3'-H	6.69

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-5	122.7			7-H	6.51
				7'-H	6.99
C-10'	123.3			6'-H	6.81
C-7'	128.7	7'-H	6.99		
C-9'	135.8			7'-H	6.99
C-2'	137.1			2'-CH ₃	2.31
C-10	140.2			3-H	3.76
C-5'	157.5			5'-OCH ₃	3.98
				7'-H	6.99
C-4'	157.7			4'-OCH ₃	3.96
C-8	163.5			8-OCH ₃	4.05
				7-H	6.51
C-6	165.9			6-OCH ₃	3.77
				7-H	6.51
C-1	173.5			1-CH ₃	2.87

Tab. 7. ROESY-Wechselwirkungen von **19**

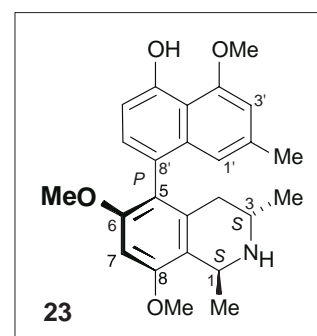
Proton	ppm	Proton	ppm
3-CH ₃	1.28	3-H	3.76
		4-H _{ax}	2.34
		4-H _{eq}	2.42
2'-CH ₃	2.31	1'-H	6.51
		3'-H	6.69
4-H _{ax}	2.34	3-H	3.76
		4-H _{eq}	2.42
4-H _{eq}	2.42	3-H	3.76
		1'-H	6.51
1-CH ₃	2.87	8-OCH ₃	4.05
6-OCH ₃	3.77	7-H	6.51
4'-OCH ₃	3.96	3'-H	6.69
5'-OCH ₃	3.98	6'-H	6.81
8-OCH ₃	4.05	7-H	6.51

2.4 Ancistrocalain B (23)

Gelbes Pulver.

Schmp. 248 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20} = -16.7^\circ$ ($c = 0.71$ in EtOH).



CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{201}$ 4.49, $\Delta\epsilon_{226}$ -8.59, $\Delta\epsilon_{239}$ 5.82, $\Delta\epsilon_{285}$ -0.72.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3359 cm^{-1} (s, NH, OH), 2926 (m, CH), 2844 (m, CH), 1682 (s, C=C), 1613 (m, C=C), 1587 (s), 1436 (m), 1258 (w), 1203 (s), 798 (w).

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz, 3- CH_3), 1.66 (3H, d, J = 6.7, 1- CH_3), 2.19 (1H, dd, J = 17.9, 4.5 Hz, 4- H_{eq}), 2.34 (3H, s, 2'- CH_3), 2.54 (1H, dd, J = 17.9, 11.6 Hz, 4- H_{ax}), 3.47 (1H, m, 3-H), 3.63 (3H, s, 6- OCH_3), 3.92 (3H, s, 8- OCH_3), 4.07 (3H, s, 4'- OCH_3), 4.82 (1H, m, 1-H), 6.50 (1H, s, 7-H), 6.62 (1H, d, J = 1.2 Hz, 3'-H), 6.69 (1H, d, J = 1.1 Hz, 1'-H), 6.86 (1H, d, J = 7.8 Hz, 6'-H), 7.06 (1H, d, J = 7.9 Hz, 7'-H), 9.38 (1H, br. s, 5-OH), 9.70 (1H, br. s, NH).

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 18.5 (1- CH_3), 18.6 (3- CH_3), 22.2 (2'- CH_3), 32.6 (C-4), 44.1 (C-3), 47.5 (C-1), 55.4 (8- OCH_3), 56.1 (6- OCH_3), 56.1 (4'- OCH_3), 94.2 (C-7), 106.3 (C-3'), 109.9 (C-6'), 113.6 (C-10'), 114.7 (C-9), 118.0 (C-1'), 120.8 (C-5), 123.8 (C-8'), 130.4 (C-7'), 132.4 (C-10), 135.3 (C-9'), 135.7 (C-2'), 154.1 (C-5'), 156.1 (C-8), 156.4 (C-4'), 158.0 (C-6).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 407 $[\text{M}]^+$ (10), 406 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (8), 392 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (100), 376 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (5.5).

Massenfeinbestimmung:

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$: Ber. 392.1862; Gef. 392.1862.

Abbau (durchgeführt von M. Michel unter den in Lit.^[74,75] angegebenen Bedingungen): t_{R} = 10.5, 14.4 min; Vergleich: (*R*)-Alanin 10.2 min; (*S*)-Alanin 10.5 min; (*R*)-Aminobuttersäure 13.8 min; (*S*)-Aminobuttersäure 14.4 min (Angabe sind die Retentionszeiten der Mosher-Derivate).

Tab. 8. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **23**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
3- CH_3	18.5	3- CH_3	1.30	4- H_{ax}	2.54
1- CH_3	18.6	1- CH_3	1.66		
2'- CH_3	22.2	2'- CH_3	2.34	3'-H	6.62
				1'-H	6.69
C-4	32.6	4- H_{eq}	2.19	3- CH_3	1.30
		4- H_{ax}	2.54		

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-3	44.1	3-H	3.47	3-CH ₃	1.30
				4-H _{ax}	2.54
				1-H	4.82
C-1	47.5	1-H	4.82	1-CH ₃	1.66
8-OCH ₃	55.4	8-OCH ₃	3.92		
6-OCH ₃	56.1	6-OCH ₃	3.63		
4'-OCH ₃	56.1	4'-OCH ₃	4.07		
C-7	94.2	7-H	6.50		
C-3'	106.3	3'-H	6.62	2'-CH ₃	2.34
				1'-H	6.69
C-6'	109.9	6'-H	6.86	5'-OH	9.38
C-10'	113.6			3'-H	6.62
				1'-H	6.69
				6'-H	6.86
C-9	114.7			1-H	4.82
				7-H	6.50
C-1'	118.0	1'-H	6.69	2'-CH ₃	2.34
				3'-H	6.62
C-5	120.8			7-H	6.50
				7'-H	7.06
C-8'	123.8			1'-H	6.69
				6'-H	6.86
C-7'	130.4	7'-H	7.06		
C-10	132.4			4-H _{ax}	2.54
C-9'	135.3			7'-H	7.06
C-2'	135.7			2'-CH ₃	2.34
C-5'	154.1			6'-H	6.86
				7'-H	7.06
				5'-OH	9.38
C-8	156.1			8-OCH ₃	3.92
				7-H	6.50
C-4'	156.4			4'-OCH ₃	4.07
				3'-H	6.62
C-6	158.0			6-OCH ₃	3.63

Tab. 9. ROESY-Wechselwirkungen von **23**

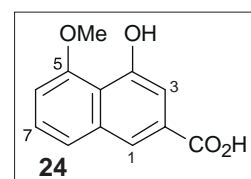
Proton	ppm	Proton	ppm
3-CH ₃	1.30	3-H	3.47
		4-H _{ax}	2.54
1-CH ₃	1.66	1-H	4.82
		3-H	3.47

Proton	ppm	Proton	ppm
4-H _{eq}	2.19	3-H	3.47
		1'-H	6.69
2'-CH ₃	2.34	1'-H	6.69
		3'-H	6.62
4-H _{ax}	2.54	1-H	4.82
		7'-H	7.06
3-H	3.47	1-CH ₃	1.66
		NH	9.70
		1'-H	6.69
6-OCH ₃	3.63	7-H	6.50
		7'-H	7.06
8-OCH ₃	3.92	1-H	4.82
		7-H	6.50
4'-OCH ₃	4.07	3'-H	6.62
1-H	4.82	NH	9.70
6'-H	6.86	5-OH	9.38
7'-H	7.06	5-OH	9.38

2.5 Eleutherolsäure (24)

Farblose Kristalle.

Schmp. 247 °C (EtOH); Lit.:^[76] 248 °C (EtOH).



UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 218 (3.83), 234 (3.89), 308 (3.21), 348 nm (3.19).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3367 cm⁻¹ (s, NH, OH), 2921 (m, CH_{arom}), 2842 (m, OCH₃), 1688 (s, C=O), 1611 (m, C=C), 1585 (m), 1293 (s), 1236 (s), 793 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): δ = 4.09 (3H, s, 5-OCH₃), 7.05 (1H, d, J = 7.4 Hz, 6-H), 7.30 (1H, d, J = 1.5 Hz, 3-H), 7.42 (1H, dd, J = 8.0, 7.4 Hz, 7-H), 7.52 (1H, d, J = 8.0 Hz, 8-H), 8.00 (1H, d, J = 1.4 Hz, 1-H).

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): δ = 56.9 (5-OCH₃), 107.5 (C-6), 110.4 (C-3), 118.3 (C-10), 122.5 (C-1), 123.8 (C-8), 124.2 (C-2), 127.9 (C-7), 137.5 (C-9), 156.0 (C-4), 157.5 (C-5), 170.0 (COOH).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 218 [M]⁺ (100), 203 [M-CH₃]⁺ (42), 175 [203-CO]⁺ (42), 149 [175-C₂H₂]⁺ (50).

Massenfeinbestimmung:

C₁₂H₁₀O₄: Ber. 218.0579; Gef. 218.0573.

Tab. 10. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **24**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
5-OCH ₃	56.9	5-OCH ₃	4.09		
C-6	107.5	6-H	7.05	8-H	7.52
C-3	110.4	3-H	7.30	1-H	8.00
C-10	118.3			7-H	7.42
				8-H	7.52
				1-H	8.00
C-1	122.5	1-H	8.00	3-H	7.30
				8-H	7.52
C-8	123.8	8-H	7.52	6-H	7.05
				1-H	8.00
C-7	127.9	7-H	7.42		
C-9	137.5			6-H	7.05
				3-H	7.30
				8-H	7.52
				1-H	8.00
C-4	156.0			3-H	7.30
C-5	157.5			5-OCH ₃	4.09
				7-H	7.42
COOH	170.0			3-H	7.30
				1-H	8.00

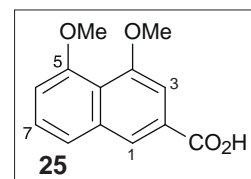
Tab. 11. H,H-COSY-Wechselwirkungen von **24**

Proton	ppm	Proton	ppm
6-H	7.05	7-H	7.42
		8-H	7.52
3-H	7.30	1-H	8.00
7-H	7.42	8-H	7.52

2.6 Ancistronaphthoesäure A (**25**)

Farblose Kristalle.

Schmp. 207 °C (Benzol); Lit.:^[76] 209 °C (Benzol).



UV (MeOH): λ_{max} (log ε) 213 (3.39), 243 (3.63), 298 (2.73), 345 nm (2.75).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3390 cm^{-1} (s, OH), 3034 (m, CH_{arom}), 2926 (m, CH_{arom}), 1682 (s, C=O), 1586 (m), 1438 (m), 1199 (s), 1073 (s), 797 (w).

^1H -NMR (600 MHz, MeOH-d_4): δ = 3.93 (3 H, s, 5- OCH_3), 3.97 (3H, s, 4- OCH_3), 7.05 (1H, d, J = 7.1 Hz, 6-H), 7.41 (1H, d, J = 1.4 Hz, 3-H), 7.45 (1H, dd, J = 7.5, 7.1 Hz, 7-H), 7.50 (1H, d, J = 7.4 Hz, 8-H), 8.12 (1H, d, J = 1.3 Hz, 1-H).

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOH-d_4): δ = 56.8 (4- OCH_3), 57.0 (5- OCH_3), 106.2 (C-3), 110.2 (C-6), 119.2 (C-2), 120.8 (C-10), 123.2 (C-8), 124.9 (C-1), 128.5 (C-7), 138.0 (C-9), 158.5 (C-5), 158.7 (C-4), 170.1 (COOH).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 232 $[\text{M}]^+$ (100), 217 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (2).

Massenfeinbestimmung:

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$: Ber. 232.0736; Gef. 232.0734.

Tab. 12. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **25**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
4- OCH_3	56.8	4- OCH_3	3.97		
5- OCH_3	56.9	5- OCH_3	3.93		
C-3	106.2	3-H	7.41	1-H	8.12
C-6	110.2	6-H	7.05	8-H	7.50
C-2	119.2				
C-10	120.8			6-H	7.05
				3-H	7.41
				8-H	7.50
				1-H	8.12
C-8	123.2	8-H	7.50	6-H	7.05
				1-H	8.12
C-1	124.9	1-H	8.12	3-H	7.41
				8-H	7.50
C-7	128.5	7-H	7.45		
C-9	138.0			7-H	7.45
C-5	158.5			5- OCH_3	3.93
				7-H	7.45
C-4	158.7			4- OCH_3	3.97
COOH	170.1			1-H	8.12

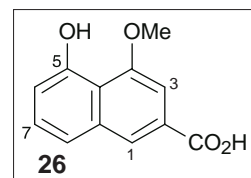
Tab. 13. H,H-COSY-Wechselwirkungen von **25**

Proton	ppm	Proton	ppm
6-H	7.05	7-H	7.45
3-H	7.41	1-H	8.12
7-H	7.45	8-H	7.50

2.7 Ancistronaphthoesäure B (**26**)

Farblose Kristalle.

Schmp. 238 °C (CHCl₃).



UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) 214 (3.83), 243 (4.11), 301 (3.10), 359 nm (3.27).

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3358 cm⁻¹ (s, OH), 2970 (m, CH_{arom}), 2929 (m, CH_{arom}), 2856 (m, CH₃), 1683 (s, C=O), 1614 (m, C=C), 1585 (m), 1423 (s), 1236 (s), 1079 (s), 765 (w).

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): δ = 4.12 (3H, s, 4-OCH₃), 6.92 (1H, dd, J = 7.1, 1.7 Hz, H-6), 7.39 (1H, d, J = 1.2 Hz, H-3), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 7.1 Hz, H-7), 7.43 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz, H-8), 8.16 (1H, d, J = 1.2 Hz, H-1).

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): δ = 56.9 (4-OCH₃), 104.0 (C-3), 113.8 (C-6), 118.0 (C-10), 121.5 (C-8), 125.9 (C-1), 129.5 (C-7), 129.5 (C-2), 137.3 (C-9), 155.8 (C-5), 157.8 (C-4), 169.7 (COOH).

Tab. 14. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **26**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMBC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
4-OCH ₃	56.9	4-OCH ₃	4.12		
C-3	104.0	3-H	7.39	1-H	8.16
C-6	113.8	6-H	6.92	8-H	7.43
C-10	118.0			3-H	7.39
				8-H	7.43
				1-H	8.16
C-8	121.5	8-H	7.43	6-H	6.92
C-1	125.9	1-H	8.16	3-H	7.39
				8-H	7.43
C-7	129.5	7-H	7.40		
C-9	137.3			7-H	7.40
				1-H	8.16

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-5	155.8			7-H	7.40
C-4	157.8			4-OCH ₃	4.12
				3-H	7.39
COOH	169.7			3-H	7.39
				1-H	8.16

Tab. 15. H,H-COSY-Wechselwirkungen von **26**

Proton	ppm	Proton	ppm
6-H	6.92	7-H	7.40
		8-H	7.43
3-H	7.39	1-H	8.16
7-H	7.40	8-H	7.43

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 218 [M]⁺ (100), 203 [M-CH₃]⁺ (36), 175 [203-CO]⁺ (30).

Massenfeinbestimmung:

C₁₂H₁₀O₄: Ber. 218.0579; Gef. 218.0580.

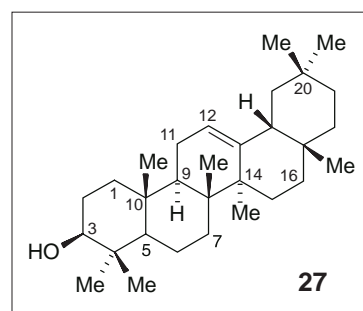
2.8 β-Amyrin (**27**)

Die erhaltene Substanz konnte anhand ihres EI-Massenspektrums direkt als β-Amyrin identifiziert werden.^[77] Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur überein.^[78]

Farblose Kristalle.

Schmp. 193-196 °C (MeOH); Lit.:^[303] 196 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20} = +84.7^\circ$ (*c* = 0.53 in CHCl₃); Lit.:^[304] +86° (*c* = 0.42 in CHCl₃).



IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3280 \text{ cm}^{-1}$ (s, OH), 2917 (m, CH), 2855 (m, CH), 1462 (s), 1384 (m), 1354 (w), 1033 (s), 990 (m).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.77$ (3 H, s, Me), 0.81 (3 H, s, Me), 0.85 (3 H, s, Me), 0.92 (3 H, s, Me), 0.94 (3 H, s, Me), 0.98 (3 H, s, Me), 1.11 (3 H, s, Me), 1.23 (3 H, s, Me), 0.77-1.95 (27 H, br m), 3.20 (1 H, dd, *J* = 11.2, 4.7 Hz,), 5.16 (1 H, t, *J* = 3.6 Hz,).

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ = 15.5 (C-24), 15.6 (C-25), 16.8 (C-26), 18.4 (C-6), 23.5 (C-11), 23.7 (C-30), 25.9 (C-27), 26.2 (C-15), 26.9 (C-16), 27.2 (C-2), 28.1 (C-23), 28.4 (C-28), 29.7 (C-1), 31.1 (C-20), 32.5 (C-17), 32.7 (C-7), 33.3 (C-29), 34.7 (C-21), 37.1 (C-10/C-22), 38.6 (C-22/C-10), 38.8 (C-8/C-4), 39.8 (C-4/C-8), 41.7 (C-14), 46.8 (C-19), 47.2 (C-18), 47.6 (C-9), 55.2 (C-5), 79.0 (C-3), 121.7 (C-12), 145.2 (C-13).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 426 $[\text{M}]^+$ (7), 393 (1), 272 (1), 231 (2), 219 (18), 218 (100), 203 (49), 189 (20), 175 (11), 135 (12), 121 (11), 119 (16), 109 (16), 107 (16), 105 (15), 95 (20), 91 (11).

Massenfeinbestimmung:

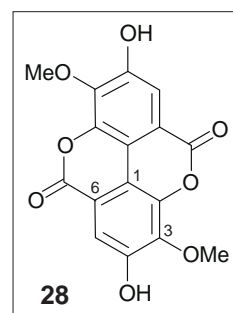
$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$: Ber. 426.3862; Gef. 426.3859.

2.9 3,3'-Di-*O*-methylellagsäure (28)

Hellgelbe Kristalle.

Schmp. 339 °C (Dioxan); Lit.:^[305] 340 °C (Dioxan).

UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) 250 (3.79), 376 (3.21).



IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3133 cm^{-1} (s, OH), 3040 (s, OH), 2932 (w, CH), 2854 (w, OCH_3), 1727 (m, C=O), 1672 (m, C=C), 1601 (m, C=C), 1404 (s), 1021 (m), 1133 (m), 800 (w), 720 (w).

^1H -NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.04 (6 H, s, 3- OCH_3), 7.27 (2 H, s, 4-OH), 7.57 (2 H, s, 5-H).

^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ = 60.8 (3- OCH_3), 111.4 (C-5), 111.6 (C-1), 112.0 (C-6), 140.1 (C-3), 141.1 (C-2), 152.1 (C-4), 158.4 (6-COOR).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 332 $[\text{M}+2]^+$ (4), 331 $[\text{M}+1]^+$ (23), 330 $[\text{M}]^+$ (100), 315 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (39), 287 $[\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3]^+$ (9), 165 M^{2+} (3).

Massenfeinbestimmung:

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_8$: Ber. 330.0375; Gef. 330.0374.

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen aus der Literatur.^[79] Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

2.10 Partialsynthese von Ancistrobertsonin C (22)

Zu einer Lösung von 7.0 mg (16.6 μmol) **19** in 2 ml MeOH wurden 3.7 mg (97.9 μmol) NaBH_4 zugegeben und 48 h lang bei 25 °C gerührt. Man gab 100 μl konz. Salzsäure zu und stellte mit konz. NH_3 -Lösung auf pH 9 ein. Nach erschöpfender Extraktion der Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 wurde die organische Phase i. Vak. von Lösungsmittel befreit. Zu einer Lösung des Rückstandes (5.8 mg, 13.8 μmol , 83.3 %) in 1.5 mL MeOH gab man 10 μl wäßrige Formaldehyd-Lösung (37 %) und rührte die Lösung 1.5 h bei 25 °C. Nach Zugabe von 20.0 mg NaBH_4 rührte die Lösung erneut 2 h bei 25 °C. Durch Zugabe von konz. Salzsäure wurde die Reaktion abgebrochen, mit konz. NH_3 -Lösung auf pH 9 gestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 / MeOH 96:4) an desaktiviertem Kieselgel (7.5 % NH_3). Das ^1H -NMR- und das CD-Spektrum sowie HPLC-Coelutionsexperimente mit einer authentischen Probe bewiesen die Identität des erhaltenen amorphen Feststoffes als **22**.^[45]

Ausb. 3.7 mg (8.6 μmol , 51.6 %).

Schmp. 147-148 °C (CH_2Cl_2 / MeOH); Lit.:^[45] 148-149 °C (keine Angabe).

$[\alpha]_D^{25} = -4.1^\circ$ ($c = 0.23$ in CHCl_3); Lit.:^[45] -3.0° ($c = 0.09$ in CHCl_3).

2.11 Partialsynthese von Ancistronaphthoesäure A (25)

7.1 mg (27.3 μmol) 4,5-Dimethoxy-2-naphthoesäureethylester^[81] (**29**) gelöst in 6 ml einer gesättigten wäßrigen NaOH-Lösung wurden 4 h unter Rückfluß gekocht (DC: CH_2Cl_2 / MeOH 90 / 10). Nach Ende der Reaktion säuerte man mit halbkonz. wässriger Salzsäure an, extrahierte mit Essigsäureethylester und befreite die organische Phase i. Vak. von dem Lösungsmittel. Das erhaltene Produkt stimmte in allen spektroskopischen und physikalischen Daten [Schmp. 207 °C (Benzol)] mit isoliertem **25** (vgl. Seite 102) überein. HPLC-Coelutionsexperimente und der DC-Vergleich bestätigten die Identität des erhaltenen Produktes.

Ausb. 5.9 mg (25.7 μmol , 94.3 %).

2.12 Partialsynthese von Ancistronaphthoesäure B (26)

Zu 0.52 mg (21.5 μmol) paraffinfrei gewaschenem NaH in 1 ml abs. DMF gab man unter Stickstoff bei 0 °C 1.4 μl (19.4 μmol) Ethanthiol (gelöst in 1 ml abs. DMF) und rührte die Lösung 15 min bei 20 °C. Nach Zugabe von 1 mg (4.3 μmol) **25** gelöst in 1 ml DMF wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt, die Reaktionsmischung mit 6 M Salzsäure sauer gestellt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Mit Hilfe der HPLC-Analytik und von Coelutionsexperimenten (Säule: Waters μ -Bondapak C₁₈; 3.9 x 300 mm; 1 ml/min; ACN / H₂O (+0.1 % TFA) 73:27; 254 nm) wurde neben nicht umgesetztem **25** nur Verbindung **26** detektiert.

3 Naturstoffe aus tropischen Heilpflanzen

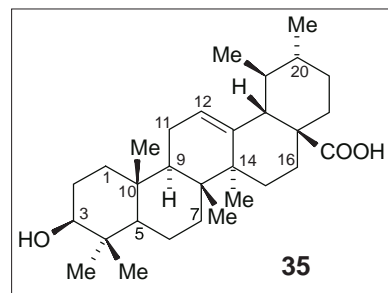
3.1 Isolierung von Ursolsäure (35) aus *Pavetta crassipes*

Ein CH₂Cl₂-Extrakt der Blätter von *Pavetta crassipes*^[108] wurde an Kieselgel fraktioniert (CH₂Cl₂ / MeOH 9:1 bis 7:3). Nach Umkristallisation der zweiten Fraktion aus Methanol wurden 123 mg **35** in Form farbloser Kristalle erhalten. Die Substanz konnte anhand ihres EI-Massenspektrums direkt als Ursolsäure (**35**) identifiziert werden.^[77] Alle spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit der Literatur überein. Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-NMR-Daten wurde durch HMQC- und HMBC-Experimente bestätigt.

Farblose Kristalle.

Schmp. 284 °C (MeOH); Lit.:^[114] 286-288 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20} = +64.6^\circ$ ($c = 0.49$ in EtOH); Lit.:^[116] $+65.3^\circ$ ($c = 1.00$ in EtOH).



CD (MeOH): $\Delta\epsilon_{194}$ 13.70, $\Delta\epsilon_{217}$ -2.16.

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3431\text{ cm}^{-1}$ (s, OH), 2931 (s, CH), 2855 (s, CH), 1694 (s), 1456 (m), 1377 (m), 1277 (m), 1168 (m), 1026 (m), 984 (w), 817 (w), 759 (w), 659 (w).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.67$ (1 H, m, 5-H), 0.67 (3 H, s, 24-H₃), 0.75 (3 H, s, 26-H₃), 0.81 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz, 29-H₃), 0.86 (3 H, s, 25-H₃), 0.89 (3 H, s, 23-H₃), 0.91 (4 H, m, 30-H₃; 1-H'), 0.93 (1 H, m, 20-H), 1.00 (1 H, m, 15-H'), 1.04 (3 H, s, 27-H₃), 1.23 – 1.30 (4 H, m, 21-H'; 7-H'; 6-H'; 16-H'), 1.44 – 1.47 (6 H, m, 21-H; 7-H; 9-H; 2-H₂; 6-H), 1.51 (1 H, m, 16-H'), 1.53 (1 H, m, 1-H), 1.58 (2 H, m, 22-H₂), 1.80 – 1.85 (3 H, m, 15-H; 11-H₂),

1.92 (1 H, m, 16-H), 2.11 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz, 18-H), 3.00 (1 H, dd, $J = 10.9, 5.1$ Hz, 3-H), 5.13 (1 H, t, $J = 3.6$ Hz, 12-H).

^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 15.1$ (C-25), 15.9 (C-24), 16.8 (C-26), 16.9 (C-29), 17.9 (C-6), 20.9 (C-30), 22.8 (C-11), 23.2 (C-27), 23.2 (C-27), 26.9 (C-2), 27.4 (C-15), 28.2 (C-23), 30.1 (C-21), 32.6 (C-7), 36.2 (C-22), 36.4 (C-10), 38.1 (C-1), 38.3 (C-4), 38.3 (C-19 / C-20), 38.4 (C-20 / C-19), 39.0 (C-8), 41.6 (C-14), 46.7 (C-17), 46.9 (C-9), 52.3 (C-18), 54.7 (C-5), 76.7 (C-3), 124.5 (C-12), 138.1 (C-13), 178.2 (C-28).

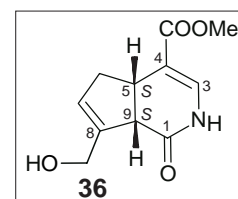
MS (EI, 70 eV); m/z (%): 456 $[\text{M}]^+$ (2), 300 (2), 248 (100), 203 (54), 133 (52), 119 (19).

3.2 Isolierung von Gardenamid A (36) aus *Rothmannia urcelliformis*

Getrocknete Früchte von *R. urcelliformis* (623 g) wurden gepulvert, getrocknet und fraktionierend mit Petrolether, CH_2Cl_2 und Methanol extrahiert. Man erhielt 7.00 g Petrolether-, 7.69 g CH_2Cl_2 - und 70 g MeOH-Extrakt. Der CH_2Cl_2 -Extrakt wurde an Kieselgel fraktioniert (CH_2Cl_2 / MeOH 95:5 bis 85:15). Eine weitere Aufreinigung mittels RP_{18} -MPLC (H_2O / ACN 88:12) führte zu 7.0 mg **36**.

Amorphes Pulver.

$[\alpha]_D^{20} = +402.3^\circ$ ($c = 0.16$ in MeOH); Lit.^[117] $+404.0^\circ$ ($c = 0.25$ in MeOH).



CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{198} -3.71$, $\Delta\epsilon_{284} 4.73$.

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3200\text{ cm}^{-1}$ (s, NH, OH), 2920 (m, CH), 2810 (w, CH), 1670 (s, C=O), 1640 (s, C=O), 1430 (m), 1290 (w), 1220 (s), 1100 (m), 760 (w).

^1H -NMR (600 MHz, MeOH- d_4) $\delta = 2.16$ (1H, dddt, $J = 16.4, 8.8, 2.2, 2.2$ Hz, 6- H_α), 2.86 (1H, dddt, $J = 16.4, 8.4, 2.8, 1.4$ Hz, 6- H_β), 3.52 (1H, dt, $J = 10.7, 8.7$ Hz, 5-H), 3.59 (1H, m, 9-H), 3.73 (3H, s, COOCH_3), 4.36 (1H, dd, $J = 14.1, 1.7$ Hz, 8-CHOH), 4.38 (1H, dd, $J = 14.1, 1.2$ Hz, 8-CH'OH), 5.84 (1H, m, 7-H), 7.19 (1H, s, 3-H).

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOH- d_4) $\delta = 38.8$ (CH-5), 41.0 (CH_2 -6), 49.4 (CH-9), 52.0 (COOCH_3), 61.8 (CH_2OH), 111.2 (C-4), 128.1 (CH-7), 134.9 (CH-3), 143.7 (C-8), 168.9 (COOCH_3), 172.8 (C-1).

Tab. 16. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **36**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-5	38.8	5-H	3.52	9-H	3.59
				7-H	5.84
				3-H	7.19
C-6	41.0	6-H	2.16	5-H	3.52
		6-H'	2.86	9-H	3.59
				7-H	5.84
C-9	49.4	9-H	3.59	5-H	3.52
				7-H	5.84
COOCH ₃	52.0	COOCH ₃	3.73		
CH ₂ OH	61.8	CH ₂ OH	4.37		
C-4	111.2			5-H	3.52
C-7	128.1	7-H	5.84	6-H	2.16
				6-H'	2.86
				9-H	3.59
				CH ₂ OH	4.37
C-3	134.9	3-H	7.19	5-H	3.52
C-8	143.7			6-H	2.16
				9-H	3.59
				CH ₂ OH	4.37
				7-H	5.84
COOCH ₃	168.9			COOCH ₃	3.73
				3-H	7.19
C-1	172.8			5-H	3.52
				9-H	3.59
				3-H	7.19

Tab. 17. ROESY-Wechselwirkungen von **36**

Proton	ppm	Proton	ppm
6-H	2.16	6-H'	2.86
		5-H	3.52
		9-H	3.59
6-H'	2.86	5-H	3.52
		9-H	3.59
		7-H	5.84
5-H	3.52	9-H	3.59
		7-H	5.84
9-H	3.59	7-H	5.84
COOCH ₃	3.73	3-H	7.19
CH ₂ OH	4.37	7-H	5.84

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 223 $[M]^+$ (39), 208 $[M-CH_3]^+$ (12), 205 $[M-H_2O]^+$ (23), 192 $[M-CH_2OH]^+$ (11), 164 $[M-COOMe]^+$ (11), 154 (100).

Massenfeinbestimmung:

$C_{11}H_{13}NO_4$: Ber. 223.0845; Gef. 223.0843.

3.3 Partialsynthese von Gardenamid A (36)

Man löste 2.0 mg (8.8 μ mol) Genipin (**33**) in 2.0 ml trockenem Benzol, versetzte mit 4.0 mg (14.5 μ mol) Ag_2CO_3 und 5.0 mg Celite und erhitze 2 h zum Rückfluß. Nach Zugabe von 0.5 ml konz. NH_3 -Lösung wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Nach Reinigung des Rückstandes mittels präp. DC (PE / EE 1:2) wurden 1.4 mg (71 %) **36** als amorphes Pulver erhalten, dessen physikalische und spektroskopische Daten ($[\alpha]_D$, 1H -NMR-, CD-Spektrum) mit denen von isoliertem **36** (vgl. Kapitel 3.2, Seite 109) übereinstimmten. HPLC-Coelutionsexperimente bestätigten ebenfalls die Identität.

Amorphes Pulver.

$[\alpha]_D^{20} = +401.8^\circ$ ($c = 0.09$ in MeOH); Lit.^[117] $+404.0^\circ$ ($c = 0.25$ in MeOH).

3.4 Isolierung von 1-*epi*-Geniposid (37) aus *Rothmannia urcelliformis*

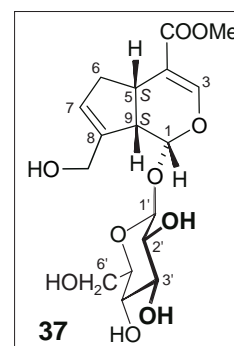
Der Methanol-Extrakt der Früchte von *Rothmannia urcelliformis* (vgl. Absatz 3.2, Seite 109) wurde an Kieselgel fraktioniert (CH_2Cl_2 / MeOH 95:5 bis 70:30), die fünfte polare Fraktion wurde mittels RP_{18} -MPLC (ACN / H_2O 12:88) weiter gereinigt. Man erhielt aus der Fraktion zwischen 56 und 60 min nach Entfernen des Lösungsmittels 6.0 mg **37**.

Hellgelbes amorphes Pulver.

Schmp. 160 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20} = -19.8^\circ$ ($c = 0.62$ in EtOH).

CD (EtOH): $\Delta\epsilon_{200} -6.73$, $\Delta\epsilon_{233} 6.87$.



IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3340\text{ cm}^{-1}$ (s, OH), 2920 (m, CH), 2840 (w, CH), 1690 (s, C=O), 1670 (s, C=O), 1620 (m, C=C), 1430 (m), 1280 (m), 1200 (m), 1090 (s), 1070 (s), 1040 (m), 940 (w), 890 (w), 760 (w).

^1H -NMR (600 MHz, MeOH- d_4): δ = 2.09 (1H, dddd, J = 16.4, 7.9, 2.3, 2.3 Hz, 6-H), 2.72 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 9-H), 2.82 (1H, dd, J = 16.3, 8.3 Hz, 6-H'), 3.18 (1H, m, 5-H), 3.28 (2H, m, 4'-H, 5'-H), 3.37 (1H, dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 3'-H), 3.63 (1H, dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 6'-H), 3.71 (3H, s, COOCH₃), 3.85 (1H, dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 6'-H'), 4.18 (1H, dd, J = 14.4, 2.0 Hz, CHH'OH), 4.30 (1H, d, J = 14.2 Hz, CHH'OH), 4.70 (1H, d, J = 7.9 Hz, 1'-H), 5.16 (1H, d, J = 7.6 Hz, 1-H), 5.79 (1H, br s, 7-H), 7.50 (1H, d, J = 1.05 Hz, 3-H).

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOH- d_4): δ = 36.6 (CH-5), 39.7 (CH₂-6), 47.1 (CH-9), 51.7 (COOCH₃), 61.4 (CH₂OH), 62.7 (CH₂-6'), 71.6 (CH-4'), 74.9 (CH-2'), 77.9 (CH-3'), 78.4 (CH-5'), 98.3 (CH-1), 100.4 (CH-1'), 112.6 (C-4), 128.3 (CH-7), 144.8 (C-8), 153.3 (CH-3), 169.6 (COOCH₃).

MS (DCI, NH₃); m/z (%): 406 [M+NH₄]⁺ (100), 388 [M]⁺ (1), 244 [Aglycon+NH₄]⁺ (26), 227 [Aglycon+H]⁺ (2), 198 [Glucose+NH₄]⁺ (9), 180 [Glucose+H]⁺ (16).

MS (DCI, Isobutan); m/z (%): 389 [M+H]⁺ (2), 227 [Aglycon+H]⁺ (100).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 227.1 (2), 209 (32), 208 (32), 191 (10), 190 (26), 180 (38), 179 (15), 177 (28), 176 (46), 162 (27), 149 (30), 148 (100).

Massenfeinbestimmung (CI-MS [Methan]):

C₁₇H₂₅O₁₀ [M+H]⁺: Ber. 389.1448; Gef. 389.1442.

Tab. 18. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **37**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-5	36.6	5-H	3.18	1-H	5.16
				7-H	5.79
				3-H	7.50
C-6	39.7	6-H	2.09	9-H	2.72
		6-H'	2.82	5-H	3.18
				7-H	5.79
C-9	47.1	9-H	2.72	5-H	3.18
				7-H	5.79
COOCH ₃	51.7	COOCH ₃	3.71		
CH ₂ OH	61.4	CHH'OH	4.18	7-H	5.79
		CHH'OH	4.30		
C-6'	62.7	6'-H	3.63		
		6'-H'	3.85		
C-4'	71.6	4'-H	3.28	3'-H	3.37

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-2'	74.9	2'-H	3.22	3'-H	3.37
C-3'	77.9	3'-H	3.37	2'-H	3.22
C-5'	78.4	5'-H	3.28	4'-H	3.28
				6'-H	3.63
				6'-H'	3.85
C-1	98.3	1-H	5.16	9-H	2.72
				5-H	3.18
				1'-H	4.70
				3-H	7.50
C-1'	100.4	1'-H	4.70	2'-H	3.22
				1-H	5.16
C-4	112.6			5-H	3.18
				3-H	7.50
C-7	128.3	7-H	5.79	6-H	2.09
				9-H	2.72
				6-H'	2.82
				CHH'OH	4.18
C-8	144.8			6-H	2.09
				9-H	2.72
				6-H'	2.82
				CHH'OH	4.18
				CHH'OH	4.30
C-3	153.3	3-H	7.50	5-H	3.18
COOCH ₃	169.6			5-H	3.18
				COOCH ₃	3.71
				3-H	7.50

Tab. 19. ROESY-Wechselwirkungen von **37**

Proton	ppm	Proton	ppm
6-H	2.09	6-H'	2.82
		5-H	3.18
		7-H	5.79
9-H	2.72	5-H	3.18
		CHH'OH	4.18
		CHH'OH	4.30
		1'-H	4.70
		1-H	5.16
		7-H	5.79
6-H'	2.82	5-H	3.18
		7-H	5.79

Proton	ppm	Proton	ppm
5-H	3.18	COOCH ₃	3.71
		1-H	5.16
2'-H	3.22	CHH'OH	4.18
		CHH'OH	4.30
		1-H	5.16
5'-H	3.28	6'-H	3.63
		1'-H	4.70
		1-H	5.16
3'-H	3.37	6'-H'	3.85
		1'-H	4.70
6'-H	3.63	6'-H'	3.85
COOCH ₃	3.71	3-H	7.50
CHH'OH	4.18	CHH'OH	4.30
		7-H	5.79
CHH'OH	4.30	7-H	5.79
1'-H	4.70	3-H	7.50
1-H	5.16	7-H	5.79
		3-H	7.50

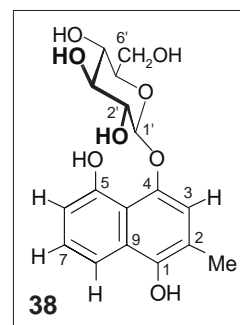
4 Biosynthese in Nepenthaceae

4.1 Plumbasid A (38)

Amorphes Pulver.

Schmp. 160 °C (MeOH); Lit.^[150-155] keine Angabe.

$[\alpha]_D^{20} = -31.8^\circ$ ($c = 0.077$ in MeOH); Lit.^[150-155] keine Angabe.



¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 2.34$ (3H, s, 2-CH₃), 3.40 – 3.60 (4H, m, Glycosid-H), 3.73 (1H, dd, $J = 12.1, 6.2$ Hz, 6'-H_a), 3.94 (1H, dd, $J = 12.1, 2.2$ Hz, 6'-H_b), 4.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 1'-H), 6.73 (1H, dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 6-H) 7.20 (1H, s, 3-H) 7.25 (1H, dd, $J = 8.4, 7.7$ Hz, 7-H) 7.65 (1H, dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 8-H).

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 16.3$ (2-CH₃), 62.6 (C-6'), 71.5 (C-4'), 75.2 (C-2'), 78.3 (C-3'), 78.8 (C-5'), 105.3 (C-1'), 111.0 (C-6), 114.1 (C-8), 116.0 (C-3), 116.4 (C-10), 119.8 (C-2), 127.3 (C-7), 129.9 (C-9), 146.8 (C-1), 148.9 (C-4), 154.9 (C-5).

MS (DCI, NH₃); m/z (%): 370 [$M^+ + NH_4$] (31), 353 [$M^+ + H$] (11).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[150] überein.

Tab. 20. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **38**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
2-CH ₃	16.3	2-CH ₃	2.34	3-H	7.20
C-1'	105.3	1'-H	4.98	Gly-H*	3.40-3.60
C-6	111.0	6-H	6.73	8-H	7.65
C-8	114.1	8-H	7.65	6-H	6.73
C-3	116.0	3-H	7.20	2-CH ₃	2.34
C-10	116.4			6-H	6.73
				3-H	7.20
				8-H	7.65
C-2	119.8			2-CH ₃	2.34
				3-H	7.20
C-7	127.3	7-H	7.25	6-H	6.73
				8-H	7.65
C-9	129.9			7-H	7.25
C-1	146.8			2-CH ₃	2.34
				3-H	7.20
				8-H	7.65
C-4	148.9			1'-H	4.98
				3-H	7.20
C-5	154.9			6-H	6.73
				7-H	7.25

* Glycosid-H nicht vollständig aufgelöst, daher keine Zuordnung vorgenommen.

Tab. 21. ROESY-Wechselwirkungen von **38**

Proton	ppm	Proton	ppm
2-CH ₃	2.34	3-H	7.25
1'-H	4.98	Gly-H	3.40-3.60
		3-H	7.25
6-H	6.73	7-H	7.25
		8-H	7.65
7-H	7.25	8-H	7.65

4.2 Hydrolyse von **38**

3.00 mg (8.5 µmol) des Glycosids **38** wurden in 2 ml 2 N HCl / Methanol (1:1) unter Rückfluß 3 h erhitzt. Man entfernte das Lösungsmittel i.Vak. und nahm den Rückstand in 2 ml EE und 2 ml H₂O auf. Nach Phasentrennung wurde D-Glucose in der wäßrigen Phase

dünnschichtchromatographisch an Kieselgel (CHCl_3 / MeOH / H_2O 9:6:1) und an Cellulose (*i*-Propanol / H_2O / AcOH 60:40:4) unter Verwendung von *p*-Anisidin / Phthalsäure als Färbereagenz nachgewiesen. Die chromatographischen (DC) und polarimetrischen ($[\alpha]_D$) Eigenschaften des nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Zuckers waren identisch mit einer authentischen Probe von D-Glucose.^[149]

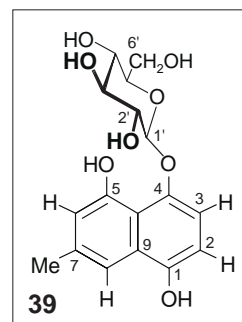
$$[\alpha]_D^{25} = +51.3^\circ (c = 0.13 \text{ in } \text{H}_2\text{O}); \text{Lit.}^{[306]} [\alpha]_D^{25} = +52.5^\circ (c = 10 \text{ in } \text{H}_2\text{O}).$$

4.3 Rossolisid (39)

Amorphes Pulver.

Schmp. 160°C (MeOH); Lit.^[154,156,157] keine Angabe.

$$[\alpha]_D^{20} = -168.2^\circ (c = 0.122 \text{ in } \text{MeOH}); \text{Lit.}^{[154,156,157]} \text{ keine Angabe.}$$



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH-d_4): δ = 2.40 (3H, s, 7- CH_3), 3.40 - 3.60 (4H, m, Glycosid-H), 3.74 (1H, dd, J = 12.1, 5.6 Hz, 6'- H_a), 3.93 (1H, dd, J = 12.1, 2.1 Hz, 6'- H_b), 4.95 (1H, d, J = 7.8 Hz, 1'-H), 6.64 (1H, d, J = 8.3 Hz, 2-H) 6.67 (1H, d, J = 1.6 Hz, 6-H) 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz, 3-H) 7.45 (1H, dd, J = 1.0, 1.6 Hz, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH-d_4): δ = 21.9 (7- CH_3), 62.6 (C-6'), 71.4 (C-4'), 75.1 (C-2'), 78.2 (C-3'), 78.7 (C-5'), 105.3 (C-1'), 108.4 (C-2), 111.9 (C-3), 113.8 (C-6), 114.0 (C-8), 116.1 (C-10), 130.0 (C-9), 137.3 (C-7), 148.8 (C-4), 150.0 (C-1), 154.6 (C-5).

MS (DCI, NH_3); m/z (%): 370 (26.8) [$\text{M}^+ + \text{NH}_4$], 353 (17.9) [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur überein.^[156,157]

Tab. 22. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **39**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
7- CH_3	21.9	7- CH_3	2.40	6-H	6.67
				8-H	7.45
C-6'	62.6	6'-H	3.74	4'-H	3.42
		6'-H'	3.93		
C-4'	71.4	4'-H	3.42	3'-H	3.46
				6'-H	3.74
				6'-H'	3.93
C-2'	75.1	2'-H	3.52	3'-H	3.46

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-3'	78.2	3'-H	3.46	2'-H	3.52
				4'-H	3.42
C-5'	78.7	5'-H	3.46	6'-H	3.74
				6'-H'	3.93
C-1'	105.3	1'-H	4.95	2'-H	3.52
C-2	108.4	2-H	6.64		
C-3	111.9	3-H	7.12		
C-6	113.8	6-H	6.67	8-H	7.45
C-8	114.0	8-H	7.45	6-H	6.67
C-10	116.1			6-H	6.67
				3-H	7.12
				8-H	7.45
C-9	130.0			2-H	6.64
C-7	137.3			7-CH ₃	2.40
C-4	148.8			1'-H	4.95
				2-H	6.64
				3-H	7.12
C-1	150.0			2-H	6.64
				3-H	7.12
				8-H	7.45
C-5	154.6			6-H	6.67

Tab. 23 ROESY-Wechselwirkungen von **39**

Proton	ppm	Proton	ppm
7-CH ₃	2.40	8-H	7.45
4'-H	3.42	6'-H	3.74
		6'-H'	3.93
5'-H	3.46	6'-H	3.93
1'-H	4.95	3'-H	3.46
		2'-H	3.52
		6'-H	3.74
		6'-H'	3.93
		3-H	7.12
2-H	6.64	3-H	7.12
6-H	6.67	7-CH ₃	2.40
		8-H	7.45

4.4 Hydrolyse von **39**

3.00 mg (8.5 µmol) des Glycosids **39** wurden in 2 ml 2 N HCl / Methanol (1:1) unter Rückfluß 3 h erhitzt. Man entfernte das Lösungsmittel i.Vak. und nahm den Rückstand in 3

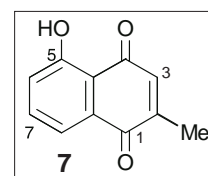
ml EE und 2 ml H₂O auf. Nach Phasentrennung wurde D-Glucose in der wäßrigen Phase dünnschichtchromatographisch an Kieselgel (CHCl₃ / MeOH / H₂O 9:6:1) und an Cellulose (*i*-Propanol / H₂O / AcOH 60:40:4) unter Verwendung von *p*-Anisidin / Phthalsäure als Färbereagenz nachgewiesen. Die chromatographischen (DC) und polarimetrischen ($[\alpha]_D$) Eigenschaften des nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Zuckers waren identisch mit einer authentischen Probe von D-Glucose.^[149]

$[\alpha]_D^{25} = +50.9^\circ$ ($c = 0.12$ in H₂O); Lit.^[306] $[\alpha]_D^{25} = +52.5^\circ$ ($c = 10$ in H₂O).

4.5 Plumbagin (7)

Orangefarbene Kristalle.

Schmp. 77 °C (MeOH); Lit.^[156] 76-77 °C (MeOH).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.19$ (3H, d, $J = 1.7$ Hz, 2-CH₃), 6.81 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, 3-H), 7.25 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 6-H), 7.58 (1H, dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 7-H), 7.63 (1H, dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.5$ (2-CH₃), 115.2 (C-10), 119.3 (C-8), 124.2 (C-6), 132.1 (C-9), 135.5 (C-3), 136.1 (C-7), 149.6 (C-2), 161.2 (C-5), 184.8 (C-1), 190.3 (C-4).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 188 [M]⁺ (100), 173 [M-CH₃]⁺ (24), 160 (22), 131 (39), 120 (21), 92 (23).

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen einer Referenzprobe^[158] überein.

4.6 Markierungsexperimente

Bei den Verfütterungen mit uniform markiertem [¹³C₂]-Natriumacetat durch H. Rischer war bei keiner der isolierten Verbindungen **38**, **39** und **7** ein Einbau nachweisbar, während bei den Verfütterungsversuchen mit (L)-[¹³C₃, ¹⁵N]-Alanin bei **7**, nicht aber bei **38** und **39** ein Einbau beobachtet wurde. In Tabelle 23 sind neben den im ¹³C-NMR gefundenen chemischen Verschiebungen die Kopplungskonstanten und als Maß für die Einbaurate das Verhältnis der Flächen der Satellitenpeaks zum Zentralpeak angegeben.

Tab. 24. Einbauraten für **7**

C-Atom	2-CH ₃	2	1	9	8	7	6	5	10	4	3
δ (ppm)	16.50	149.6	184.7	132.1	119.3	136.1	124.2	161.2	115.2	190.3	135.5
I_s^a (%)	38.9	40.4	49.7	60.5	47.7	47.2	50.4	42.2	46.4	47.0	30.0
$^1J_{C-C}$ (Hz)	43.7	43.7	55.2	55.2	55.2	55.2	66.7	65.9	54.4	53.7	-

^a Intensitätsverhältnis der Satellitenpeaks verglichen mit dem Zentralpeak.

Das 2D-INADEQUATE-Experiment war optimiert für $^1J(^{13}C, ^{13}C) = 50$ Hz. Die gefundenen Korrelationen sind in Tab. 24 dargestellt.

Tab. 25. Korrelationen aus dem 2D-INADEQUATE-Experiment

C-1	C-2	C-4	C-5	C-7
C-9	2-CH ₃	C-10	C-6	C-8

5 Naturstoffe aus Mikroorganismen

5.1 Sulfomycin I (**45**) aus *Streptomyces coeruleus* NC 5651

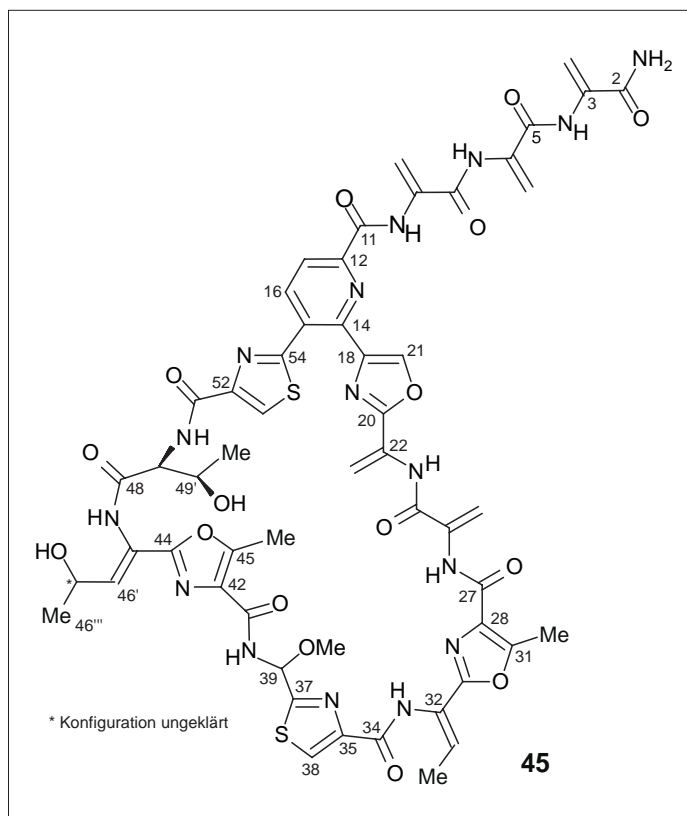
Gelbes Pulver.

Schmp. 280 °C (MeOH); Lit.:^[178] 280 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{25} = -15.2^\circ$ ($c = 0.24$ in MeOH);
Lit.:^[177] $[\alpha]_D^{25} = -16.0^\circ$ ($c = 2$ in MeOH)

1H -NMR^[307] (400 MHz, Aceton- d_6):
 $\delta = 1.15$ (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 49''-H),
1.26 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 46'''-H),
1.87 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, 32''-H), 2.59
(3H, s, 45'-H), 2.63 (3H, s, 31'-H),
3.39 (3H, s, 39-OCH₃), 4.45 (2H, m,
49-H; 49'-H), 4.57 (1H, m, 46''-H),
5.49 (1H, s, 25'-H), 5.62 (1H, s, 22'-

H), 5.69 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, 22'-H'), 5.71 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, 3'-H), 5.81 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, 6'-H), 5.85 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 6'-H'), 5.91 (1H, s, 9'-H), 6.17 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 46'-H), 6.43 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, 25'-H'), 6.50 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, 39-H), 6.51 (1H, s, 3'-H'), 6.59 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, 32'-H), 6.76 (1H, s, 9'-H'), 6.90 (1H, br s, NH-1), 7.65 (1H, br s, NH'-1), 8.15



(1H, d, $J = 8.3$ Hz, NH-50), 8.20 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, NH-40), 8.28 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 17-H), 8.41 (1H, s, 38-H), 8.53 (1H, s, 21-H), 8.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 16-H), 8.62 (1H, s, 55-H), 8.89 (2H, br s, NH-4; NH-26), 9.23 (2H, br s, NH-23; NH-47), 9.84 (1H, br s, NH-7), 10.60 (1H, br s, NH-10).

LC-MS (ESI); m/z (%): 1267.3 $[M+Na]^+$ (32), 1245.3 $[M+H]^+$ (100).

Massenfeinbestimmung (LC-ESI):

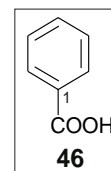
$C_{54}H_{53}N_{16}O_{16}S_2$ $[M+H]^+$: Ber. 1245.327; Gef. 1245.326.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprachen denen aus der Literatur.^[176]

5.2 Benzoessäure (46) aus *Streptomyces violatus* NC 5709

Farblose Kristalle.

Schmp. 122 °C (H₂O); Lit.^[308] 122 °C (keine Angabe)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.49$ (2H, dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 3-H), 7.62 (1H, tt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 4-H), 8.13 (2H, dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2-H), 10.3 (1H, br s, 1-COOH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 128.5$ (CH-3), 129.3 (CH-2), 130.2 (C-1), 133.8 (CH-4), 172.1 (1-COOH).

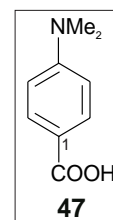
MS (EI); m/z (%): 123 $[M+1]^+$ (6), 122 $[M]^+$ (72), 105 $[M-OH]^+$ (100), 77 $[M-COOH]^+$ (85), 51 $[F(77)-C_2H_2]^+$ (45).

Die physikalischen und spektroskopischen Daten entsprachen denen aus der Literatur.^[135]

5.3 *p*-Dimethylaminobenzoessäure (47) aus *Streptomyces* JL 324 A

Farblose Kristalle.

Schmp. 237 °C (EtOH); Lit.^[309] 238-240 °C (EtOH).



¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 3.02$ (6H, s, N-CH₃), 6.70 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, 3-H), 7.84 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, 2-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH-d_4): δ = 40.3 (N-CH_3), 111.9 (CH-3), 118.2 (C-1), 132.5 (CH-2), 155.2 (C-4), 170.9 (1-COOH).

MS (EI); m/z (%): 166 $[\text{M}+1]^+$ (8), 165 $[\text{M}]^+$ (82), 164 $[\text{M-H}]^+$ (100), 148 $[\text{M-OH}]^+$ (12), 120 $[\text{M-COOH}]^+$ (6), 118 (7), 104 (5), 77 (12), 51 (6).

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten entsprachen denen aus der Literatur.^[179]

5.4 Juliochrom Q_{3-3} (48) aus *Streptomyces* NC 5733

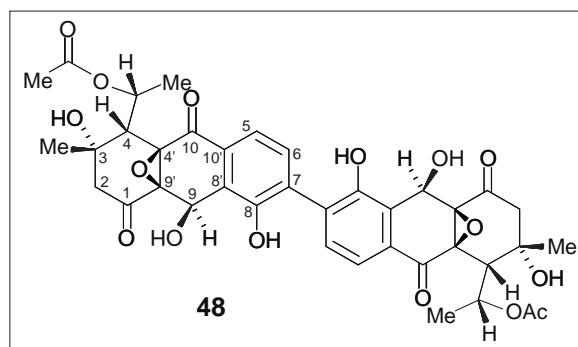
Orangefarbene Kristalle.

Schmp. 290 °C (MeOH), ab 210 °C

Verfärbung; Lit.^[180] keine Angabe.

$[\alpha]_D^{25} = -28.2^\circ$ ($c = 0.045$ in Methanol);

Lit.^[180] keine Angabe.



CD (MeOH): $\Delta\epsilon_{200}$ 9.20, $\Delta\epsilon_{226}$ -15.05, $\Delta\epsilon_{251}$ -0.64, $\Delta\epsilon_{262}$ -1.61, $\Delta\epsilon_{279}$ -0.86, $\Delta\epsilon_{300}$ -3.21, $\Delta\epsilon_{342}$ 7.50, $\Delta\epsilon_{402}$ -0.49.

UV (MeOH); λ_{max} ($\log \epsilon$): 294 (4.14), 333 (4.03), 396 (3.68).

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3400 \text{ cm}^{-1}$ (s, OH), 2960 (w, CH_{arom}), 2940 (w, CH), 1700 (s, C=O), 1680 (s, C=O), 1590 (w, C=C_{arom}), 1560 (w), 1370 (m), 1290 (s), 1240 (s), 1120 (m), 1040 (m), 1010 (m), 950 (w), 890 (w), 750 (m).

^1H -NMR (400 MHz, Aceton-d_6): δ = 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, 4-CH- CH_3), 1.57 (3H, s, 3- CH_3), 1.72 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.65 (1H, d, $J = 17.9$ Hz, 2-H), 2.75 (1H, d, $J = 17.9$ Hz, 2-H'), 3.21 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, 4-H), 5.70 (1H, dq, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 4-CH- CH_3), 6.08 (1H, s, 9-H), 7.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 7.72 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 5-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, Aceton-d_6): δ = 21.5 ($\text{CH}_3\text{-COO-}$), 22.9 (4-CH- CH_3), 32.6 (3- CH_3), 46.8 (C-4), 50.5 (C-2), 58.8 (C-9), 63.9 (C-4'), 64.0 (C-9'), 68.5 (4-CH- CH_3), 69.8 (C-3), 120.0 (C-5), 128.4 (C-8'), 129.6 (C-10'), 132.2 (C-7), 132.6 (C-6), 154.1 (C-8), 170.4 ($\text{CH}_3\text{-COO-}$), 189.5 (C-10), 200.9 (C-1).

MS (FAB, Glycerin); m/z (%): 773 $[M+Na]^+$ (5), 751 $[M+H]^+$ (13), 733 $[M+H-H_2O]^+$ (88), 715 $[M+H-2H_2O]^+$ (100).

Tab. 26. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **48**

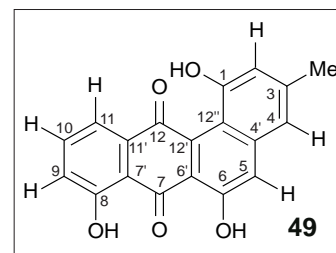
^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
CH_3-COO	21.5	CH_3-COO	1.72		
4-CH- CH_3	22.9	4-CH- CH_3	1.47	4-H	3.21
				4-CH- CH_3	5.70
3- CH_3	32.6	3- CH_3	1.57	2-H	2.65
				2-H'	2.75
				4-H	3.21
C-4	46.8	4-H	3.21	4-CH- CH_3	1.47
				3- CH_3	1.57
				2-H	2.65
				4-CH- CH_3	5.70
C-2	50.5	2-H	2.65	3- CH_3	1.57
		2-H'	2.75	4-H	3.21
C-9	58.8	9-H	6.08		
C-4'	63.9			4-H	3.21
				4-CH- CH_3	5.70
C-9'	64.0				
4-CH- CH_3	68.5	4-CH- CH_3	5.70	4-CH- CH_3	1.47
C-3	69.8			3- CH_3	1.57
				2-H	2.65
				4-H	3.21
				4-CH- CH_3	5.70
C-5	120.0	5-H	7.72		
C-8'	128.4			9-H	6.08
				5-H	7.72
C-10'	129.6			9-H	6.08
				6-H	7.46
C-7	132.2			5-H	7.72
C-6	132.6	6-H	7.46		
C-8	154.1			9-H	6.08
				6-H	7.46
CH_3-COO	170.4			CH_3-COO	1.72
				4-CH- CH_3	5.70
C-10	189.5			4-H	3.21
				5-H	7.72
C-1	200.9			2-H	2.65
				2-H'	2.75

5.5 Dehydrorabelomycin (49) aus *Streptomyces* KC 1085

Dunkelgrüne Kristalle.

Schmp. 202 °C (CH₂Cl₂); Lit:^[189] 203-206 °C (CH₂Cl₂).

UV (MeOH); λ_{\max} (log ϵ): 234 (3.85), 266 (3.40), 323 (3.40), 451 (3.11), 549 (2.58).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.42 (3H, s, 3-CH₃), 6.91 (1H, d, J = 1.5 Hz, 2-H), 7.04 (1H, d, J = 1.4 Hz, 4-H), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 9-H), 7.61 (1H, s, 5-H), 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 10-H), 7.82 (1H, dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 11-H), 10.31 (1H, br s, 1-OH), 11.73 (1H, br s, 8-OH), 12.08 (1H, br s, 6-OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.4 (3-CH₃), 114.7 (C-7'), 118.2 (C-3), 118.4 (C-2), 119.6 (C-6'), 119.7 (C-4), 121.5 (C-11), 124.0 (C-5), 125.1 (C-9), 132.7 (C-12'), 135.0 (C-11'), 137.7 (C-10), 141.5 (C-12''), 142.8 (C-4'), 154.4 (C-1), 156.6 (C-6), 161.9 (C-8), 189.1 (C-12), 193.2 (C-7).

Tab. 27. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **49**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
3-CH ₃	21.4	3-CH ₃	2.42	2-H	6.91
				4-H	7.04
C-7'	114.7			9-H	7.31
				11-H	7.82
C-3	118.2			2-H	6.91
				4-H	7.04
C-2	118.4	2-H	6.91	3-CH ₃	2.42
				4-H	7.04
C-6'	119.6			5-H	7.61
C-4	119.7	4-H	7.04	3-CH ₃	2.42
				2-H	6.91
				5-H	7.61
C-11	121.5	11-H	7.82	9-H	7.31
C-5	124.0	5-H	7.61	4-H	7.04
				6-OH	12.08
C-9	125.1	9-H	7.31	11-H	7.82
				8-OH	11.73
C-11'	135.0			10-H	7.70
C-10	137.7	10-H	7.70		

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-12''	141.5			4-H	7.04
C-4'	142.8			4-H	7.04
C-1	154.4			2-H	6.91
C-6	156.6			5-H	7.61
				6-OH	12.08
C-8	161.9			9-H	7.31
				10-H	7.70
				8-OH	11.73
C-12	189.1			11-H	7.82

MS (EI); m/z (%): 321 $[M+1]^+$ (21), 320 $[M]^+$ (100), 303 $[M-OH]^+$ (3), 292 $[M-CO]^+$ (10).

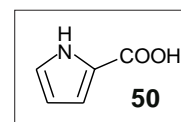
Massenfeinbestimmung:

C₁₉H₁₂O₅: Ber. 320.0684; Gef. 320.0683.

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten entsprachen denen aus der Literatur.^[189]

5.6 2-Pyrrolcarbonsäure (50) aus *Streptomyces* AK 459

Farblose Kristalle.



Schmp. 189 °C (EtOAc / CH₂Cl₂); Lit.^[193] 190 °C (EtOAc / CH₂Cl₂).

UV (MeOH); λ_{\max} (log ϵ): 234 (3.85), 266 (3.40), 323 (3.40), 451 (3.11), 549 (2.58).

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): δ = 6.17 (1 H, dd, J = 3.8, 2.6 Hz, 4-H), 6.86 (1 H, dd, J = 3.8, 1.5 Hz, 3-H), 6.93 (1 H, dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 5-H).

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): δ = 110.7 (C-4), 116.7 (C-3), 123.8 (C-2), 124.5 (C-5), 164.6 (2-COOH).

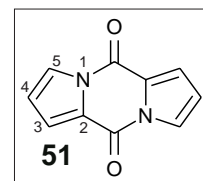
MS (EI); m/z (%): 112 $[M+1]^+$ (6), 111 $[M]^+$ (100), 94 $[M-OH]^+$ (17), 93 $[M-H_2O]^+$ (81), 66 $[M-COOH]^+$ (20), 65 (34).

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten entsprachen denen aus der Literatur^[193] und einer Referenzprobe.^[158]

5.7 Pyrocoll (**51**) aus *Streptomyces* AK 459

Farblose Kristalle.

Schmp. 270 °C (CH₂Cl₂); Lit:^[194] 272-273 °C (CH₂Cl₂).



IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3115 cm⁻¹ (s, CH), 2928 (s, CH), 2864 (m, CH), 1699 (s, C=O), 1650 (m, C=C), 1627 (m, C=C), 1560 (m, C=C), 1460 (s), 1412 (m), 1319 (m), 1220 (w), 737 (m).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.48 (1 H, dd, J = 3.5, 3.1 Hz, 4-H), 7.37 (1 H, dd, J = 3.7, 1.5 Hz, 3-H), 7.72 (1 H, dd, J = 3.0, 1.5 Hz, 5-H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 114.7 (C-4), 123.4 (C-3), 123.7 (C-5), 124.3 (C-2), 150.9 (2-CO).

MS (EI); m/z (%): 187 [M+1]⁺ (11), 186 [M]⁺ (100), 158 [M-CO]⁺ (5), 130 [M-2xCO]⁺ (13), 93 [C₅H₃NO]⁺ (49), 65 (19).

Massenfeinbestimmung:

C₁₀H₆N₂O₂: Ber. 186.0429; Gef. 186.0429.

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten entsprachen denen aus der Literatur.^[194]

Tab. 28. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **51**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-4	114.7	4-H	6.48	3-H	7.37
				5-H	7.72
C-3	123.4	3-H	7.37	4-H	6.48
				5-H	7.72
C-5	123.7	5-H	7.72	3-H	7.37
				4-H	6.48
C-2	124.3			4-H	6.48
				3-H	7.37
				5-H	7.72
C=O	150.9			4-H	6.48
				3-H	7.37
				5-H	7.72

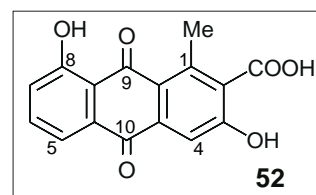
5.8 Synthese von Pyrocoll (51) ausgehend von 50

Zu einer Lösung von 100 mg (0.90 mmol) **50** in 20 ml CH₂Cl₂ wurden 204 mg (0.99 mmol) DCC und 10 mg (0.09 mmol) DMAP vorsichtig zugegeben und 24 h bei 25 °C gerührt. Man filtrierte die Reaktionsmischung, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte das Rohprodukt an Kieselgel (PE / CH₂Cl₂ 2:1) um 76.5 mg (0.41 mmol, 91 %) **51** zu erhalten. Alle physikalischen und spektroskopischen Daten waren mit denen von isoliertem **51** identisch.

5.9 Strukturaufklärung des Anthrachinones 52

Rotes Pulver.

Schmp. 190 °C (Sublimation) 233 °C (Schmelze) (MeOH); Lit.^[197]
190-195 °C (Sublimation) 248-250 °C (Schmelze) (MeOH);
Lit.^[199] 241-244 °C (MeOH).



IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3423 cm⁻¹ (m, OH), 2930 (m, CH), 1710 (w, C=O), 1680 (m, C=C), 1632 (s, C=C), 1580 (s, C=C), 1473 (m), 1366 (m), 1322 (m), 1265 (m), 1225 (s), 756 (m).

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): δ = 2.81 (3 H, s, 1-CH₃), 7.26 (1 H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 7-H), 7.61 (1 H, s, 4-H), 7.63 (1 H, dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 6-H), 7.68 (1 H, dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 5-H).

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): δ = 20.6 (1-CH₃), 113.3 (C-4), 118.4 (C-8b), 119.5 (C-5), 124.5 (C-2), 125.5 (C-7), 132.6 (C-9b), 134.2 (C-10b), 136.8 (C-6), 138.2 (C-4b), 143.3 (C-1), 160.7 (C-3), 163.5 (C-8), 172.0 (2-COOH), 183.8 (C-10), 191.2 (C-9).

MS (EI); m/z (%): 299 [M+1]⁺ (13), 298 [M]⁺ (68), 280 [M-H₂O]⁺ (100), 254 [M-CO₂]⁺ (18), 252 [M-HCOOH]⁺ (27), 224 (34), 168 (12).

Massenfeinbestimmung:

C₁₆H₁₀O₆: Ber. 298.0477; Gef. 298.0478.

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen aus der Literatur.^[197]

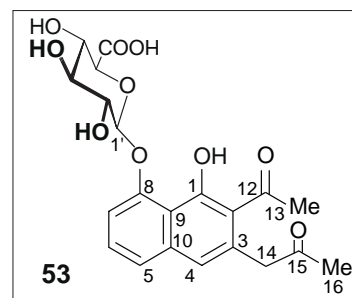
5.10 Strukturaufklärung des Glucuronides 53

Hellrotes Pulver.

Schmp. 190 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{25} = -14.5^\circ$ ($c = 0.106$ in MeOH).

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3434 \text{ cm}^{-1}$ (s, OH), 1720 (s, C=O), 1641 (s, C=C), 1417 (w), 1073 (m).



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 2.14$ (s, 3H, 16- H_3), 2.54 (s, 3H, 13- H_3), 3.71 (dd, $J = 8.8, 8.7 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 3.77 (dd, $J = 8.6, 8.1 \text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 3.82 (dd, $J = 9.2, 9.2 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 3.93 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2H, 14- H_2), 4.25 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 5.40 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, 1'-H), 7.18 (s, 1H, 4-H), 7.39 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 7.44 (dd, $J = 7.7, 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 7.50 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 9.72 (s, 1H, 1-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 29.9$ (CH_3 -16), 32.0 (CH_3 -13), 48.4 (CH_2 -14), 72.5 (CH -4'), 74.2 (CH -2'), 76.3 (CH -5'), 76.9 (CH -3'), 103.9 (CH -1'), 112.2 (CH -7), 115.4 (C-9), 122.1 (CH -4), 124.0 (CH -5), 125.5 (C-2), 128.5 (CH -6), 133.0 (C-3), 137.4 (C-10), 153.5 (C-1), 155.6 (C-8), 169.9 (COOH -6'), 204.7 (CO-12), 205.4 (CO-15).

ESI-MS: m/z (%): 457 (16) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 435 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 417 (12) $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Massenfeinbestimmung:

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (M^+ -Zucker): Ber. 240.0787; Gef. 240.0789.

Tab. 29. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **53**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
16- CH_3	29.9	CH_3 -16	2.14		
13- CH_3	32.0	CH_3 -13	2.54		
14- CH_2	48.4	CH_2 -14	3.93	CH_3 -16	2.14
				4-H	7.18
C-4'	72.5	4'-H	3.82	3'-H	3.71
				5'-H	4.25
C-2'	74.2	2'-H	3.77	3'-H	3.71
C-5'	76.3	5'-H	4.25	4'-H	3.82
C-3'	76.9	3'-H	3.71	2'-H	3.77
				4'-H	3.82
C-1'	103.9	1'-H	5.40	2'-H	3.77
				5'-H	4.25
C-7	112.2	7-H	7.39	5-H	7.50

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-9	115.4			4-H	7.18
				7-H	7.39
				5-H	7.50
C-4	122.1	4-H	7.18	CH ₂ -14	3.93
				5-H	7.50
C-5	124.0	5-H	7.50	4-H	7.18
				7-H	7.39
C-2	125.5			CH ₃ -13	2.54
				CH ₂ -14	3.93
				4-H	7.18
				1-OH	9.72
C-6	128.5	6-H	7.44		
C-3	133.0			CH ₃ -16	2.14
				CH ₂ -14	3.93
C-10	137.4			4-H	7.18
				6-H	7.44
				5-H	7.50
C-8	155.6			1'-H	5.40
				7-H	7.39
				6-H	7.44
6'-COOH	169.9			5'-H	4.25
12-CO	204.7			CH ₃ -13	2.54
15-CO	205.4			CH ₃ -16	2.14
				CH ₂ -14	3.93

Tab. 30. ROESY-Wechselwirkungen von **53**

Proton	ppm	Proton	ppm
16-H ₃	2.14	5-H	7.50
13-H ₃	2.54	1-OH	9.72
3'-H	3.71	2'-H	3.77
		4'-H	3.82
		5'-H	4.25
		1'-H	5.40
2'-H	3.77	3'-H	3.71
		4'-H	3.82
		1'-H	5.40
		1-OH	9.72
14-H ₂	3.93	4-H	7.18
5'-H	4.25	7-H	7.39
1'-H	5.40	7-H	7.39
		1-OH	9.72

Proton	ppm	Proton	ppm
4-H	7.18	5-H	7.50
7-H	7.39	6-H	7.44
6-H	7.44	5-H	7.50

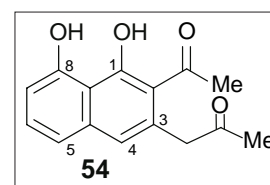
5.11 Hydrolyse des Glucuronides **53**

Saure Hydrolyse von 53: 1.5 mg (3.45 μ mol) **53** wurden in 1 ml MeOH gelöst, mit 1 ml 0.5 M Salzsäure versetzt und 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des MeOH schüttelte man mit CH_2Cl_2 aus und engte die wäßrigen Phase ein, um 0.5 mg **57** zu erhalten. Das Lacton **57** entsprach in seinem chromatographischen Verhalten an Kieselgel (*i*-Propanol / H_2O / AcOH 80:30:4) unter Verwendung von AgNO_3 / NaOH als Färbereagenz einer Referenzprobe, die durch Behandlung von gekauftem **55**^[158] mit 6 M HCl erhalten worden war. Der Drehwert von **57** ($[\alpha]_D^{25} = +20.9^\circ$; $c = 0.04$ in H_2O) entsprach dem aus der Literatur.^[204]

Enzymatische Hydrolyse von 53: Zu β -Glucuronidase (Sigma, 6-8396, Type VII A (E. coli), enthält Phosphatpuffer) wurde 1 mg Probe gegeben und auf 10 ml mit Wasser aufgefüllt. Nach 6 h bei 35 °C extrahierte man mit CH_2Cl_2 . Die organische Phase enthielt **54**, während aus der wäßrigen Phase D-Glucuronsäure (**55**)^[204] isoliert wurde. Das Diketon **54** wurde chromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2 / MeOH 90:10) gereinigt.

Harris-Franck-Keton (54):

Schmp. 205 °C (Zersetzung) (CH_2Cl_2 / MeOH); Lit.^[203] 209-210 °C (Zersetzung) (keine Angabe).



IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3396 \text{ cm}^{-1}$ (s, OH), 2958 (w, CH), 2921 (m, CH), 2851 (m, CH), 1720 (m, C=O), 1676 (s, C=O), 1629 (s, C=C), 1579 (m, C=C), 1441 (m), 1362 (s), 1259 (s), 1166 (w), 1073 (s), 800 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 2.14$ (3 H, s, 16- H_3), 2.54 (3 H, s, 13- H_3), 3.74 (2 H, s, 14- H_2), 7.18 (1 H, s, 4-H), 7.34 (1 H, dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 7-H), 7.43 (1 H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 6-H), 7.50 (1 H, dd, $J = 8.3, 0.6$ Hz, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 29.3$ (C-16), 32.0 (C-13), 48.4 (C-14), 103.9 (C-7), 112.0 (C-2), 115.4 (C-9), 122.1 (C-4), 124.0 (C-5), 128.5 (C-6), 133.0 (C-3), 137.5 (C-10), 155.6 (C-8), 169.6 (C-1), 204.7 (C-15), 205.4 (C-12).

MS (EI); m/z (%): 258 $[M]^+$ (1), 240 $[M-H_2O]^+$ (100), 225 $[M-H_2O-CH_3]^+$ (22), 215 $[M-COCH_3]^+$ (2), 212 $[M-H_2O-CO]^+$ (13), 211 (11), 201 $[M-CH_2COCH_3]^+$ (6), 197 $[M-H_2O-COCH_3]^+$ (11), 135 (19), 57 $[CH_2COCH_3]^+$ (12), 43 $[COCH_3]^+$ (10).

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten entsprechen denen aus der Literatur.^[203]

D-Glucuronsäure (55):

Die chromatographischen (DC) und polarimetrischen ($[\alpha]_D$) Eigenschaften der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Säure waren identisch mit einer authentischen Probe D-Glucuronsäure.^[158]

$[\alpha]_D^{25} = +34.8^\circ$ ($c = 0.13$ in H_2O); Lit.^[204] $[\alpha]_D^{25} = +36.0^\circ$ ($c = 3$ in H_2O).

5.12 Markierungsexperimente

Bei den Verfütterungen mit uniform markiertem $[^{13}C_2]$ -Natriumacetat war bei **53** ein Einbau nachweisbar. In Tabelle 3 (Seite 49) sind neben den im ^{13}C -NMR gefundenen chemischen Verschiebungen die Kopplungskonstanten und als Maß für die Einbaurate das Verhältnis der Flächen der Satellitenpeaks zum Zentralpeak angegeben. Das 2D-INADEQUATE-Experiment war optimiert für $^1J(^{13}C, ^{13}C) = 50$ Hz. Die gefundenen Korrelationen sind in Tab. 31 dargestellt.

Tab. 31. Korrelationen aus dem 2D-INADEQUATE-Experiment

C-1	C-3	C-5	C-6	C-8	C-12	C-14	C-16
C-2	C-4	C-10	C-7	C-9	C-13	C-15	-

6 Synthese von Ancistroealain A (19) nach dem Lacton-Konzept

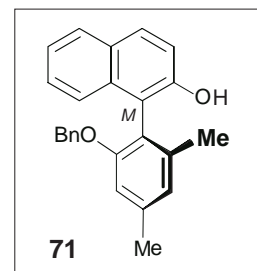
6.1 (*M*)-1-(2'-Benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-naphthol (71)

Man gab zu einer Lösung von 110 mg (0.30 mmol) **70** in 50 ml CH_2Cl_2 150 mg (1.8 mmol) $NaHCO_3$ und 396 mg (1.8 mmol) *m*-CPBA und rührte die Reaktionslösung 24 h bei RT. Der Feststoff wurde abfiltriert, die Mutterlauge mit 2.5 M Natronlauge, 2 M HCl und H_2O gewaschen und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in 5 ml MeOH aufgenommen, mit einer Lösung von 680 mg (5.0 mmol) K_2CO_3 in 5 ml H_2O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Extraktion mit Et_2O wurde die organische Phase mit H_2O gewaschen, über $MgSO_4$

getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Reinigung an Kieselgel (Hexan / Et₂O 4:1) wurden 68.0 mg (0.19 mmol, 64 %) **71** als braunes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +84.4^\circ$ ($c = 0.30$ in EtOH).

CD (MeOH): $\Delta\epsilon_{193} -6.26$, $\Delta\epsilon_{206} 6.30$, $\Delta\epsilon_{224} -7.32$, $\Delta\epsilon_{238} 11.36$, $\Delta\epsilon_{274} 2.88$, $\Delta\epsilon_{301} 0.47$, $\Delta\epsilon_{334} 1.06$.



IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3500 \text{ cm}^{-1}$ (m, OH), 3020 (m, CH), 2900 (m, CH), 1605 (s, C=C), 1590 (s, C=C), 1440 (m), 1370 (m), 1310 (m), 1260 (s), 1190 (m), 1090 (m), 810 (m), 740 (m).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.91$ (3H, s, 6'-CH₃), 2.38 (3H, s, 4'-CH₃), 4.81 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, Ph-CHH-O), 4.93 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, Ph-CHH-O), 6.74 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, 3'-H), 6.84 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, 5'-H), 6.92 (2H, m, 2''-H), 7.12 (3H, m, 3-H, 3''-H), 7.26 (4H, m, 4''-H, 6-H, 7-H, 8-H), 7.78 (2H, m, 4-H, 5-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.6$ (4'-CH₃), 21.7 (6'-CH₃), 70.1 (OCH₂Ph), 111.9 (C-3'), 116.5 (C-1'), 117.2 (C-8), 119.0 (C-9), 123.0, 124.2, 124.4, 126.2, 126.4, 127.3, 128.1, 128.2, 129.0, 129.2, 133.3 (Aromaten-C), 137.1 (C-1''), 139.8 (C-4'), 140.4 (C-6'), 150.4 (C-2), 157.2 (C-2').

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 355 [M+1]⁺ (4), 354 [M]⁺ (15), 263 [M-Benzyl]⁺ (12), 224 (11), 209 (15), 171 (15), 149 (100), 91 [Benzyl]⁺ (39).

C ₂₅ H ₂₂ O ₂ (354.4):	Ber.	C 84.72	H 6.26
	Gef.	C 84.27	H 6.18

HPLC: Daicel Ind. Chiracel OD-H, *i*-PrOH / *n*-Hexan 2:98, 0.5 ml/min, Detektion 220 nm, Retentionszeiten (ermittelt aus *rac.* Probe): (*M*)-Isomer: 27.5 min, (*P*)-Isomer: 41.8 min. In **71** wurde ausschließlich der Peak bei 27.5 min detektiert.

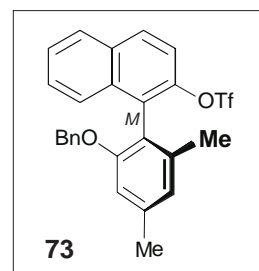
6.2 (*M*)-Trifluormethansulfonsäure-1-(2'-benzyloxy-4',6'-dimethylphenyl)-2-naphthylester (**73**)

Man gab zu 48.6 mg (0.10 mmol) **71** in 2 ml abs. CH₂Cl₂ unter N₂ 22.3 mg (0.20 mmol) DABCO, rührte die Lösung 30 min bei RT, kühlte auf 0 °C, versetzte mit 50 µl (1.5 mmol) Tf₂O und rührte erneut 3 h bei RT. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der

Rückstand an Kieselgel gereinigt (PE / Et₂O 5:1) um 38.0 mg (78.2 µmol, 78 %) **73** als farbloses Öl zu erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +89.7^\circ$ ($c = 0.26$ in MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3020$ cm⁻¹ (m, CH), 2990 (m, CH), 2890 (s, CH), 1700 (w), 1590 (s), 1550 (s), 1490 (m), 1400 (s, OSO₂), 1300 (s, C-F), 1210 (s, C-F), 1180 (s, OSO₂), 1120 (s, C-F), 1080 (s), 920 (m), 820 (m), 740 (m).



¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.86$ (3H, s, 6'-CH₃), 2.32 (3H, s, 4'-CH₃), 4.91 (2H, m, Ph-CH₂-O), 6.67 (1H, s, 3'-H), 6.78 (1H, s, 5'-H), 6.91 (2H, m, 2''-H), 7.10 (3H, m, 3''-H, 4''-H), 7.32 - 7.49 (4H, m, 2-H, 3-H, 6-H, 7-H), 7.81 - 7.90 (2H, m, 5-H, 8-H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.8$ (4'-CH₃), 21.8 (6'-CH₃), 69.8 (PhCH₂O), 110.9, 113.0, 118.9, 119.4, 121.0, 123.6, 126.3, 126.6, 126.7, 127.2, 128.1, 128.2, 128.7, 129.7, 132.5, 133.2 (Ar-C, -SO₂CF₃), 137.4 (C-1''), 139.0 (C-2), 139.8 (C-4'), 145.0 (C-6'), 156.5 (C-2').

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 487 [M+1]⁺ (3), 486 [M]⁺ (10), 336 [M-TfOH]⁺ (3), 262 [M-TfOH]⁺ (11), 246 [M-TfOH-Benzyl]⁺ (14), 202 (4), 189 (3), 91 [Benzyl]⁺ (100), 57 (10).

C ₂₆ H ₂₁ O ₄ SF ₃ (486.5):	Ber.	C 64.19	H 4.35	S 6.59
	Gef.	C 63.97	H 4.14	S 6.36

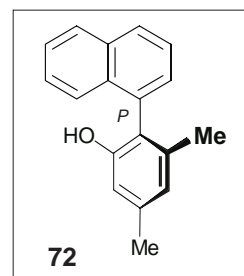
6.3 (P)-1-(2'-Hydroxy-4',6'-dimethylphenyl)-naphthalin (**72**)

30 mg (61 µmol) **73**, 0.2 ml (145.2 mg, 84 µmol) *n*-Bu₃N, 50 µl HCO₂H und 2.8 mg (12 µmol) Pd(OAc)₂ wurden in 2 ml DMF 1 h auf 80 °C erhitzt. Nach Entfernen des Solvents i. Vak. und SC an Kieselgel (PE / Et₂O 4:1) erhielt man 14 mg (57 µmol, 93 %) **72** als weißen Feststoff.

Schmp. 138-140 °C (PE / Et₂O).

$[\alpha]_D^{25} = +29.3^\circ$ ($c = 0.50$ in MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3500$ cm⁻¹ (s,OH), 3010 (w, CH), 2920 (m, CH), 2900 (s,



CH), 1640 (m, C=C), 1600 (m), 1550 (w, C=C), 1430 (s), 1400 (m), 1290 (s), 1240 (m), 1150 (m), 1100 (m), 1040 (w), 830 (m), 790 (m), 770 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.87 (3H, s, 6'-CH₃), 2.41 (3H, s, 4'-CH₃), 6.75 (2H, m, 3'-H, 5'-H), 7.36 – 7.45 (2H, m, 2-H, 3-H), 7.48 - 7.61 (3H, m, 5-H, 6-H, 7-H), 7.92 (2H, m, 4-H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 20.0 (4'-CH₃), 21.3 (6'-CH₃), 113.3, 122.9, 125.5, 125.9, 126.4, 126.7, 127.7, 128.4, 128.6, 128.8, 132.4, 133.0, 134.0 (Ar-C), 138.0 (C-4'), 139.0 (C-6'), 154.1 (C-2').

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 249 $[\text{M}+1]^+$ (20), 248 $[\text{M}]^+$ (100), 247 $[\text{M-H}]^+$ (34), 233 $[\text{M-CH}_3]^+$ (31), 229 $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$ (11), 215 (18), 203 (11), 202 (16), 149 (35), 101 (17), 97 (11), 85 (10).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$ (248.3):	Ber.	C 87.06	H 6.49
	Gef.	C 86.91	H 6.36

HPLC-Analytik: Chiracel OF, *i*-PrOH / *n*-Hexan 1:99, 0.5 ml/min, Detektion 280 nm, Retentionszeiten (ermittelt aus *rac.* Probe): (*M*)-Isomer: 20.9 min, (*P*)-Isomer: 25.6 min. In dem Reaktionsprodukt wurde ausschließlich der Peak bei 25.6 min detektiert.

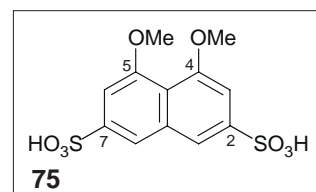
6.4 Di-*O*-methylchromotropsäure (75)

5.0 g (12.5 mmol) Chromotropsäure und 3.5 g KOH wurden unter N₂ in 15 ml H₂O gelöst und 4.7 g (37.3 mmol) Me₂SO₄ zugetropft. Nach 10 h Rühren bei RT tropfte man weitere 4.7 g (37.3 mmol) Me₂SO₄ zu und rührte erneut 10 h lang. Die Reaktionslösung wurde im Eisbad mit 6 M HCl auf pH 1 gestellt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, in H₂O umkristallisiert und getrocknet. Es wurden 4.3 g (92 %) farblose Kristalle von **75** erhalten.

Schmp. 191 °C (H₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3445 cm⁻¹ (s, OH), 3328 (m, OH), 2932 (w, CH), 2930 (w, CH), 1662 (m, C=C), 1584 (m, C=C), 1457 (w, C=C),

1378 (m, SO₂), 1264 (m), 1185 (s, SO₂), 1089 (m), 1047 (s), 890 (w), 823 (w), 775 (w), 672 (m), 636 (m).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O): δ = 3.94 (6H, s, 4- OCH_3 , 5- OCH_3), 7.23 (2H, s, 3-H, 6-H), 7.89 (2H, s, 1-H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, D_2O): δ = 56.2 (4- OCH_3 , 5- OCH_3), 104.1 (C-3, C-6), 118.3 (C-10), 119.4 (C-1, C-8), 135.4 (C-9), 141.7 (C-2, C-7), 156.8 (C-4, C-5).

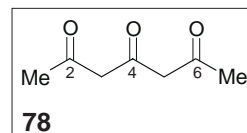
MS (FAB, Glycerin); m/z (%): 440 $[\text{M}+\text{Glycerin}]^+$ (16), 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (19), 333 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (21), 317 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (43), 267 $[\text{M}-\text{SO}_3\text{H}]^+$ (100).

Eine CHN-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da der Schwefel-Anteil außerhalb des geeichten Meßbereiches lag. Für die Messung einer exakten Masse war der Molekülpeak nicht intensiv genug.

6.5 Diacetylaceton (78)

100 g (0.59 mol) Dihydracetsäure wurden in 500 ml konz. Salzsäure suspendiert und bis zum Ende der CO_2 -Entwicklung unter Rückfluß erhitzt. Man engte die Reaktionslösung i. Vak. ein, nahm in 10 % wässriger NaOH auf und erhitzte mit 240 g $\text{Ba}(\text{OH})_2$ suspendiert in 1 l H_2O 1 h zum Rückfluß. Der nach Abkühlen im Eisbad entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, in 4 M Salzsäure aufgenommen und mehrfach mit Et_2O und EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde neutral gewaschen, i. Vak. eingengt und im Membranpumpenvakuum (9 mbar; 120 °C) destilliert. Es wurden 44.0 g (0.31 mol, 52 %) **78** erhalten.

Schmp. 49 °C (Et_2O) ; Lit.^[270] 49 °C (keine Angabe).



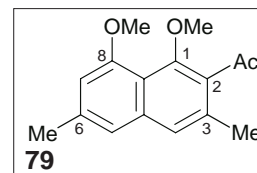
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.86, 1.96, 2.14 (6H, je s, CH_3), 3.30, 3.59 (1.6H, je s, CH_2), 5.04, 5.46, 6.01 (1.2H, je s, CH). Keto-Enol-Tautomerie: Triketoform: 7.0 %; Monoenol 67.1 %; Dienol 25.8 %.

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 19.5, 21.5, 24.3, 30.1, 30.6 (CH_3), 53.5, 57.4 (CH_2 Ketoform), 98.4, 100.9, 113.1 (CH Enolform), 166.0, 178.3, 180.0, 186.7, 190.9, 193.5, 201.8, 202.1 ($\text{C}=\text{O}$; $=\text{C}-\text{OH}$).

Eine vollständige Charakterisierung der literaturbekannten Verbindung wurde nicht durchgeführt.

6.6 2-Acetyl-1,8-dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (79)

20.0 g (141 mmol) **78** wurden bei 100 °C aufgeschmolzen und alle 30 min mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Nach 3 h löste man die Reaktionsmasse in kochender Essigsäure und vervollständigte die Kristallisation im Eisbad. Nach Absaugen und Trocknen wurden 12.5 g (61.2 mmol, 87.2 %) gelbliche Nadeln von **79** erhalten.



Schmp. 185 °C (AcOH); Lit.^[270] 184 °C (AcOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3285 cm⁻¹ (s, OH), 2979 (m, CH), 2908 (m, CH), 1830 (m, C=O), 1632 (s, C=C), 1583 (s, C=C), 1414 (m), 1373 (m), 1196 (m), 1156 (m), 1116 (m), 984 (s), 873 (w), 846 (s), 632 (w).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.39, 2.60 (je 3H, je s, CH₃), 2.71 (3H, s, CO-CH₃), 6.12 (1H, s, 7-H), 6.66 (2H, s, 4-H, 5-H), 10.17, 12.58 (je 1H, je s, 1-OH, 8-OH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 22.0, 25.3 (3-CH₃, 6-CH₃), 32.0 (CO-CH₃), 110.9 (C-9), 112.6 (C-7), 113.5 (C-2), 117.4 (C-5), 121.3 (C-4), 133.4 (C-6), 138.4 (C-3), 143.8 (C-10), 158.0 (C-1), 168.8 (C-8), 204.5 (C=O).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 232 [M+2]⁺ (1), 231 [M+1]⁺ (11), 230 [M]⁺ (62), 215 [M-CH₃]⁺ (100), 169 (100), 159 (11), 141 (18), 115 (24).

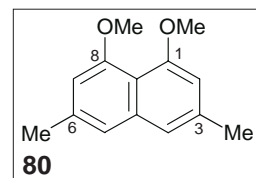
C ₁₄ H ₁₄ O ₃ (230.3):	Ber.	C 73.03	H 6.13
	Gef.	C 72.46	H 6.10

6.7 1,8-Dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (80)

Ma löste 6.22 g (27.0 mmol) **79** und 13.9 g (0.101 mmol) K₂CO₃ unter N₂ in 120 ml Aceton, gab 9.6 ml (0.101 mmol) Me₂SO₄ zu, erhitze die Lösung 17 h unter Rückfluß, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und nahm den Rückstand in 10 % wässriger NaOH auf. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Man löste den erhaltenen Feststoff in 124 ml Eisessig, versetzte die Lösung mit 62 ml 48proz. HBr und erhitze unter Rückfluß. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle PE / EtOAc 75:25) wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und der entstandene Niederschlag aus EtOH umkristallisiert um 3.74 g (17.3 mmol, 64 %) **80** zu erhalten.

Schmp. 138 °C (EtOH); Lit.^[269] 135-137 °C (EtOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3100 cm^{-1} (m, CH), 2980 (m, CH), 1710 (s), 1650 (m, C=C), 1540 (s, C=C), 1350 (m), 1320 (m), 1240 (m), 1160 (s), 1070 (w), 940 (s), 890 (w).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.44 (6H, s, 3- CH_3 , 6- CH_3), 3.95 (6H, s, 1- OCH_3 , 8- OCH_3), 6.61 (2H, s, 2-H, 7-H), 7.08 (2H, s, 4-H, 5-H).

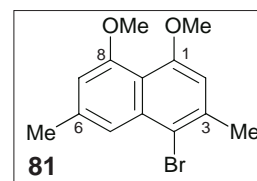
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.8 (3- CH_3 , 6- CH_3), 56.4 (1- OCH_3 , 8- OCH_3), 107.6 (C-2, C-7), 114.0 (C-9), 119.5 (C-4, C-5), 136.2 (C-3, C-6), 137.7 (C-10), 156.8 (C-1, C-8).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 218 $[\text{M}+2]^+$ (2), 217 $[\text{M}+1]^+$ (16), 216 $[\text{M}]^+$ (100), 201 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (4), 185 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (2), 173 (28), 158 (13), 145 (13), 143 (40), 128 (39), 115 (16).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (216.3):	Ber.	C 77.75	H 7.75
	Gef.	C 77.22	H 7.75

6.8 4-Brom-1,8-dimethoxy-3,6-dimethylnaphthalin (81)

Zu einer Lösung von 500 mg (2.31 mmol) **80** in 20 ml abs. CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C 0.9 eq (2.08 mmol) Br_2 , gelöst in 20 ml abs. CH_2Cl_2 , innerhalb von 2 h zugetropft und die Lösung 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Natriumthiosulfat-Lösung, K_2CO_3 -Lösung und H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak., chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (PE / EtOAc 100:5) und erhielt 648 mg (2.19 mmol, 95 %) **81**.



Schmp. 114-116 °C (PE / EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2910 cm^{-1} (w, CH), 2880 (w, CH), 2800 (w, CH), 1600 (s, C=C), 1580 (s, C=C), 1540 (m, C=C), 1420 (m), 1360 (m), 1340 (s), 1240 (s, C-O- CH_3), 1160 (m), 1110 (s), 1090 (s), 990 (w), 940 (w), 810 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.50 (3H, s, 6- CH_3), 2.57 (3H, s, 3- CH_3), 3.94, 3.96 (je 3H, je s, 1- OCH_3 , 8- OCH_3), 6.67 (1H, s, 2-H), 6.70 (1H, s, 7-H), 7.71 (1H, s, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.2 (6- CH_3), 24.6 (3- CH_3), 56.5, 56.5 (1- OCH_3 , 8- OCH_3), 108.3, 108.4, 114.7, 115.3, 118.8, 119.2, 135.2, 136.6, 137.7 (Ar-C), 156.3, 157.0 (C-1, C-8).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 294/296 $[M]^+$ (100/98), 221/223 (20/20), 200 (44), 172 (84), 142 (42), 141 (33), 128 (23).

$C_{14}H_{15}O_2Br$ (295.2): Ber. C 56.97 H 5.12
Gef. C 56.77 H 4.82

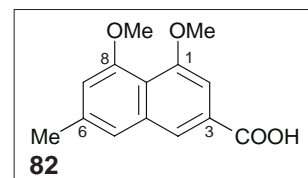
Tab. 32. Relevante HMQC- und HMBC-Korrelationen von **81**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
6-CH ₃	22.2	CH ₃ -6	2.50	7-H	6.70
				5-H	7.71
3-CH ₃	24.6	CH ₃ -3	2.57	2-H	6.67
C-1 / C-8	156.3 / 157.0			1 / 8-OCH ₃	3.94 / 3.96
				2-H	6.67
				7-H	6.70

6.9 1,8-Dimethoxy-6-methyl-3-naphthalincarbonsäure (**82**)

Einer Suspension von 100 mg (0.463 mmol) **80** und 48.7 mg (0.463 mmol) Na_2CO_3 in 3 ml Pyridin wurde unter Rückfluß erhitzt. Man tropfte in 5 h eine Lösung von 87.6 mg (0.551 mmol) $KMnO_4$ in 20 ml H_2O zu, filtrierte den entstandenen Braunstein ab, stellte die Mutterlauge sauer und extrahierte mit Et_2O . Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurden 12.3 mg (0.050 mmol, 11 %) **82** erhalten.

Schmp. 152 °C (Et_2O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3440 cm^{-1} (m, OH), 2953 (m, CH), 2920 (m, CH), 2843 (m, CH), 1685 (s, C=O), 1580 (m, C=C), 1507 (w), 1458 (m), 1433 (w), 1386 (m), 1353 (m), 1287 (s), 1270 (s), 1121 (s), 1093 (s), 993 (w), 932 (w), 880 (m).

1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 2.46 (3H, s, 7-CH₃), 3.92, 3.95 (je 3H, je s, 4-OCH₃, 5-OCH₃), 6.91 (1H, s, 6-H), 7.33 (2H, m, 3-H, 8-H), 8.05 (1H, d, J = 1.4 Hz, 5-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, Aceton- d_6): δ = 21.7 (6-CH₃), 56.4, 56.5 (4-OCH₃, 5-OCH₃), 104.8 (C-6), 111.5 (C-3), 118.8 (C-10), 121.8 (C-1), 123.8 (C-8), 129.3 (C-2), 137.7 (C-9), 138.3 (C-7), 158.1, 158.6 (C-4, C-5), 167.8 (2-COOH).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 248 $[M+2]^+$ (2), 247 $[M+1]^+$ (13), 246 (100), 231 $[M-CH_3]^+$ (3), 216 $[M-OCH_2]^+$ (19), 201 $[M-COOH]^+$ (6), 187 (13), 173 (18), 159 (13), 145 (12), 128 (27), 115 (26), 79 (32).

$C_{14}H_{14}O_4 \times H_2O$ (264.3):	Ber.	C 63.63	H 6.10
	Gef.	C 64.01	H 5.81

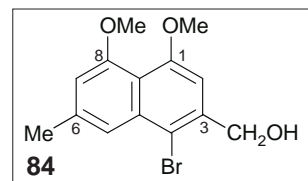
6.10 4-Brom-3-hydroxymethylen-1,8-dimethoxy-6-methylnaphthalin (**84**)

Man erhitzte 810 mg (2.74 mmol) **81**, gelöst in 20 ml CCl_4 , auf 80 °C, gab 30 mg AIBN zu und tropfte eine Suspension von 535.8 mg (1.1 eq, 3.01 mmol) NBS in 20 ml CCl_4 in 1 h zu. Die Mischung wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, abfiltriert und die Mutterlauge i.Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde zusammen mit 2.0 g $CaCO_3$ in 45 ml Dioxan und 45 ml H_2O suspendiert. Man erhitzte die Suspension 24 h unter Rückfluß, stellte mit konz. Salzsäure auf pH 1 und extrahierte dreimal mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE / Et_2O 50:50) wurde 179 mg (0.57 mmol, 21 %) **84** und 213 mg (0.68 mmol, 25 %) des Regioisomeren erhalten.

4-Brom-3-hydroxymethylen-1,8-dimethoxy-6-methylnaphthalin (**84**)

Schmp. 217 °C (PE / Et_2O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3510 cm^{-1} (s, OH), 2995 (w, CH), 2975 (w, CH), 2843 (m, CH), 1607 (s, C=C), 1580 (m, C=C), 1502 (s), 1410 (m), 1360 (m), 1340 (s), 1240 (s), 1150 (s), 1090 (m), 1045 (s), 937 (w), 823 (w).



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.51 (3H, s, 6- CH_3), 3.96, 3.98 (je 3H, je s, 1- OCH_3 , 8- OCH_3), 4.91 (2H, s, CH_2OH), 6.74 (1H, s, 7-H), 6.98 (1H, s, 2-H), 7.71 (1H, s, 5-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.2 (6- CH_3), 56.5, 56.6 (1- OCH_3 , 8- OCH_3), 66.0 (CH_2OH), 105.2 (C-2), 109.0 (C-7), 112.4 (C-4), 116.2 (C-9), 119.0 (C-5), 135.2 (C-10), 138.0 (C-6), 138.5 (C-3), 157.1, 157.1 (C-1, C-8).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 310/312 $[M]^+$ (100/98), 293/295/297 $[M-CH_3]^+$ / $[M-OH]^+$ (17/56/47), 267/269 (23/22), 231 (31), 141 (17), 99 (10).

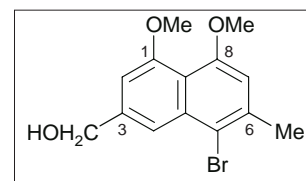
Tab. 33. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **84**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
6-CH ₃	22.2	6-CH ₃	2.51	7-H	6.74
				5-H	7.71
1 / 8-OCH ₃	56.5 / 56.6	1 / 8-OCH ₃	3.96 / 3.98		
3-CH ₂ OH	66.0	3-CH ₂ OH	4.91	2-H	6.98
C-2	105.2	2-H	6.98	3-CH ₂ OH	4.91
C-7	109.0	7-H	6.74	6-CH ₃	2.51
C-4	112.4			3-CH ₂ OH	4.91
				2-H	6.98
				5-H	7.71
C-9	116.2			7-H	6.74
				2-H	6.98
				5-H	7.71
C-5	119.0	5-H	7.71	6-CH ₃	2.51
				7-H	6.74
C-1 / C-8	157.1 / 157.1			1 / 8-OCH ₃	3.96 / 3.98
				7-H	6.74
				2-H	6.98

C₁₄H₁₅O₃Br (311.2): Ber. C 54.04 H 4.86
 Gef. C 54.57 H 4.85

4-Brom-6-hydroxymethylen-1,8-dimethoxy-3-methylnaphthalin

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.57 (3H, s, 6-CH₃), 3.95, 3.97 (je 3H, je s, 1-OCH₃, 8-OCH₃), 4.82 (2H, s, CH₂OH), 6.72 (1H, s, 7-H), 6.88 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, 2-H), 7.83 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, 4-H).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.6 (6-CH₃), 56.5, 56.6 (1-OCH₃, 8-OCH₃), 65.6 (CH₂OH), 105.2 (C-2), 109.2 (C-7), 115.3 (C-5), 116.4 (C-9), 117.4 (C-4), 135.2 (C-10), 137.0 (C-6), 140.4 (C-3), 156.2, 157.6 (C-1, C-8).

Tab. 34. HMQC- und HMBC-Korrelationen

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
6-CH ₃	24.6	6-CH ₃	2.57	7-H	6.72
1 / 8-OCH ₃	56.5 / 56.6	1 / 8-OCH ₃	3.95 / 3.97		
3-CH ₂ OH	65.6	3-CH ₂ OH	4.82	2-H	6.88
				4-H	7.83

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-2	105.2	2-H	6.88	3-CH ₂ OH	4.82
				4-H	7.83
C-7	109.2	7-H	6.72	6-CH ₃	2.57
C-5	115.3			7-H	6.72
C-9	116.4			7-H	6.72
				2-H	6.88
				4-H	7.83
C-4	117.4	4-H	7.83	3-CH ₂ OH	4.82
C-1 / C-8	156.2 / 157.6			1 / 8-OCH ₃	3.95 / 3.97
				7-H	6.72
				2-H	6.88

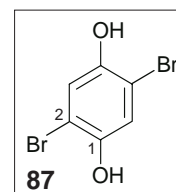
Eine vollständige Charakterisierung des Nebenproduktes wurde nicht durchgeführt.

6.11 2,5-Dibromhydrochinon (**87**)

Man tropfte 14.5 g (90.7 mmol, 2 eq) Br₂, gelöst in 25 ml AcOH, bei RT in 1.5 h zu einer Lösung von 5.0 g (45.4 mmol) Hydrochinon in 25 ml AcOH. Nach 2 h Rühren wurde auf 5 °C abgekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet um 6.5 g (24.3 mmol, 53 %) **87** zu erhalten.

Schmp. 190 °C (AcOH); Lit.:^[272] 190-191 °C (AcOH).

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ = 7.01 (2H, s, 3-H, 6-H).



¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄): δ = 109.9 (C-2, C-5), 120.8 (C-3, C-6), 148.9 (C-1, C-4).

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 266/268/270 [M]⁺ (50/100/48), 186/188 [M-Br]⁺ (12/14), 158/160 [M-Br-CO]⁺ (21/19), 79 (15).

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[272] überein.

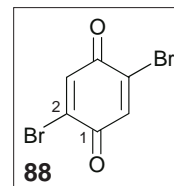
6.12 2,5-Dibrombenzochinon (**88**)

Man suspendierte 4.0 g (14.9 mmol) **87** in 100 ml heißem H₂O (80°C) und gab eine filtrierte Lösung von 25.0 g (92.5 mmol) FeCl₃ × 6 H₂O und 10 ml konz. Salzsäure in 100 ml heißem

H₂O (80°C) zu. Aus der resultierenden Lösung fielen beim Abkühlen Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet wurden. Man erhielt 2.5 g (9.40 mmol, 63 %) **88**.

Schmp. 189 °C (H₂O); Lit :^[273] 189-190 °C (H₂O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (2H, s, 3-H, 6-H).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.1 (C-3, C-6), 137.8 (C-2, C-5), 176.9 (C-1, C-4).

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 264/266/268 [M]⁺ (52/100/57), 236/238/240 [M-CO]⁺ (15/26/13), 185/187 [M-Br]⁺ (14/13), 157/159 [M-Br-CO]⁺ (49/49), 132/134 (28/26), 106 (17), 104 (17).

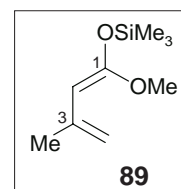
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[273] überein.

6.13 1-Methoxy-1-(trimethylsiloxy)-3-methyl-1,3-butadien (89)

Man tropfte eine Lösung von 3.05 ml (2.85 g, 25 mmol) **86** in 5 ml abs. THF bei 0 °C unter Argon zu 13 ml einer 2 M LDA-Lösung (25 mmol) und gab 4.7 ml (4.02 g, 37 mmol) Me₃SiCl sowie 0.8 ml Et₃N zu. Nach 30 min Rühren wurden 25 ml abs. PE zugesetzt, die ausgefallenen Salze abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Bei 40-60 °C und 1.3 mbar destillierten 4.4 g (23.6 mmol, 95 %) **89** als farbloses Öl über.

Sdp. 60 °C / 1.3 mbar; Lit :^[277] 40 °C / 0.5 mbar.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.35 (9H, s, SiMe₃), 2.05 (3H, d, *J* = 0.5 Hz, 3-CH₃), 3.65 (3H, s, 1-OCH₃), 4.37 (1H, s, 2-H), 4.65 (1H, m, 4-H), 4.90 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, 4-H').



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 0.2 (SiMe₃), 23.4 (3-CH₃), 54.7 (OCH₃), 80.6 (C-2), 107.4 (C-4), 140.0 (C-3), 157.4 (C-1).

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 186 [M]⁺ (30), 149 (37), 146 [M-C₃H₄]⁺ (100), 131 (21), 89 [M-OSiMe₃]⁺ (13).

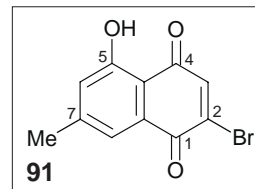
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[277] überein.

6.14 2-Brom-5-hydroxy-7-methyl-1,4-naphthochinon (**91**)

2.16 g (8.12 mmol) **88**, 0.3 g Kieselgel und 1.3 g (6.97 mmol) **89** wurden in 15 ml THF unter Argon 2 h bei 0 °C und weitere 10 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. chromatographierte man den Rückstand an Kieselgel (PE / EtOAc 100:3) und erhielt 1.2 g (4.49 mmol, 64.3 %) **91** als tiefrotes Pulver.

2-Brom-5-hydroxy-7-methyl-1,4-naphthochinon (**91**)

Schmp. 132 °C (PE / EtOAc); Lit.:^[278] 133 °C (keine Angabe).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (3H, s, 7-CH₃), 7.10 (1H, d, *J* = 0.8 Hz, 8-H), 7.44 (1H, s, 3-H), 7.53 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 6-H), 11.70 (1H, s, 5-OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.1 (7-CH₃), 112.6 (C-10), 122.3 (C-6), 124.7 (C-8), 130.4 (C-3), 140.3, 140.5 (C-2, C-9), 148.5 (C-7), 161.9 (C-5), 177.4 (C-1), 186.9 (C-4).

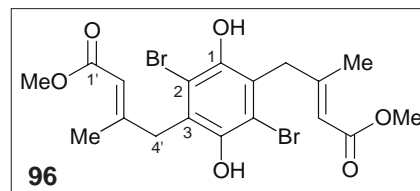
MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 266/268 [M]⁺ (90/90), 187 [M-Br]⁺ (100), 159 [M-Br-CO]⁺ (60), 131 (13), 103 (14), 102 (12), 77 (37).

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[278] überein.

Aus den vereinigten Mutterlaugen der Versuche mit 1 eq **89** wurden zwei Nebenprodukte **96** und **97** isoliert.

3,6-Di-(3'-methylbut-2'-en-4'-ylsäuremethylester)-2,5-dibrom-1,4-hydrochinon (**96**)

Schmp. 149 °C (PE / EtOAc).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 cm⁻¹ (s, OH), 3010 (w, CH), 3000 (w, CH), 2960 (w, CH), 1705 (s, C=O), 1650 (s, C=C), 1446 (m), 1410 (m), 1300 (m), 1210 (s), 1155 (s), 1050 (m), 950 (w), 902 (w), 780 (m).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.21 (3H, s, 3'-CH₃), 3.55 (3H, s, 1'-OCH₃), 3.69 (2H, s, 4'-CH₂), 5.12 (1H, s, 2'-H), 8.91 (1H, s, 1-OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 19.0 (3'-CH₃), 40.9 (C-4'), 50.5 (1'-OCH₃), 113.9 (C-2'), 115.6 (C-3), 125.9 (C-2), 146.0 (C-1), 157.1 (C-3'), 165.0 (C-1').

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 490/492/494 [M]⁺ (16/30/16), 411/413 [M-Br]⁺ (12/11), 379/381 (54/54), 347/349 (66/63), 319/321 (78/76), 300 (100), 268 (99), 241 (22), 240 (39).

Massenfeinbestimmung:

C₁₈H₂₀O₆Br₂: Ber. 489.9627; Gef. 489.9625.

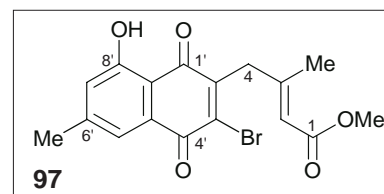
Tab. 35. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **96**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
3'-CH ₃	19.0	3'-CH ₃	2.21	4'-H ₂	3.69
				2'-H	5.12
C-4'	40.9	4'-H ₂	3.69	3'-CH ₃	2.21
1'-OCH ₃	50.5	1'-OCH ₃	3.55		
C-2'	113.9	2'-H	5.12	3'-CH ₃	2.21
C-3	115.6			4'-H ₂	3.69
				1-OH	8.91
C-2	125.9			4'-H ₂	3.69
				1-OH	8.91
C-1	146.0			4'-H ₂	3.69
				1-OH	8.91
C-3'	157.1			3'-CH ₂	2.21
				4'-H ₂	3.69
C-1'	165.0			1'-OCH ₃	3.55
				2'-H	5.12

4-(3'-Brom-8'-hydroxy-6'-methyl-1',4'-naphthochinon-2'-yl)-3-methylbut-2-ensäuremethyl-ester (**97**)

Schmp. 162 °C (PE / EtOAc).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450 cm⁻¹ (s, OH), 2955 (w, CH), 2920 (w, CH), 1718 (s, C=O), 1680 (s, C=C), 1643 (s, C=C), 1590 (s), 1410 (w), 1300 (m), 1280 (m), 1205 (s), 1140 (m), 1045 (w), 937 (w), 912 (w), 790 (m).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.30 (3H, s, 3- CH_3), 2.44 (3H, s, 6'- CH_3), 3.66 (3H, s, 1-O CH_3), 3.69 (2H, s, 4- H_2), 5.58 (1H, s, 2-H), 7.09 (1H, d, J = 1.1 Hz, 7'-H), 7.55 (1H, d, J = 1.1 Hz, 5'-H), 11.79 (1H, s, 8-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.6 (3- CH_3), 22.1 (6'- CH_3), 40.4 (C-4), 50.9 (1-O CH_3), 112.2 (C-9'), 116.7 (C-2), 122.2 (C-5'), 124.7 (C-7'), 130.8 (C-10'), 141.9 (C-2'), 147.6 (C-3'), 148.6 (C-6'), 153.7 (C-3'), 162.2 (C-8'), 166.5 (C-1), 176.9 (C-4'), 185.6 (C-1').

Tab. 36. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **97**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
3- CH_3	19.6	3- CH_3	2.30	4- H_2	3.69
				2-H	5.58
6'- CH_3	22.1	6'- CH_3	2.44	7'-H	7.09
				5'-H	7.55
C-4	40.4	4- H_2	3.69	3- CH_3	2.30
				2-H	5.58
1-O CH_3	50.9	1-O CH_3	3.66		
C-9'	112.2			7'-H	7.09
				5'-H	7.55
				8'-OH	11.79
C-2	116.7	2-H	5.58	3- CH_3	2.30
				4- H_2	3.69
C-5'	122.2	5'-H	7.55	6'- CH_3	2.44
				7'-H	7.09
C-7'	124.7	7'-H	7.09	6'- CH_3	2.44
				5'-H	7.55
				8'-OH	11.79
C-2'	141.9			4- H_2	3.69
C-3'	147.6			4- H_2	3.69
C-6'	148.6			6'- CH_3	2.44
C-3	153.7			3- CH_3	2.30
				4- H_2	3.69
C-8'	162.2			7'-H	7.09
				8'-OH	11.79
C-1	166.5			1-O CH_3	3.66
C-4'	176.9			5'-H	7.55
C-1'	185.6			4- H_2	3.69

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 378/380 $[\text{M}]^+$ (21/21), 319/321 $[\text{M-COOCH}_3]^+$ (100/98), 299 $[\text{M-Br}]^+$ (29), 267 (77).

Massenfeinbestimmung:

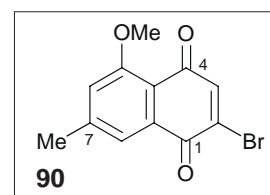
C₁₇H₁₅O₅Br: Ber. 378.0103; Gef. 378.0104.

6.15 2-Brom-5-methoxy-7-methyl-1,4-naphthochinon (90)

Man erhitzte 3.18 g (11.9 mmol) **91**, 4.08 g (17.6 mmol) Ag₂O und 62.6 ml MeI in 40 ml CH₂Cl₂ 1 h unter Rückfluß, filtrierte über Celite, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und trocknete den Rückstand, um 3.17 g (11.3 mmol, 95%) **90** als goldene Nadeln zu erhalten.

Schmp. 169 °C (CH₂Cl₂); Lit.^[278] 168-170 °C (keine Angaben).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.48 (3H, s, 7-CH₃), 3.98 (3H, s, 5-OCH₃), 7.11 (1H, s, 8-H), 7.34 (1H, s, 3-H), 7.61 (1H, s, 6-H).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.3 (7-CH₃), 56.5 (5-OCH₃), 117.1 (C-10), 118.8 (C-6), 121.5 (C-8), 132.8 (C-3), 136.6 (C-7), 142.4, 146.7 (C-2, C-9), 160.1 (C-5), 178.5 (C-1), 181.2 (C-4).

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 281/283 [M+1]⁺ (17/14), 280/282 [M]⁺ (100/99), 265/267 [M-CH₃]⁺ (9/7), 252/254 [M-CO]⁺ (18/18), 251/253 [M-CHO]⁺ (21/25), 201 [M-Br]⁺ (41), 173 (30), 145 (31), 143 (41), 130 (16), 119 (11), 115 (37), 102 (15).

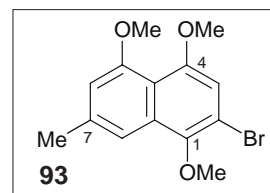
Alle physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[278] überein.

6.16 2-Brom-1,4,5-trimethoxy-7-methylnaphthalin (93)

Man löste 428 mg (1.52 mmol) **90** in 25 ml EtOAc und rührte mit 15 ml gesättigter Na₂S₂O₄-Lösung 15 min (bis zur Entfärbung) unter N₂. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man löste den Rückstand in 5 ml DMF, tropfte diese Lösung unter Argon bei RT zu einer Lösung von 110 mg NaH (3 eq, 4.56 mmol) in 15 ml DMF und rührte die Reaktionsmischung 45 min. Im Eisbad wurden 0.29 ml (3 eq, 4.56 mmol) MeI zugegeben, die Lösung 5 h bei RT gerührt und mit CHCl₃ und H₂O versetzt. Die organische Phase wurde mehrfach mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhielt nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel 359.5 mg (1.16 mmol, 76 %) **93** in Form farbloser Kristalle.

Schmp. 96 °C (CHCl₃); Lit.^[278] 95-96 °C (CHCl₃).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.50 (3H, s, 7-CH₃), 3.91, 3.92 (je 3H, je s, 4-OCH₃, 5-OCH₃), 3.95 (3H, s, 1-OCH₃), 6.72 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 8-H), 6.84 (1H, s, 3-H), 7.46 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 6-H).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.2 (7-CH₃), 56.4, 56.8, 61.1 (1-OCH₃, 4-OCH₃, 5-OCH₃), 109.0, 109.1, 112.7, 113.9, 115.9, 131.8, 137.7 (C-2, C-3, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 146.3, 153.9, 157.3 (C-1, C-4, C-5).

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 311/313 [M+1]⁺ (11/7), 310/312 [M]⁺ (53/53), 295/297 [M-CH₃]⁺ (100/99), 251 (11), 201 (8), 173 (12), 163 (24), 115 (10).

Alle physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur^[278] überein.

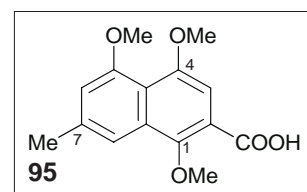
6.17 1,4,5-Trimethoxy-7-methyl-2-naphthalincarbonsäure (95)

Eine Suspension von 800 mg (2.57 mmol) **93** und 345 mg (1.5 eq, 3.85 mmol) CuCN in 20 ml DMF wurde 11 h auf 160 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit halbkonz. Salzsäure sauer gestellt (das entstehende HCN wurde durch Einleiten in Natriumhypochlorit-Lösung vernichtet) und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in einem Gemisch aus 90 ml MeOH und 50 ml H₂O gelöst, mit 2 g KOH versetzt und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des MeOH i. Vak. und Ansäuern (halbkonz. Salzsäure) extrahierte man mit EtOAc, trocknete die organische Phase über Na₂SO₄, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und chromatographierte den Rückstand an Kieselgel (CH₂Cl₂ / EtOAc 100:10). Nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂ / PE erhielt man 639 mg (2.31 mmol, 90 %) **95** als hellbraune Kristalle.

1,4,5-trimethoxy-7-methyl-2-naphthalincarbonsäure (95)

Schmp. 188 °C (CH₂Cl₂ / PE).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3440 cm⁻¹ (s, OH), 2943 (m, CH), 2830 (m, CH), 1690 (s, C=O), 1671 (s, C=C), 1604 (s, C=C), 1576 (s, C=C), 1510 (s), 1456 (s), 1437 (s), 1385 (s), 1370 (s), 1342 (s), 1277 (s), 1201 (s), 1156 (s), 1068 (s), 956 (w), 829 (m), 798 (m), 699 (m).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.52 (3H, s, 7- CH_3), 3.97 (3H, s, 5- OCH_3), 3.99 (3H, s, 4- OCH_3), 4.05 (3H, s, 1- OCH_3), 6.85 (1H, s, 6-H), 7.30 (1H, s, 3-H), 7.46 (1H, s, 8-H), 9.95 (1H, s, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.2 (7- CH_3), 56.5, 56.5 (4- OCH_3 , 5- OCH_3), 63.8 (1- OCH_3), 104.0 (C-3), 111.4 (C-6), 114.4 (C-8), 117.8 (C-2), 119.4 (C-10), 130.4 (C-9), 138.1 (C-7), 150.0 (C-1), 154.2 (C-4), 157.5 (C-5), 166.4 (2- COOH).

Tab. 37. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **95**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
7- CH_3	22.2	7- CH_3	2.52	6-H	6.85
				8-H	7.46
4- / 5- OCH_3	56.5 / 56.5	5- OCH_3	3.97		
		4- OCH_3	3.99		
1- OCH_3	63.8	1- OCH_3	4.05		
C-3	104.0	3-H	7.30		
C-6	111.4	6-H	6.85	7- CH_3	2.52
				8-H	7.46
C-8	114.4	8-H	7.46	7- CH_3	2.52
				6-H	6.85
C-2	117.8				
C-10	119.4			6-H	6.85
				3-H	7.30
				8-H	7.46
C-9	130.4			8-H	7.46
C-7	138.1			7- CH_3	2.52
C-1	150.0			1- OCH_3	4.05
				3-H	7.30
				8-H	7.46
C-4	154.2			4- OCH_3	3.99
				3-H	7.30
C-5	157.5			7- CH_3	2.53
				5- OCH_3	3.97
2- COOH	166.4			3-H	7.30

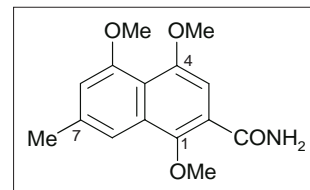
MS (EI, 70 eV); m/z (%): 277 $[\text{M}+1]^+$ (16), 276 $[\text{M}]^+$ (91), 261 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (100), 217 (31), 173 (8), 122 (11), 115 (10).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276.3): Ber. C 65.21 H 5.84
 Gef. C 65.35 H 5.86

Wurde die Verseifung zu früh abgebrochen, wurde das Amid isoliert.

1,4,5-Trimethoxy-7-methyl-2-naphthalincarbonsäureamid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.50 (3H, s, 7- CH_3), 3.91, 3.94, 3.97 (3H, s, 1- OCH_3 , 4- OCH_3 , 5- OCH_3), 6.79 (1H, s, 6-H), 7.32 (1H, s, 3-H), 7.46 (1H, s, 8-H), 8.11 (2H, s, CONH_2).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.1 (7- CH_3), 56.4, 56.4, 62.7 (1- OCH_3 , 4- OCH_3 , 5- OCH_3), 103.9, 110.9, 114.5, 118.8, 131.0, 137.6, 149.3 (C-2, C-3, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 153.7, 157.2, 164.6 (C-1, C-4, C-5), 169.3 (2- CONH_2).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 276 $[\text{M}+1]^+$ (15), 275 $[\text{M}]^+$ (88), 260 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (100), 232 (14), 228 (7), 215 (7), 173 (6), 130 (4), 115 (7).

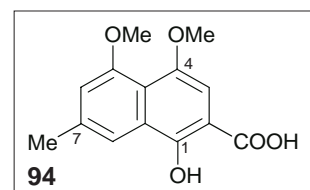
Eine vollständige Charakterisierung wurde nicht angestrebt, da es sich um ein Nebenprodukt handelte.

6.18 1-Hydroxy-4,5-dimethoxy-7-methyl-2-naphthalincarbonsäure (94)

Man gab zu einer Lösung von 40.0 mg (0.145 mmol) **95** in 5 ml abs. CH_2Cl_2 bei -60°C unter Argon 1.5 eq BBr_3 (1 M Lösung; 0.217 mmol; 0.217 ml) und erwärmte die Reaktionsmischung in 90 min auf RT. Um das überschüssige BBr_3 zu zerstören, wurde mehrfach MeOH zugegeben und jeweils das entstehende $\text{B}(\text{OMe})_3$ destillativ entfernt. Man erhielt 36.1 mg (0.138 mmol, 95 %) **94** als farblose Nadeln, die ohne weitere Reinigung analysenrein waren.

Schmp. 156°C (MeOH).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3413 cm^{-1} (s, OH), 2918 (m, CH), 2836 (m, CH), 1644 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1607 (s, $\text{C}=\text{C}$), 1582 (s, $\text{C}=\text{C}$), 1455 (s), 1389 (m), 1285 (m), 1258 (s), 1157 (s), 1109 (s), 1069 (m), 918 (m), 858 (m), 791 (w), 687 (m).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 2.49 (3H, s, 7- CH_3), 3.85 (3H, s, 4- OCH_3), 3.92 (3H, s, 5- OCH_3), 7.01 (1H, s, 6-H), 7.08 (1H, s, 3-H), 7.75 (1H, s, 8-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, Aceton- d_6): δ = 21.9 (7-CH₃), 56.7 (5-OCH₃), 57.2 (4-OCH₃), 104.1 (C-3), 105.7 (C-2), 113.4 (C-6), 115.9 (C-8), 120.9 (C-10), 128.8 (C-9), 137.8 (C-7), 150.5 (C-4), 155.6 (C-1), 157.9 (C-5), 173.1 (2-COOH).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 263 $[\text{M}+1]^+$ (25), 262 $[\text{M}]^+$ (48), 244 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (100), 216 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}]^+$ (18), 188 (44), 173 (61).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (262.3): Ber. C 64.12 H 5.38
 Gef. C 63.81 H 5.59

Tab. 38. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **94**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
7-CH ₃	21.9	7-CH ₃	2.49	6-H	7.01
				8-H	7.75
5-OCH ₃	56.7	5-OCH ₃	3.92		
4-OCH ₃	57.2	4-OCH ₃	3.85		
C-3	104.1	3-H	7.08		
C-2	105.7			3-H	7.08
C-6	113.4	6-H	7.01	7-CH ₃	2.49
				8-H	7.75
C-8	115.9	8-H	7.75	7-CH ₃	2.49
				6-H	7.01
C-10	120.9			6-H	7.01
				3-H	7.08
				8-H	7.75
C-4	150.5			4-OCH ₃	3.85
				3-H	7.08
C-1	155.6			3-H	7.08
				8-H	7.75
C-5	157.9			5-OCH ₃	3.92
				6-H	7.01
2-COOH	173.1			3-H	7.08

6.19 (1*R*,3*S*)-1'-Hydroxy-4',5'-dimethoxy-7'-methylnaphthalin-2'-carbonsäure 2-benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl (**107**)

Man löste 200 mg (762 μmol) **94** in 20 ml abs. CH_2Cl_2 , gab 230 mg (1 eq, 774 μmol) **68**^[310] und 35 μl POCl_3 (0.5 eq, 381 μmol) zu und erhitzte die Lösung 4 h unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt chromatographisch an

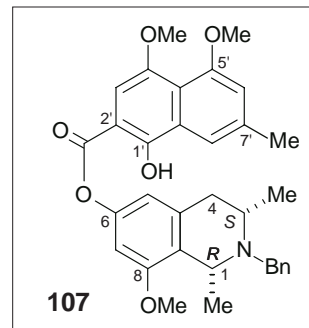
desaktiviertem Kieselgel (CH₂Cl₂ / MeOH 100:5) gereinigt, um 94.9 mg (175 mmol, 23 %) **107** zu erhalten.

Bei Veresterungsversuchen mit DCC und DMAP war die Ausbeute deutlich schlechter.

Schmp. 69 °C (CH₂Cl₂ / PE).

$[\alpha]_D^{25} = +56.5^\circ$ ($c = 1.01$ in CHCl₃)

CD (MeOH): $\Delta\epsilon_{212}$ 2.64, $\Delta\epsilon_{231}$ 0.64, $\Delta\epsilon_{251}$ 1.65, $\Delta\epsilon_{348}$ -0.33, $\Delta\epsilon_{387}$ 0.05.



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3200$ cm⁻¹ (s, OH), 2950 (m, CH), 2810 (w, CH), 1710 (m, C=O), 1660 (s, C=C), 1590 (s, C=C), 1440 (m), 1380 (s), 1330 (s), 1220 (s), 1170 (m), 1140 (s), 1105 (s), 1010 (m), 840 (m), 790 (m).

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 1.23$ (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 3-CH₃), 1.27 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 1-CH₃), 2.49 (3H, s, 7'-CH₃), 2.65 (1H, dd, $J = 15.4, 8.6$ Hz, 4-H), 2.80 (1H, dd, $J = 15.4, 4.4$ Hz, 4-H'), 2.88 (1H, m, 3-H), 3.72 (1H, d, $J = 14.1$ Hz, N-CHH-Ph), 3.78 (3H, s, 8-OCH₃), 3.85 (1H, d, $J = 14.1$ Hz, N-CHH-Ph), 3.89 (3H, s, 4'-OCH₃), 3.93 (3H, s, 5'-OCH₃), 4.21 (1H, m, 1-H), 6.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 7-H), 6.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 5-H), 7.02 (1H, s, 6'-H), 7.22-7.30 (6H, m, Benzyl-H, 3'-H), 7.78 (1H, m, 8'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 22.0$ (7'-CH₃), 22.6, 23.3 (1-CH₃, 3-CH₃), 37.0 (C-4), 53.2, 54.9 (C-1, C-3), 56.2 (8-OCH₃), 57.1 (5'-OCH₃), 57.7 (4'-OCH₃), 60.2 (N-CH₂-Ph), 103.8 (C-7), 104.2 (C-3'), 105.8 (C-2'), 113.6 (C-5), 114.2 (C-6'), 114.2 (C-8'), 120.9 (C-10'), 127.9 (C-9), 128.0 (C-9'), 129.2, 129.3, 130.0 (Benzyl-C), 138.5 (C-7'), 138.7 (C-10), 139.1 (Benzyl-C), 150.7, 150.8, 156.6, 158.0, 158.0 (C-6, C-8, C-1', C-4', C-5'), 170.8 (2'-COO).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 542 [M+1]⁺ (1), 541 [M]⁺ (1), 526 [M-CH₃]⁺ (4), 373 (1), 372 (2), 284 (39), 282 (100), 91 (87).

Massenfeinbestimmung:

C₃₃H₃₅O₆N: Ber. 541.2464; Gef. 541.2466.

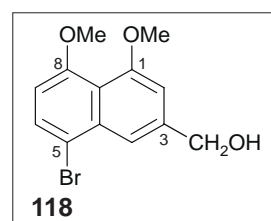
7 Synthese von Ancistroealain A (19) durch Suzuki-Kupplung

7.1 5-Brom-1,8-dimethoxy-3-hydroxymethylnaphthalin (118)

Man löste 1.0 g (3.37 mmol) **117**,^[288-290] 2.0 g (50 mmol) NaOH und 0.25 g Benzyltri-*n*-butylammoniumchlorid in 30 ml CH₂Cl₂ und 25 ml H₂O, gab 1.0 g (2.4 eq, 7.94 mmol) Me₂SO₄ zu und rührte die Reaktionsmischung 5 h. Die Phasen wurden getrennt, die H₂O-Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 80 ml THF aufgenommen und vorsichtig mit 270 mg (2 eq, 6.74 mmol) LiAlH₄ versetzt. Es wurde 5 h bei RT gerührt, mit H₂O und 6 M Salzsäure hydrolysiert, das THF i. Vak. entfernt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Man entwässerte die organische Phase über Natriumsulfat, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und trocknete das Produkt im Ölpumpenvakuum, um 1.0 g (2.83 mmol, 84 %) **118** zu erhalten.

Schmp. 118 °C (CH₂Cl₂ / PE).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3378 cm⁻¹ (s, OH), 3004 (w, CH), 2965 (w, CH), 2922 (w, CH), 2839 (w, CH), 1627 (m, C=C), 1596 (s, C=C), 1579 (s, C=C), 1454 (m), 1375 (s), 1269 (s), 1234 (w), 1171 (m), 1146 (s), 1117 (w), 1084 (s), 1009 (m), 837 (w), 825 (w), 778 (w).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.96, 3.99 (je 3H, s, 1-OCH₃, 8-OCH₃), 4.85 (2H, s, 3-CH₂OH), 6.70 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 6-H bzw. 7-H), 6.97 (1H, d, *J* = 1.2 Hz, 2-H bzw. 4-H), 7.67 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 6-H bzw. 7-H), 7.77 (1H, d, *J* = 1.2 Hz, 2-H bzw. 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.6, 56.6 (1-OCH₃, 8-OCH₃), 65.5 (3-CH₂OH), 105.8, 106.7, 113.7, 117.5, 118.2, 130.7, 134.7, 140.6 (Aromaten-C), 157.1, 157.8 (C-1, C-8).

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 297/299 [M+1]⁺ (15/14), 296/298 [M]⁺ (100/96), 281/283 [M-CH₃]⁺ (2/2), 279/281 [M-OH]⁺ (2/2), 265/267 [M-CH₂OH]⁺ + [M-OCH₃]⁺ (6/7), 251/253 (16/17), 172/174 (12/13), 144 (20), 115 (19).

C ₁₃ H ₁₃ O ₃ Br (297.2): Ber.	C 52.49	H 4.37
Gef.	C 52.52	H 4.56

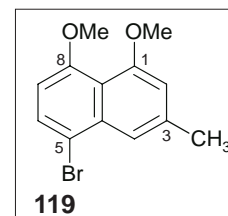
7.2 5-Brom 1,8-dimethoxy-3-methylnaphthalin (119)

1.20 g (4.04 mmol) **118**, 1.60 g (6.09 mmol) PPh₃ und 2.00 mg (6.14 mmol) (CBrCl₂)₂ wurden in 80 ml abs. CH₂Cl₂ unter Argon gelöst und 5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel

wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in 50 ml abs. THF gelöst und mit 1.00 g (26.4 mmol) LiAlH_4 versetzt. Man rührte 1 h bei RT, hydrolysierte mit H_2O und halbkonz. Salzsäure, entfernte das THF i. Vak. und extrahierte den Rückstand mit CH_2Cl_2 . Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE / EE 8:1) erhielt man 0.870 g (3.09 mmol, 76.6 %) **119** als farblose Kristalle.

Schmp. 101 °C (CH_2Cl_2 / PE).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3073 cm^{-1} (w, CH), 2997 (w, CH), 2915 (m, CH), 2839 (w, CH), 1624 (m, C=C), 1595 (s, C=C), 1575 (s, C=C), 1457 (s), 1369 (s), 1319 (m), 1273 (s), 1238 (m), 1200 (w), 1177 (m), 1147 (w), 1115 (s), 1083 (s), 1014 (m), 972 (m), 830 (m), 808 (w), 777 (w).



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.51 (3H, s, 3- CH_3), 3.94, 3.97 (je 3H, s, 1- OCH_3 , 8- OCH_3), 6.64 (1H, d, J = 8.5 Hz, 6-H bzw. 7-H), 6.76 (1H, d, J = 1.2 Hz, 2-H bzw. 4-H), 7.63 (2H, m, 6-H bzw. 7-H, 2-H bzw. 4-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.1 (3- CH_3), 56.4, 56.6 (1- OCH_3 , 8- OCH_3), 105.7, 109.2, 113.1, 117.0, 119.4, 130.4, 134.8, 137.9 (Aromaten-C), 157.1, 157.2 (C-1, C-8).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 281/283 $[\text{M}+1]^+$ (14/13), 280/282 $[\text{M}]^+$ (100/96), 265/267 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (2/2), 249/251 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (3/2), 207/209 (18/19), 186 (55), 158 (77), 128 (54), 115 (14).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}$ (281.1):	Ber.	C 55.54	H 4.66
	Gef.	C 55.03	H 4.63

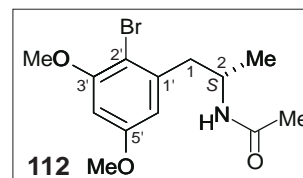
7.3 (2S)-N-Acetyl-1-(2'-brom-3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**112**)

100 mg (456 μmol) **102**^[80] und 74.8 mg (502 μmol) NaOAc wurden unter N_2 in 5 ml CH_2Cl_2 suspendiert und ein Tropfen DMF zugegeben. Man tropfte eine Lösung von 80 mg (502 μmol , 1.1 eq) Br_2 in 5 ml CH_2Cl_2 bei -50 °C innerhalb von 35 min zu und rührte 3 h bei RT. Nach Zugabe von 10 ml H_2O wurden die entstandenen Phasen getrennt, die H_2O -Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die erhaltenen organischen Phasen vereinigt und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit um 87.9 mg (278 μmol , 61 %) **112** zu erhalten.

Schmp. 145 °C (CH_2Cl_2 / PE).

$$[\alpha]_D^{25} = -65.8^\circ (c = 0.17 \text{ in } \text{CHCl}_3)$$

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3315 \text{ cm}^{-1}$ (s, NH), 3005 (w, CH), 2969 (m, CH), 2931 (w, CH), 2839 (w, CH), 1639 (m, C=C), 1589 (s, C=C), 1547 (s, C=C), 1453 (m), 1417 (m), 1341 (m), 1337 (w), 1286 (w), 1203 (m), 1166 (s), 1108 (w), 1071 (w), 1021 (m), 979 (w), 830 (w), 607 (w).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 3- H_3), 1.92 (3H, s, CO-CH_3), 2.90 (1H, dd, $J = 13.6, 5.9$ Hz, 1-H), 3.00 (3H, dd, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 1- H'), 3.79 (3H, s, 5'- OCH_3), 3.85 (3H, s, 3'- OCH_3), 4.32 (1H, m, 2-H), 6.37 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, 4'-H), 6.45 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.7$ (C-3), 23.4 ($\text{CH}_3\text{-COO}$), 42.1 (C-1), 46.6 (C-2), 55.6 (5'- OCH_3), 56.3 (3'- OCH_3), 98.2 (C-4'), 105.5 (C-2'), 107.1 (C-6'), 139.8 (C-1'), 156.7 (C-3'), 159.6 (C-5'), 170.0 ($\text{CH}_3\text{-COO}$).

Tab. 39. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **112**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-3	20.7	3- H_3	1.21	1-H	2.90
				1- H'	3.00
$\text{CH}_3\text{-COO}$	23.4	$\text{CH}_3\text{-COO}$	1.92		
C-1	42.1	1-H	2.90	3- H_3	1.21
				6'-H	6.45
C-2	46.6	2-H	4.32	1-H	2.90
				1- H'	3.00
				3- H_3	1.21
5'- OCH_3	55.6	5'- OCH_3	3.79		
3'- OCH_3	56.3	3'- OCH_3	3.85		
C-4'	98.2	4'-H	6.37	6'-H	6.45
C-2'	105.5			1-H	2.90
				1- H'	3.00
				4'-H	6.37
				6'-H	6.45
C-6'	107.1	6'-H	6.45	1-H	2.90
				1- H'	3.00
				4'-H	6.37
C-1'	139.8			1-H	2.90
				1- H'	3.00

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-3'	156.7			3'-OCH ₃	3.85
				4'-H	6.37
C-5'	159.6			5'-OCH ₃	3.79
				4'-H	6.37
				6'-H	6.45
CH ₃ -COO	170.0			CH ₃ -COO	1.92

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 316/318 [M+1]⁺ (1/1), 315/317 [M]⁺ (2/2), 236 [M-Br]⁺ (20), 194 (3), 177 (7), 135 (3), 86 (34), 44 (100).

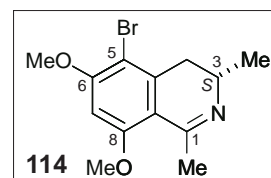
C ₁₃ H ₁₈ O ₃ NBr x ½ CH ₂ Cl ₂ (358.7)	Ber.	C 45.21	H 5.34	N 3.91
	Gef.	C 45.11	H 5.21	N 3.64

7.4 (3S)-5-Brom-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (114)

20 mg (63.3 µmol) **112** wurden in 2 ml Acetonitril gelöst. Man gab 6.3 µl (24.5 µmol) frisch destilliertes POCl₃ zu, erhitze die Reaktionsmischung 45 min unter Rückfluß, stellte mit 6 M NH₃-Lösung basisch, entfernte das Acetonitril i. Vak. und extrahierte den Rückstand mit H₂O und CH₂Cl₂. Die organische Phase wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach PSC an Kieselgel (CH₂Cl₂ / MeOH 100:5) wurden 13.2 mg (44.1 µmol, 70 %) **114** erhalten.

Schmp. 42 °C (CH₂Cl₂ / MeOH).

$[\alpha]_D^{25} = +1.9^\circ$ (*c* = 0.11 in CHCl₃)



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060 cm⁻¹ (w, CH), 2953 (w, CH), 2913 (m, CH), 1651 (m, C=C), 1621 (s, C=C), 1595 (w, C=C), 1478 (s), 1376 (m), 1321 (w), 1269 (s), 1170 (s), 1141 (s), 1011 (w), 855 (w), 781 (w).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, 3-CH₃), 2.37 (1H, dd, *J* = 16.6, 12.3 Hz, 4-H), 2.53 (3H, s, 1-CH₃), 3.03 (1H, dd, *J* = 16.6, 4.8 Hz, 4-H'), 3.43 (1H, m, 3-H), 3.91 (3H, s, 8-OCH₃), 3.96 (3H, s, 6-OCH₃), 6.43 (1H, s, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (3-CH₃), 26.6 (1-CH₃), 34.6 (C-4), 50.5 (C-3), 55.8, 56.4 (6-OCH₃, 8-OCH₃), 94.8 (C-7), 104.3 (C-5), 113.5 (C-9), 141.3 (C-10), 159.0, 159.3 (C-6, C-8), 164.9 (C-1).

Tab. 40. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **114**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
3-CH ₃	21.5	3-CH ₃	1.43	4-H	2.37
				4-H'	3.03
1-CH ₃	26.6	1-CH ₃	2.53		
C-4	34.6	4-H	2.37	3-CH ₃	1.43
		4-H'	3.03		
C-3	50.5	3-H	3.43	3-CH ₃	1.43
				4-H	2.37
				4-H'	3.03
6-OCH ₃ / 8-OCH ₃	55.8 / 56.4	6-OCH ₃	3.43		
		8-OCH ₃	3.91		
C-7	94.8	7-H	6.43		
C-5	104.3			4-H	2.37
				4-H'	3.03
				7-H	6.43
C-9	113.5			4-H	2.37
				1-CH ₃	2.53
				4-H'	3.03
				7-H	6.43
C-10	141.3			4-H	2.37
				4-H'	3.03
C-6 / C-8	159.0 / 159.3			6-OCH ₃	3.43
				8-OCH ₃	3.91
C-1	164.9			1-CH ₃	2.53

MS (EI, 70 eV); *m/z* (%): 296/297/298/299/300 [M]⁺ + [M-H]⁺ (45/100/61/98/14), 282/284 [M-CH₃]⁺ (88/80), 269 (23), 268 (13), 267 (16), 256 (11), 254 (15), 217 [M-HBr]⁺ (7), 203 (28), 188 (12), 103 (9), 102 (9).

C₁₃H₁₆O₂NBr × HCl (334.6): (Hergestellt nach der allgemeinen Vorschrift Kap. 1.4, Seite 95)

Ber.	C 46.66	H 5.12	N 4.19
Gef.	C 46.58	H 5.23	N 3.97

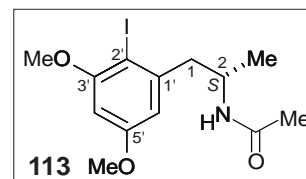
7.5 (2*S*)-*N*-Acetyl-1-(2'-iod-3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**113**)

Man suspendierte 1.00 g (4.21 mmol) **102**^[80] und 3.94 g (12.6 mmol) Ag₂SO₄ unter N₂ in 30 ml EtOH und tropfte bei 0 °C innerhalb von 25 min 1.06 g (4.21 mmol) I₂ gelöst in 10 ml EtOH zu. Die Reaktionsmischung wurde 14 h bei RT gerührt, filtriert und die Mutterlauge i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man löste den Rückstand in 20 ml H₂O und extrahierte dreimal mit je 20 ml CH₂Cl₂. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das

Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der erhaltene Rückstand an desaktiviertem (7.5 % NH₃) Kieselgel (CH₂Cl₂ / MeOH 100:0 bis 95:5) gereinigt, um 1.21 g (3.33 mmol, 79 %) **113** als farbloses Pulver zu erhalten.

Schmp. 123 °C (CH₂Cl₂ / PE).

$[\alpha]_D^{25} = +2.0^\circ$ ($c = 0.10$ in CHCl₃).



IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3321$ cm⁻¹ (m, NH), 2985 (w, CH), 2923 (w, CH), 1632 (s, C=C), 1593 (s, C=C), 1556 (m, C=C), 1461 (m), 1413 (m), 1322 (m), 1200 (s), 1163 (s), 1081 (m), 1008 (w), 828 (w), 826 (w).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22$ (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 3-H₃), 1.91 (3H, s, CO-CH₃), 2.93 (1H, dd, $J = 13.9, 6.3$ Hz, 1-H), 3.03 (3H, dd, $J = 13.9, 7.9$ Hz, 1-H'), 3.79 (3H, s, 5'-OCH₃), 3.84 (3H, s, 3'-OCH₃), 4.32 (1H, m, 2-H), 6.30 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 4'-H), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 6'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.7$ (C-3), 23.4 (CH₃-COO), 46.6 (C-1), 46.9 (C-2), 55.5 (5'-OCH₃), 56.4 (3'-OCH₃), 83.3 (C-2'), 97.3 (C-4'), 107.1 (C-6'), 143.4 (C-1'), 158.8 (C-3'), 160.9 (C-5'), 169.6 (CH₃-COO).

Tab. 41. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **113**

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-3	20.7	3-H ₃	1.22	1-H	2.93
				1-H'	3.03
CH ₃ -COO	23.4	CH ₃ -COO	1.91		
C-1	46.6	1-H	2.93	3-H ₃	1.22
		1-H'	3.03	6'-H	6.48
C-2	46.9	2-H	4.32	3-H ₃	1.22
				1-H	2.93
				1-H'	3.03
5'-OCH ₃	55.5	5'-OCH ₃	3.79		
3'-OCH ₃	56.4	3'-OCH ₃	3.84		
C-2'	83.3			1-H	2.93
				1-H'	3.03
				4'-H	6.30
				6'-H	6.48
C-4'	97.3	4'-H	6.30	6'-H	6.48

¹³ C-Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
C-6'	107.1	6'-H	6.48	1-H	2.93
				1-H'	3.03
				4'-H	6.30
C-1'	143.4			1-H	2.93
				1-H'	3.03
C-3'	158.8			3'-OCH ₃	3.84
				4'-H	6.30
C-5'	160.9			5'-OCH ₃	3.79
				4'-H	6.30
				6'-H	6.48
CH ₃ -COO.	169.6			CH ₃ -COO	1.91

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 364 $[M+1]^+$ (1), 363 $[M]^+$ (4), 304 $[M-CH_3CONH_2]^+$ (8), 236 $[M-I]^+$ (100), 151 (3), 105 (12), 86 (35), 44 (100).

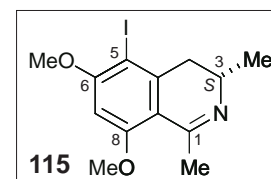
C ₁₃ H ₁₈ O ₃ NI (363.2)	Ber.	C 42.99	H 5.00	N 3.85
	Gef.	C 42.97	H 4.74	N 3.67

7.6 (3S)-5-Iod-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (115)

Man löste 378 mg (1.04 mmol) **113** in 25 ml Acetonitril, gab 150 µl (0.58 mmol) frisch destilliertes POCl₃ zu und erhitze die Reaktionsmischung 45 min unter Rückfluß. Nach Zugabe von 10 proz. NH₃-Lösung wurde das Acetonitril i. Vak. entfernt und der erhaltene Rückstand mit H₂O und CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Chromatographie an desaktiviertem (7.5 % NH₃) Kieselgel (CH₂Cl₂) wurden 158 mg (458 µmol, 44 %) **115** erhalten.

Schmp. 99 °C (CH₂Cl₂).

$[\alpha]_D^{25} = -16.7^\circ$ ($c = 0.047$ in MeOH)



IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3380$ cm⁻¹ (m, NH), 2967 (w, CH), 2925 (m, CH), 1611 (m, C=C), 1573 (s, C=C), 1432 (m), 1324 (m), 1289 (m), 1266 (w), 1219 (s), 1130 (m), 967 (w), 811 (w), 731 (w).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.39$ (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 3-CH₃), 2.25 (1H, dd, $J = 16.3, 13.1$ Hz, 4-H), 2.40 (3H, s, 1-CH₃), 2.92 (1H, dd, $J = 16.3, 4.5$ Hz, 4-H'), 3.27 (1H, m, 3-H), 3.89 (3H, s, 8-OCH₃), 3.93 (3H, s, 6-OCH₃), 6.40 (1H, s, 7-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.0 (3- CH_3), 27.0 (1- CH_3), 40.1 (C-4), 51.8 (C-3), 55.6, 56.4 (6- OCH_3 , 8- OCH_3), 81.5 (C-5), 94.3 (C-7), 115.4 (C-9), 145.2 (C-10), 159.4, 159.9 (C-6, C-8), 163.0 (C-1).

Tab. 42. HMQC- und HMBC-Korrelationen von **115**

^{13}C -Zuordnung	ppm	HMQC-Korrel.	ppm	HMBC-Korrel.	ppm
3- CH_3	22.0	3- CH_3	1.39	4-H	2.25
				4-H'	2.92
1- CH_3	27.0	1- CH_3	2.40		
C-4	40.1	4-H	2.25	3- CH_3	1.39
		4-H'	2.92		
C-3	51.8	3-H	3.27	3- CH_3	1.39
				4-H	2.25
				4-H'	2.92
6- OCH_3 / 8- OCH_3	55.6 / 56.4	6- OCH_3	3.93		
		8- OCH_3	3.89		
C-5	81.5			4-H	2.25
				4-H'	2.92
				7-H	6.40
C-7	94.3	7-H	6.40		
C-9	115.4			4-H	2.25
				4-H'	2.92
				7-H	6.403
C-10	145.2			4-H	2.25
				4-H'	2.92
C-6 / C-8	159.4 / 159.9			6- OCH_3	3.93
				8- OCH_3	3.89
C-1	163.0			1- CH_3	2.40

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 346 $[\text{M}+1]^+$ (14), 345 $[\text{M}]^+$ (100), 344 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (32), 330 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (58), 315 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}]^+$ (10), 218 $[\text{M}-\text{I}]^+$ (4), 217 $[\text{M}-\text{HI}]^+$ (3), 203 (14), 188 (9), 175 (8), 165 (6), 158 (4), 145 (4), 130 (4), 115 (5), 103 (6), 102 (4), 77 (8).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NI}$ (345.2)	Ber.	C 45.23	H 4.67	N 4.06
	Gef.	C 45.18	H 4.93	N 3.78

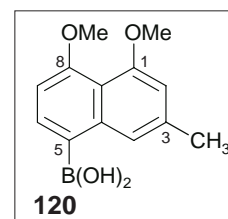
Abbau (durchgeführt von M. Michel unter den in Lit.^[74,75] angegebenen Bedingungen): t_R = 14.4 min; Vergleich: (*R*)-Aminobuttersäure 13.8 min; (*S*)-Aminobuttersäure 14.4 min (Angaben sind die Retentionszeiten der Mosher-Derivate).

7.7 5-Boronsäure-1,8-dimethoxy-3-methylnaphthalin (120)

20 mg (71.1 μmol) **119** wurden in 4 ml abs. THF gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argon mit 53.3 μl (85.4 μmol , 1.2 eq) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung versetzt. Nach 30 min gab man 15.3 mg (148 μmol , 4.1 eq) $\text{B}(\text{OMe})_3$ zu, ließ in 2 h auf RT erwärmen, stoppte die Reaktion mit 5 ml gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung und extrahierte mit Et_2O . Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit PE überschichtet. Dabei fielen 16.1 mg (65.4 μmol , 92 %) **120** spontan als farbloses Pulver aus.

Schmp. $103\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2 / PE).

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3478\text{ cm}^{-1}$ (s, OH), 1634 (s, C=C), 1588 (s, C=C), 1428 (w), 1354 (m), 1334 (m), 1308 (w), 1272 (m), 1234 (w), 1195 (w), 1139 (w), 1090 (m), 1015 (w), 971 (w), 823 (m), 800 (m), 785 (w).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.51$ (3H, s, 3- CH_3), 4.00, 4.07 (je 3H, s, 1- OCH_3 , 8- OCH_3), 6.78 (1H, s, 2-H), 6.93 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 7-H), 8.59 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 6-H), 8.76 (1H, s, 4-H).

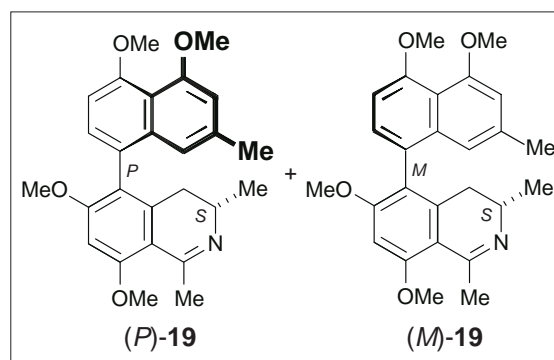
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.3$ (3- CH_3), 56.1, 56.6 (1- OCH_3 , 8- OCH_3), 108.6, 115.8, 119.9, 120.5, 133.7, 137.1, 139.4, 142.0 (Aromaten-C), 157.4, 161.3, (C-1, C-8).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 686 $[\text{M}+2]^+$ (9), 685 $[\text{M}+1]^+$ (36), 684 $[\text{M}]^+$ (100), 683 $[\text{M}-1]^+$ (60), 682 $[\text{M}-2]^+$ (15), 655 $[\text{M}+1-\text{CH}_2\text{O}]^+$ (2), 654 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}]^+$ (7), 653 $[\text{M}-1-\text{CH}_2\text{O}]^+$ (4), 342 (19), 341 (11), 228 (18), 202 (24), 141 (7), 128 (7), 115 (4).

Eine CHN-Analyse dieser Zwischenstufe konnte aufgrund ihrer Instabilität nicht erhalten werden.

7.8 Suzuki-Kupplungen

Für die in Tab. 4 (Kapitel 7.3; Seite 67) beschriebenen Versuche wurden drei verschiedene Methoden verwendet, für die im folgenden neben einer allgemeinen Arbeitsvorschrift je ein Beispiel exemplarisch beschrieben ist:



Methode A: Umsetzungen mit Pd(PPh₃)₄:

Der Isochinolin-Bausteine und das Pd(PPh₃)₄ wurden im Ölpumpenvakuum getrocknet und die Boronsäure, die Base und das entgaste Lösungsmittel zugegeben. Man erhitze die Reaktionmischung zum Rückfluß, bis die Reaktion beendet war (DC-Kontrolle). Nach präparativer Schichtchromatographie wurden die Ausbeute und das Verhältnis der Diastereomeren bestimmt. Im folgenden ist exemplarisch eine Umsetzung angegeben:

Man trocknete 6.3 mg (18.4 µmol) **115** und 2.16 mg (0.1 eq, 1.84 µmol) Pd(PPh₃)₄ 30 min im Ölpumpenvakuum bei 40 °C, gab 6.8 mg (1.5 eq, 2.76 µmol) **120**, 2 ml Toluol (entgast) und 1 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung (entgast) zu und refluxierte die Lösung 10 h. Nach PSC an Kieselgel (CH₂Cl₂ / MeOH 90:10) wurden 3.9 mg (9.20 µmol, 50 %) **19** erhalten.

HPLC-Analytik: Chiracel OD-H; 0.5 ml/min; 230 nm; *n*-Hexan / *i*-Propanol (je 0.1% TFA); Gradient: 0 min 10% *i*-Propanol; 10 min 10% *i*-Propanol; 30 min 50% *i*-Propanol: (*M*)-**19** *t*_R = 29.4 min (45.4 Flächen-%) ; (*P*)-**19** *t*_R = 31.3 min (54.6 Flächen-%). Die Zuordnung der Atropisomere gelang mit Hilfe der HPLC-CD-Kopplung und Coelutionsexperimenten mit den authentischen Naturstoffen.

Methode B: In-situ-Generierung des Katalysator-Systemes

Man rührte eine Lösung der Palladium-Verbindung und des Ligands im angegebenen Lösungsmittel (entgast) 10 min bei RT, gab die Boronsäure, die Base und den Isochinolinbaustein zu und erhitze die Reaktionmischung zum Rückfluß, bis die Reaktion beendet war (DC-Kontrolle). Nach präparativer Schichtchromatographie wurden die Ausbeute und das Verhältnis der Diastereomeren bestimmt. Im folgenden ist exemplarisch eine Umsetzung angegeben:

3.0 mg (4.9 µmol, 0.3 eq) (*R*)-**122** und 1.5 mg (1.6 µmol, 0.1 eq) Pd₂(dba)₃ wurden in 2 ml entgastem abs. Toluol gelöst und die Reaktionsmischung 10 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 6.0 mg (24.4 µmol, 1.5 eq) **120**, 5.6 mg (16.3 µmol, 1 eq) **115** und 1 ml gesättigter, entgaster NaHCO₃-Lsg. wurde die Mischung 9 h zum Rückfluß erhitzt. Nach PSC an Kieselgel (CH₂Cl₂ / MeOH 90:10) wurden 3.1 mg (7.4 µmol, 45 %) **19** erhalten.

HPLC-Analytik (vgl. oben): (*M*)-**19**: 61.0 Flächen-%, (*P*)-**19**: 39.0 Flächen-%.

Methode C: Kupplung nach vorhergehender Generierung des Katalysators:

Der Katalysator wurde ausgehend von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und dem Liganden generiert und mittels Säulenfiltration gereinigt. Nach Zugabe des Isochinolin-Bausteines, der Base, der Boronsäure und des entgasten Lösungsmittels wurde die Reaktionsmischung zum Rückfluß erhitzt, bis die Reaktion beendet war (DC-Kontrolle). Im folgenden ist exemplarisch eine Umsetzung angegeben:

Man löste 5.0 mg (3.1 μmol , 0.1 eq) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ in 2 ml entgastem, abs. Toluol, gab 5.4 mg (R_c, S_p)-**121** zu und rührte die Lösung 1.5 h bei RT (Farbumschlag von rot nach orange-gelb). Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel filtriert, indem zunächst Verunreinigungen mit Toluol und dann der Komplex mit THF eluiert wurden. Nach Entfernen des Lösungsmittels gab man eine Lösung von 7.6 mg (22.2 μmol , 1 eq) **115** und 8.2 mg (1.5 eq, 33.3 μmol) **120** in 2 ml Toluol (entgast) und 1 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung (entgast) zu und erhitzte die Reaktionslösung 10 h unter Rückfluß. Nach PSC an Kieselgel (CH_2Cl_2 / MeOH 90:10) wurden 3.9 mg (9.28 μmol , 42 %) **19** erhalten.

HPLC-Analytik (vgl. oben): (*M*)-**19**: 75.4 Flächen-%, (*P*)-**19**: 24.6 Flächen-%.

Präoperative Trennung der Atropisomere:

Präoperative HPLC: Chiracel OD (Semipräp; 250 x 10 mm; 10 μm); 3.0 ml/min; 254 nm; *n*-Hexan / *i*-Propanol (je 0.1 % TFA); Gradient: 0 min 10% *i*-Propanol; 10 min 10% *i*-Propanol; 30 min 50% *i*-Propanol: (*M*)-**19** t_R = 33.5 min; (*P*)-**19** t_R = 36.5 min.

Ancistroealain A [(P)-19]

Schmp. 93 °C (MeOH); Lit.:^[1] 94-96 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{25} = -22.9^\circ$ ($c = 0.025$ in EtOH); Lit.:^[1] $[\alpha]_D^{25} = -34.3^\circ$ ($c = 0.55$ in EtOH).

Die spektroskopischen Daten (^1H -NMR, EI-MS, CD) entsprachen denen des authentischen Naturstoffes.

Ancistrotanzanin B [(M)-19]

Schmp. 92 °C (EtOH); Lit.:^[311] keine Angabe.

$[\alpha]_D^{25} = +242.8^\circ$ ($c = 0.016$ in EtOH); Lit.:^[311] keine Angabe.

Die spektroskopischen Daten (^1H -NMR, EI-MS, CD) entsprachen denen aus der Literatur.^[311]

8 Beiträge zur Synthese von Ancistrobertsonin A (129)

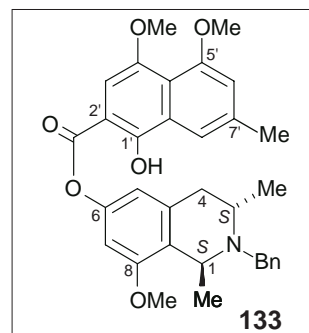
8.1 (1*S*,3*S*)-1'-Hydroxy-4',5'-dimethoxy-7'-methyl-naphthalin-2'-carbonsäure 2-benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl (133)

Man löste 37.6 mg (143 μmol) **94** in 20 ml abs. Toluol, gab 54.2 mg (1 eq, 143 μmol) **124**^[312] (als HBr-Salz) und 6.5 μl POCl₃ (0.5 eq, 71.7 μmol) zu und erhitzte die Lösung 3 h unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, das Lösungsmittel der organischen Phase i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt chromatographisch an desaktiviertem Kieselgel (CH₂Cl₂ / MeOH 100:5) gereinigt, um 67.6 mg (125 μmol , 87%) **133** zu erhalten.

Bei Veresterungsversuchen mit DCC und DMAP war die Ausbeute deutlich schlechter.

Schmp. 84 °C (CH₂Cl₂ / PE).

$[\alpha]_D^{25} = -119.9^\circ$ ($c = 0.03$ in CHCl₃)



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422\text{ cm}^{-1}$ (s, OH), 2963 (s, CH), 2931 (m, CH), 2837 (w, CH), 1671 (m, C=O), 1607 (s, C=C), 1458 (m), 1388 (m), 1340 (m), 1224 (m), 1177 (m), 1147 (s), 1107 (m), 1018 (m), 837 (w), 792 (m).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 3-CH₃), 1.37 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 1-CH₃), 2.54 (3H, s, 7'-CH₃), 2.67 (2H, m, 4-H; 4-H'), 3.34 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, N-CHH-Ph), 3.57 (1H, m, 3-H), 3.76 (3H, s, 8-OCH₃), 3.80 (1H, dd, $J = 14.3$ Hz, N-CHH-Ph), 3.97 (3H, s, 4'-OCH₃), 4.00 (3H, s, 5'-OCH₃), 3.99 (1H, m, 1-H), 6.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, 7-H), 6.64 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 5-H), 6.94 (1H, s, 6'-H), 7.22 (1H, s, 3'-H), 7.28-7.41 (5H, m, Benzyl-H), 7.88 (1H, m, 8'-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH-d₄): $\delta = 19.5$, 19.7 (1-CH₃, 3-CH₃), 21.9 (7'-CH₃), 32.1 (C-4), 45.6 (C-3), 49.7 (N-CH₂-Ph), 51.5 (C-1), 55.1 (8-OCH₃), 56.6 (5'-OCH₃), 57.1 (4'-OCH₃), 102.4 (C-7), 104.5 (C-3'), 106.5 (C-2'), 113.0 (C-5), 113.5 (C-6'), 115.9 (C-8'), 120.0 (C-10'), 126.1 (C-9), 128.4 (C-9'), 126.4, 128.1, 128.3 (Benzyl-C), 137.0 (C-7'), 137.1 (C-10),

141.1 (Benzyl-C), 148.7, 149.5, 155.7, 156.6, 158.1 (C-6, C-8, C-1', C-4', C-5'), 169.8 (2'-COO).

MS (EI, 70 eV); m/z (%): 542 $[M+1]^+$ (0.4), 541 $[M]^+$ (1), 526 $[M-CH_3]^+$ (5), 296 (1), 283 (19), 282 (100), 244 (4), 91 (52).

C ₃₃ H ₃₅ O ₆ N (541.6)	Ber.	C 73.18	H 6.51	N 2.59
	Gef.	C 73.41	H 6.47	N 2.66

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- ¹ G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465-1470.
- ² G. Bringmann, A. Hamm, J. Kraus, M. Ochse, A. Noureldeen, D.N. Jumbam, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1983-1987.
- ³ H. Rischer, A. Hamm, G. Bringmann, *Phytochemistry* **2002**, *59*, 603-609.
- ⁴ A. Dieter, A. Hamm, M. Goodfellow, W.E.G. Müller, R. Brun, H.P. Fiedler, W. Beil, G. Bringmann, *J. Antibiot.*, eingereicht.
- ⁵ G. Bringmann, A. Hamm, A. Dieter, M. Goodfellow, H.P. Fiedler, *Angew. Chem.; Angew. Chem. Int. Ed.*, in Vorbereitung.
- ⁶ G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut. *Org. Lett.*, in Vorbereitung.
- ⁷ G. Bringmann, A. Hamm, A. Noureldeen, S. Duri, D.N. Jumbam, R. Brun, *Phytochemistry*, in Vorbereitung.
- ⁸ W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, *Römpp-Lexikon Naturstoffe*, 10. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1997**.
- ⁹ P. Nuhn, *Naturstoffchemie, Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, 3. Aufl., Hirzel Verlag Stuttgart, Leipzig, **1997**.
- ¹⁰ H.E. Radunz, *Pharm. Unserer Zeit* **1988**, *17*, 161-176.
- ¹¹ G. Samuelsson, *Acta Pharm. Nord.* **1989**, *1*, 111-116 (*Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 167365).
- ¹² A.D. Kinghorn, *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 135-148.
- ¹³ M.C. Wani, H.L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggon, A.T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
- ¹⁴ K.C. Nicolaou, C.N.C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230-2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096-2152.
- ¹⁵ K.C. Nicolaou, W.M. Dai, R.K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 38-69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15-44.
- ¹⁶ M. Jacobson, *Focus on the phytochemical pesticides. The Neem tree.*, Bd. 1, CRC Press, Boca Raton, Florida, **1989**.
- ¹⁷ M.H. Zenk, M. Tabata, *Nat. Med.* **1996**, *50*, 86-102.
- ¹⁸ D.J. Newman, G.M. Cragg, K.M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.
- ¹⁹ R.B. Silverman, *Medizinische Chemie*, VCH, Weinheim, New York, **1995**.

- ²⁰ H. Alsfasser, U. Zündorf, *Die Natur stand Pate: Das Jahrhundert-Pharmakon*. in *Bayer Report - Zeitschrift für die Aktionäre der Bayer AG*. Ausgabe 70, **1997**, S. 16-19.
- ²¹ E. Teuscher, *Biogene Arzneimittel*, 5. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1997**.
- ²² P.A. Cox, *The ethnobotanical approach to drug discovery: strengths and limitations*, in *Ethnobotany and the search for new drugs*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore (Ciba Foundation Symposium 185), **1994**, S. 25-51.
- ²³ P.A. Cox, M.J. Balick, *Neue Medikamente durch ethnobotanische Forschung*, in *Pharmaforschung*, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg, **1995**, S. 20-26.
- ²⁴ A.L. Demain, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, 52, 455-463.
- ²⁵ V.S. Malik, *Biotechnol.* **1986**, 4, 39-68.
- ²⁶ K.C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2120-2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2014-2045.
- ²⁷ M. Cheek, *Kew. Bulletin* **2000**, 55, 871-882.
- ²⁸ R.E. Gereau, *Novon* **1997**, 7, 242-245.
- ²⁹ S. Porembski in *The Families and Genera of Vascular Plants*, Bd. 2 (Hrsg.: K. Kubitzki), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, **1993**.
- ³⁰ R. Schmidt, *Bot. Jb.* **1964**, 83, 1-56.
- ³¹ K.M. Cameron, M.W. Chase, S.M. Swensen, *Am. J. Bot.* **1995**, 82, 117-118.
- ³² H. Gottwald, N. Parameswaran, *Bot. Jb.* **1968**, 88, 49-69.
- ³³ H. Meimberg, A. Wistuba, P. Dittrich, G. Heubl, *Plant Biol.* **2001**, 3, 164-175.
- ³⁴ H. Meimberg, P. Dittrich, G. Bringmann, J. Schlauer, G. Heubl, *Plant Biol.* **2000**, 2, 218-228.
- ³⁵ G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer, *Chimia* **1998**, 52, 18-28.
- ³⁶ G. Bringmann, F. Pokorny in *The Alkaloids*, Bd. 46 (Hrsg.: G.A. Cordell), Academic Press, New York, **1995**; S. 127-271.
- ³⁷ B. Dinda, A.K. Hajra, G. Chel, *J. Indian Chem. Soc.* **1997**, 74, 974-979.
- ³⁸ H.M.A. Al-Hazimi, S. Saleha, S.N. Haque, *J. Saudi Chem. Soc.* **2001**, 5, 93-124 (*Chem. Abstr.* **2001**, 135, 285718).
- ³⁹ T.R. Govindachari, P.C. Parthasarathy, *Heterocycles* **1977**, 7, 661-684.
- ⁴⁰ T.R. Govindachari, P.C. Parthasarathy, *Indian J. Chem.* **1970**, 8, 567-569.

- ⁴¹ G. Bringmann, C. Günther, W. Saeb, J. Mies, A. Wickramasinghe, V. Mudogo, R. Brun, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1333-1337.
- ⁴² G. Bringmann, K. Messer, R. Brun, V. Mudogo, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1096-1101.
- ⁴³ G. Bringmann, M. Wenzel, M. Rübenacker, M. Schäffer, M. Rückert, L. Aké Assi, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1151-1155.
- ⁴⁴ N.H. Anh, A. Porzel, H. Ripperger, G. Bringmann, M. Schäffer, R. God, T.V. Sung, G. Adam, *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1287-1291.
- ⁴⁵ G. Bringmann, F. Teltschik, M. Michel, S. Busemann, M. Rückert, R. Haller, S. Bär, A. Robertson, R. Kaminsky, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 321-332.
- ⁴⁶ Abweichend von den IUPAC-Nomenklaturregeln sind in dieser Arbeit aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit die Naphthalin-Systeme der Naphthylisochinoline immer so beziffert, daß ein 2'-Methyl-4',5'-dioxy-Substitutionsmuster resultiert.
- ⁴⁷ J. Bruneton, A. Bouquet, A. Fournet, A. Cavé, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 817-818.
- ⁴⁸ G. Bringmann, M. Rübenacker, P. Vogt, H. Busse, L. Aké Assi, K. Peters, H.G. von Schnering, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1691-1696.
- ⁴⁹ K.P. Manfredi, J.W. Blunt, J.H. Cardellina II, J.B. McMahon, L.L. Pannell, G.M. Cragg, M.R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402-3405.
- ⁵⁰ M.R. Boyd, Y.F. Hallock, J.H. Cardellina II, K.P. Manfredi, J.W. Blunt, J.B. McMahon, R.W. Buckheit, G. Bringmann, M. Schäffer, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740-1745.
- ⁵¹ G. Bringmann in *The Alkaloids*, Bd. 29, (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1986**, 141-184.
- ⁵² G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Grüne, J. Schlauer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1523-1525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1464-1466.
- ⁵³ G. Bringmann, D. Feineis, *J. Exp. Bot.* **2001**, *52*, 2015-2022.
- ⁵⁴ G. Bringmann in *Chemistry, Biological and Pharmacological Properties of African Medicinal Plants* (Hrsg.: K. Hostettmann, F. Chinyanganya, M. Maillard, J.-L. Wolfender), University of Zimbabwe Publications, Harare, Zimbabwe, **1996**, S. 1-19.
- ⁵⁵ G. Bringmann, J. Schlauer, M. Rückert, B. Wiesen, K. Ehrenfeld, P. Proksch, F.C. Czygan, *Plant Biol.* **1999**, *1*, 581-584.
- ⁵⁶ G. Bringmann, J. Holenz, L. Aké Assi, K. Hostettmann, *Planta Med.* **1998**, *64*, 485-486.
- ⁵⁷ G. Bringmann in *African Genetic Resources for the Development of Pharmaceuticals and Agrochemicals* (Hrsg.: B.M. Abegaz, J.D. Connolly, M.H.H. Nkunya), University of Dar es Salaam Publications, Dar es Salaam, Tanzania, **1998**, S. 9-32.

- ⁵⁸ G. Bringmann, J. Holenz, W. Saeb, L. Aké Assi, K. Hostettmann, *Pharm. Pharmacol. Lett.* **1999**, *9*, 24-25.
- ⁵⁹ G. Bringmann, J. Holenz, B. Wiesen, B.W. Nugroho, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 342-347.
- ⁶⁰ G. François, G. Timperman, J. Holenz, L. Aké Assi, T. Geuder, L. Maes, J. Dubois, M. Hanocq, G. Bringmann, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, *90*, 115-123.
- ⁶¹ G. François, G. Timperman, R.D. Haller, S. Bär, M.A. Isahakia, S.A. Robertson, C. Zhao, N.J. De Souza, L. Aké Assi, J. Holenz, G. Bringmann, *Int. J. Pharmacogn.* **1997**, *35*, 55-59.
- ⁶² G. François, G. Timperman, L. Aké Assi, W. Eling, J. Holenz, G. Bringmann, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2533-2539.
- ⁶³ G. Bringmann in *Guidelines and issue for the discovery and drug development against Tropical Diseases* (Hrsg.: H. Vial, A. Fairlamb, R. Ridley), World Health Organisation: Geneva, im Druck.
- ⁶⁴ J. Léonard, *Bull. Soc. Bot. Belg.* **1949**, *82*, 27-40.
- ⁶⁵ Prof. Dr. G. Heubl, private Kommunikation, **2000**.
- ⁶⁶ J.P. Foucher, Dissertation, Paris-Süd, **1974**.
- ⁶⁷ J.P. Foucher, J.L. Pousset, A. Cavé, A. Bouquet, R. Paris, *Plant. méd. Phytothér.* **1971**, *16*, 16-24.
- ⁶⁸ J.P. Foucher, J.L. Pousset, A. Cavé, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 1253-1256.
- ⁶⁹ J.P. Foucher, J.L. Pousset, A. Cavé, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2699-2702.
- ⁷⁰ R.J.P. Cannell, *Natural Products Isolation*, Human Press Totowa, New Jersey, **1998**.
- ⁷¹ K.P. Adam, H. Becker, *Analytik biogener Arzneistoffe Pharmazeutische Biologie*, Bd. 4, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **2000**.
- ⁷² E. Stahl, A. Glatz, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1982**, *28*, 1475-1476.
- ⁷³ Besonders charakteristisch für Naphthylisochinoline sind im allgemeinen zwei Dubletts bei etwa 1.5 ppm, die den 1- und 3-Methylgruppen entsprechen, Singulett bei 2.0 bis 2.5 ppm (2'-CH₃) und zwischen 3.5 und 4.0 ppm (-OCH₃) sowie Signale von 5 - 6 aromatischen Protonen.
- ⁷⁴ G. Bringmann, T. Geuder, M. Rübenacker, R. Zagst, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2067-2070.
- ⁷⁵ G. Bringmann, R. God, M. Schäffer, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1393-1403.
- ⁷⁶ H. Schmid, T. M. Meijer, A. Ebnöther, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 595-608.

- ⁷⁷ Identifiziert mit Hilfe der MS-Datenbank: NIST-Mass Spectral Search Database V 1.6, National Institute of Standards and Technologie, US (Version vom 24.6.1998).
- ⁷⁸ R.E. Desjardins, C.J. Canfield, D. Haynes, J. Chulay, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *16*, 710-718.
- ⁷⁹ M.A. Nawar, J. Buddrus, H. Bauer, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1755-1758.
- ⁸⁰ G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J.R. Jansen, L. Kinzinger, T. Ortmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 877-888.
- ⁸¹ J.R. Jansen, Dissertation, Universität Münster, **1988**.
- ⁸² M. Tiecco, *Synthesis* **1988**, *10*, 749-59.
- ⁸³ G. Bringmann, D. Feineis, *Act. Chim. Thérapeut.* **2000**, *26*, 151-172.
- ⁸⁴ W. Pschyrembel, C. Zink, O. Dornblüth, *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, 255 Aufl., de Gruyter, Berlin, **1986**, S. 1014.
- ⁸⁵ WHO, Information Fact Sheet No. 116: Leishmaniasis, Mai **2000**.
- ⁸⁶ G. Bringmann, D. Koppler, B. Wiesen, G. François, A.S. Sankara Narayanan, M R. Almeida, H. Schneider, U. Zimmermann, *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1405-1410.
- ⁸⁷ G. Bringmann, F. Teltschik, M. Schäffer, S. Busemann, R. Haller, S. Bär, S.A. Robertson, M.A. Isahakia, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 31-35.
- ⁸⁸ G. Bringmann, F. Pokorny, M. Stäblein, L. Aké Assi, *Planta Med. (Suppl. Issue 2)* **1991**, *57*, 96-97.
- ⁸⁹ G. Bringmann, R. Zagst, H. Reuscher, L. Aké Assi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4011-4014.
- ⁹⁰ G. Bringmann, C. Schneider, L. Aké Assi, *Planta Med. (Suppl. Issue)* **1993**, *59*, 620-621.
- ⁹¹ Y.F. Hallock, K.P. Manfredi, J.W. Blunt, J.H. Cardellina II, M. Schäffer, K.-P. Gulden, G. Bringmann, A.Y. Lee, J. Clardy, G. François, M.R. Boyd, *J. Org. Chem.* **1994**, *39*, 503-512.
- ⁹² W. Saeb, Dissertation, Universität Würzburg, **2001**.
- ⁹³ J. Faber, Dissertation, Universität Würzburg, voraussichtlich **2004**.
- ⁹⁴ R. Hegnauer, *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Bd. 6, Birkhäuser, Basel, **1973**, S. 130-174.
- ⁹⁵ H.D. Neuwinger, *Afrikanische Arzneipflanzen und Jagdgifte*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1994**.
- ⁹⁶ É. Adjanohoun, L. Aké Assi, *Contribution au Récencement des Plantes Médicinales de Côte d'Ivoire*, Université d'Abidjan, Abidjan, **1979**, S. 263.

- ⁹⁷ L. Aké Assi, S. Guinko, *Plants Used in Traditional Medicine in West Africa*, Editiones Roche, Basel, **1991**, S. 120.
- ⁹⁸ M. Gbeassor, Y. Kossou, K. Amegbo, C. de Souza, K. Koumaglo, A. Denke, *J. Ethnopharmacol.* **1989**, *25*, 115-118.
- ⁹⁹ I.R. Dale, P.J. Greenway, *Kenya Trees and Shrubs*, Buchanan's, Nairobi, **1961**, S. 457.
- ¹⁰⁰ S. Amos, K. Gamaniel, P. Akah, C. Wambebe, *Fitoterapia* **1998**, *69*, 425-429.
- ¹⁰¹ S. Amos, F.K. Okwuasaba, K. Gamaniel, P. Akah, C. Wambebe, *J. Ethnopharmacol.* **1998**, *61*, 209-213.
- ¹⁰² A.M. Balde, E.A. Van Merck, L. Kerstens, P.L. Gigase, A.J. Vlietinck, *Planta Med.* **1989**, *55*, 41-43.
- ¹⁰³ A.M. Balde, E.A. Van Merck, M. Van Haelen, *J. Ethnopharmacol.* **1986**, *18*, 187-192.
- ¹⁰⁴ M.I. Thabrew, P.D.T.M. Joice, W. Rajatissa, *Planta Med.* **1987**, *53*, 239-241.
- ¹⁰⁵ A.M. Balde, M. Claeys, L.A. Pieters, V. Wray, A.J. Vlietinck, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1024-1026.
- ¹⁰⁶ A.M. Balde, L.A. Pieters, H. Kolodziel, D.A. Vanden Berghe, M. Claeys, A.J. Vlietinck, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 4129-4135.
- ¹⁰⁷ S.N. Ganguly, *Fitoterapia* **1994**, *65*, 477.
- ¹⁰⁸ J. Holenz, Dissertation, Universität Würzburg, **1997**.
- ¹⁰⁹ J. Hutchinson, J.M. Dalziel, *Flora of West Tropical Africa* (Hrsg. F. N. Heppner), 2 Aufl., Bd. 2, Crown Agents for Oversea Governments and Administrations, London, **1963**, S. 125.
- ¹¹⁰ C.O Adewunmi, E.A. Sofowora, *Planta Med.* **1980**, *39*, 57-65.
- ¹¹¹ S.R. Jensen, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1761-1765.
- ¹¹² G. Bringmann, M. Ochse, K. Wolf, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, M. Herderich, L. Aké Assi, F.S.K. Tayman, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 271-276.
- ¹¹³ C.M. Ashraf, K.I. Ekpenyoung, M.T.S. Nair, N.B. Akpan, A.K. Kpagh, *J. Chem. Soc. Pakistan* **1990**, *12*, 67-71 (*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 193441c).
- ¹¹⁴ P.A. Onocha, D.A. Okorie, O.J. Connolly, D.S. Roycroft, *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1183-1189.
- ¹¹⁵ A.V. Tkachev, A.Y. Denisov, Y.V. Gatilov, I.Y. Bagryanskaya, S.A. Shevtsov, T.V. Rybalova, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11459-11488.
- ¹¹⁶ A. Marsili, I Morelli, *Phytochemistry* **1970**, *9*, 651-653.
- ¹¹⁷ K. Machida, R. Onodera, K. Furata, M. Kikuchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1295-1300.

- ¹¹⁸ L.J. El-Naggar, J.L. Beal, *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 649-707.
- ¹¹⁹ C.A. Boros, F.R. Stermitz, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1055-1147.
- ¹²⁰ T. Nagy, M. Morval, L.F. Szabo, B. Podanyl, A. Gergely, G. Jerkovich, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 1067-1072.
- ¹²¹ A. Konowal, G. Snatzke, P.W. Thies, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 253-258.
- ¹²² G.A. Gross, O. Sticher, C. Anklin, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 156-162.
- ¹²³ L.F. Tietze, U. Niemeyer, P. Marx, K.H. Glüsenkamp, L. Schwenen, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 735-739.
- ¹²⁴ J. Kraus, Dissertation, Universität Würzburg, **2001**.
- ¹²⁵ G. Bringmann, S. Busemann in *Natural Product Analysis* (Hrsg.: P. Schreier, M. Herderich, H.U. Humpf, W. Schwab), Vieweg, Wiesbaden, **1998**, S. 195-212.
- ¹²⁶ G. Bringmann, J. Kraus, U. Schmitt, C. Puder, A. Zeeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2729-2734.
- ¹²⁷ G. Bringmann, C. Günther, S. Busemann, M. Schäffer, J. D. Olowokudejo, B. Alo, *Phytochemistry* **1998**, *47*, 37-43.
- ¹²⁸ L.F. Tietze, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 840-853; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 828-841.
- ¹²⁹ D. Gross, G. Edner, H.R. Schütte, *Arch. Pharm.* **1971**, *304*, 19-27.
- ¹³⁰ Y.T. Ge, S. Kondo, S. Katsumura, K. Nakatani, S. Isoe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10555-10576.
- ¹³¹ C. Djerassi, T. Nakano, A.N. James, L.H. Zalkow, E.J. Eisenbraun, J.N. Shoolery, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1192-1206.
- ¹³² T. Deyama, T. Ikawa, S. Kitagawa, S. Nishibe, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1785-1789.
- ¹³³ G. Bringmann, M. Ochse, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ¹³⁴ G.W. Dawson, J.A. Pickett, D.W.M. Smiley, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 351-361.
- ¹³⁵ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 5 Aufl., **1995**.
- ¹³⁶ I. Hiroyuki, S. Setsuo, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2347-2350.
- ¹³⁷ T. Morota, H. Sasaki, H. Nishimura, K. Sugama, M. Chin, H. Mitsuhashi, *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 2149-2153.
- ¹³⁸ B.E. Juniper, R.J. Robins, D.M. Joel, *The Carnivorous Plants*, Academic Press, London, **1989**.

- ¹³⁹ C.K. Frazier, *Carniv. Pl. Newslett.* **2000**, 29, 56-61.
- ¹⁴⁰ H.F. Greeney, *J. Trop. Ecol.* **2001**, 17, 241-260.
- ¹⁴¹ J.R. Cannon, V. Lojanapiwatna, C.L. Raston, W. Sinchai, A.H. White, *Aust. J. Chem.* **1980**, 33, 1075-1093.
- ¹⁴² K. Likhitwitayawuid, R. Kaewamatawong, N. Ruangrungsi, J. Krungkrai, *Planta Med.* **1998**, 64, 237-241.
- ¹⁴³ R. Durand, M.H. Zenk, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3009-3012.
- ¹⁴⁴ G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Rückert, J. Schlauer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8445-8448.
- ¹⁴⁵ G. Bringmann, H. Rischer, M. Wohlfarth, J. Schlauer, L. Aké Assi, *Phytochemistry* **2000**, 53, 339-343.
- ¹⁴⁶ H. Rischer, *Carniv. Pl. Newslett.* **1995**, 24, 75-77.
- ¹⁴⁷ Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. H. Rischer.^[148]
- ¹⁴⁸ H. Rischer, Dissertation, Universität Würzburg, **2001**.
- ¹⁴⁹ Bezogen von Fluka, Seelze, Deutschland.
- ¹⁵⁰ J. Yue, Z. Lin, D. Wang, Y. Feng, H. Sun, *Phytochemistry* **1994**, 35, 1023-1025.
- ¹⁵¹ B. Kreher, A. Neszmélyi, K. Polos, H. Wagner, *Planta Med.* **1989**, 55, 112.
- ¹⁵² B. Kreher, A. Neszmélyi, H. Wagner, *Phytochemistry* **1990**, 29, 605-606.
- ¹⁵³ J. Vinkenborg, N. Sampara-Rumantir, O.F. Uffellie, *Pharm. Weekblad* **1969**, 104, 45-49.
- ¹⁵⁴ J. Budzianowski, *Phytochemistry* **1996**, 42, 1145-1147.
- ¹⁵⁵ J. Budzianowski, *Planta Med.* **2000**, 66, 667-669.
- ¹⁵⁶ N. Sampara-Rumantir, *Pharm. Weekblad* **1971**, 106, 653-663.
- ¹⁵⁷ J. Budzianowski, *Phytochemistry* **1995**, 40, 1145-1148.
- ¹⁵⁸ Bezogen von Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Deutschland.
- ¹⁵⁹ A.K.A. Chowdhury, K.C. Sushanta, A.K.A Khan, *Indian J. Med. Res.* **1982**, 76, 99-101.
- ¹⁶⁰ Y. Noda, Y. Kawazoe, A. Hakura, *Biol. Pharm. Bull.* **1997**, 20, 1250-1256.
- ¹⁶¹ N.K. Joshi, F. Sehna, *J. Insect. Physiol.* **1989**, 35, 737-741.
- ¹⁶² I. Kubo, M. Uchida, J.A. Klocke, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, 47, 911-913.
- ¹⁶³ M.A. Villavicencio, B.E. Perez-Escandon, *Folia Entomol. Mex.* **1994**, 90, 17-24 (kein Eintrag in *Chem. Abstr.*).
- ¹⁶⁴ I. Kubo, M. Taniguchi, A. Chapya, K. Tsujimoto, *Planta Med. (Suppl.)* **1980**, 46, 185-187.

- ¹⁶⁵ B.N. Poul, D.S. Mukadam, L.B. Dama, B.V. Jadhav, *Asian J. Chem.* **1999**, *11*, 141-148 (*Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 194180).
- ¹⁶⁶ G.F. Spencer, L.W. Tjarks, R.E. England, E.P. Seest, *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 530-533.
- ¹⁶⁷ U. Lüttge, *Planta* **1965**, *66*, 331-344.
- ¹⁶⁸ C.I. An, E.I. Fukusaki, A. Kobayashi, *Planta* **2001**, *212*, 547-555.
- ¹⁶⁹ P.A. Rea, *Plant Cell Environ.* **1984**, *7*, 363-366.
- ¹⁷⁰ P.A. Rea, F.R. Whatley, *Planta* **1983**, *158*, 312-319.
- ¹⁷¹ G. Bringmann, M. Wenzel, H.P. Bringmann, J. Schlauer, L. Aké Assi, F. Haas, *Carniv. Pl. Newslett.* **2001**, *30*, 15-21.
- ¹⁷² K. Dose, *Biochemie. Eine Einführung*, 4. Aufl., Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, **1994**, S. 165.
- ¹⁷³ H.G. Schlegel, *Allgemeine Mikrobiologie*, 6. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York, **1985**, S. 91.
- ¹⁷⁴ E. Bayer, K.H. Gugel, K. Hägele, H. Hagenmaier, S. Jessipow, W.A. König, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 224-239.
- ¹⁷⁵ H. Auterhoff, J. Knabe, H.D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 12. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, **1991**.
- ¹⁷⁶ G.D. Fate, C.P. Benner, S.H. Grode, T.J. Gilbertson, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11363-11368.
- ¹⁷⁷ Y. Egawa, K. Unino, Y. Tomura, M. Shimazu, K. Kaneko, M. Sakurazawa, S. Awataguchi, T. Okuda, *J. Antibiot.* **1969**, *22*, 12-17.
- ¹⁷⁸ H. Abe, M. Ikeda, T. Takaishi, Y. Ito, T. Okuda, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 735-736.
- ¹⁷⁹ C.J. Pouchert, J. Behnke, *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra*, 1. Aufl., Bd. 2, The Aldrich Company Inc., **1993**, 1086.
- ¹⁸⁰ N. Tsuji, K. Nagashima, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5201-5213.
- ¹⁸¹ N. Tsuji, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1765-1778.
- ¹⁸² N. Tsuji, K. Nagashima, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4233-4247.
- ¹⁸³ N. Tsuji, K. Nagashima, T. Kimura, H. Kyotani, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2999-3005.
- ¹⁸⁴ N. Tsuji, K. Nagashima, *Tetrahedron* **1969** *25*, 3007-3015.
- ¹⁸⁵ N. Tsuji, K. Nagashima, *Tetrahedron* **1969** *25*, 3017-3031.
- ¹⁸⁶ N. Tsuji, K. Nagashima, *Tetrahedron* **1970** *26*, 5719-5729.
- ¹⁸⁷ N. Tsuji, K. Nagashima, *Tetrahedron* **1971** *27*, 1557-1563.

- ¹⁸⁸ G. Lang, Dissertation, Universität Würzburg, voraussichtlich **2003**.
- ¹⁸⁹ N. Yamashita, T. Harada, K. Shin-Ya, H. Seto, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 79-81.
- ¹⁹⁰ S.J. Gould, X.C. Cheng, K.A. Halley, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10066-10068.
- ¹⁹¹ P.J. Seaton, S.J. Gould, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5282-5284.
- ¹⁹² W.C. Liu, W. L. Parker, D.S. Slusarchyk, G.L. Greenwood, S.F. Graham, E. Meyers, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 437-441.
- ¹⁹³ G. Höfle, H. Wolf, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 835-843.
- ¹⁹⁴ G.G.H. Qiao, W. Meutermans, M.W. Wong, M. Träubel, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3852-3861.
- ¹⁹⁵ J.N. Schumacher, C.R. Green, F.W. Best, M.P. Newell, *J. Agric. Food Chem.* **1977**, *25*, 310-320.
- ¹⁹⁶ R.J. Boatman, H.W. Whitlock, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3050-3051.
- ¹⁹⁷ J. Krupa, H. Lessmann, H. Lackner, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 699-700.
- ¹⁹⁸ R. McDaniel, S. Ebert-Khosla, D.A. Hopwood, C. Khosla, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11671-11675.
- ¹⁹⁹ D.W. Cameron, D.J. Deutscher, G.I. Feutrill, P.G. Griffiths, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 2401-2421.
- ²⁰⁰ A.D. Webb, T.M. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2069-2072.
- ²⁰¹ T.M. Harris, C.M. Harris, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2159-2185.
- ²⁰² T.M. Harris, A.D. Webb, C.M. Harris, P.J. Wittek, T. P. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6065-6067.
- ²⁰³ B. Franck, A. Stange, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2106-2216.
- ²⁰⁴ F.C. Charalampous, C. Lyras, *J. Biol. Chem.* **1957**, *228*, 1-13.
- ²⁰⁵ L.A. Muir, E.L. Rickes, P.F. Duquette, G.E. Smith, *J. Anim. Sci.* **1980**, *50*, 547-53.
- ²⁰⁶ G.W. Van Eijk, H.J. Roeymans, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1804-1805.
- ²⁰⁷ J. Frisvad, U. Thrane, *J. Chromatogr. A* **1987**, *404*, 195-214.
- ²⁰⁸ V. Singh, J. Singh, J.P. Sharma, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2176-2177.
- ²⁰⁹ B.E. van Wyk, A. Yenesew, E. Dagne, *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, *23*, 805-808.
- ²¹⁰ M.C.B. van Rheede van Oudtshoorn, *Phytochemistry* **1964**, *3*, 383-390.
- ²¹¹ A.G. Gonzalez, R. Freire, R. Hernandez, J.A. Salazar, E. Suarez, *Chem. Ind.* **1973**, *17*, 851-852.

- ²¹² E. Berhanu, M. Fetene, E. Dagne, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 847-850.
- ²¹³ G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler in *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, Bd. 82 (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G.W. Kirby, R.E. Moore, C. Tamm), Wien, **2001**, S. 1-249.
- ²¹⁴ E. Leistner, M.H. Zenk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, *5*, 210-211.
- ²¹⁵ J.W. Fairbairn, F.J. Muhtadi, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 215-219.
- ²¹⁶ E. Dagne, I. Casser, W. Steglich, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1791-1794.
- ²¹⁷ R. Saleem, S. Faizi, F. Deebe, B.S. Siddiqui, M.H. Qazi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1279-1282.
- ²¹⁸ A. Yenesew, J.A. Ogur, H. Duddeck, *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1442-1444.
- ²¹⁹ R. Thomas, *Chem. Biochem.* **2001**, *2*, 612-627.
- ²²⁰ P.M. Dewick, *Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach*, 2. Aufl., Wiley, Chichester, **2002**, S. 63-67.
- ²²¹ B.A. Rudd, D.A. Hopwood, *J. Gen. Microbiol.* **1979**, *114*, 35-43.
- ²²² F. Malpartida, D.A. Hopwood, *Nature* **1984**, *309*, 462-464.
- ²²³ D.A. Hopwood, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2465-2497.
- ²²⁴ B.S. Moore, J. N. Hopke, *Chem. Biochem.* **2001**, *2*, 35-38.
- ²²⁵ T. Taguchi, Y. Ebizuka, D.A. Hopwood, K. Ichinose, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5253-5256.
- ²²⁶ K. Ichinose, C. Surti, T. Taguchi, F. Malpartida, K.I. Booker-Milburn, G.R. Stephenson, Y. Ebizuka, D.A. Hopwood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 395-400.
- ²²⁷ C. Li, J.-G. Shi, Y.-P. Zhang, C.-Z. Zhang, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 653-656.
- ²²⁸ S.P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303.
- ²²⁹ J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.
- ²³⁰ K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 938-949.
- ²³¹ N. Miyaoura, *Adv. Met.-Org. Chem.* **1998**, 187-243.
- ²³² G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Research* **2001**, *34*, 615-624.
- ²³³ G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 525-558.
- ²³⁴ G. Bringmann, M. Breuning, R. Pfeifer, W.A. Schenk, K. Kamikawa, M. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 31-47.

- ²³⁵ G. Bringmann, J.R. Jansen, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2537-2540.
- ²³⁶ M.A. Rizzacasa, *Studies in Natural Products Chemistry* **1998**, 20, 407-455.
- ²³⁷ M.A. Rizzacasa, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 301-302.
- ²³⁸ M.A. Rizzacasa, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 841-844.
- ²³⁹ G. Bringmann, R. Götz, P.A. Keller, R. Walter, P. Henschel, M. Schäffer, M. Stäblein, T. Kelly, M.R. Boyd, *Heterocycles* **1994**, 39, 503-508.
- ²⁴⁰ G. Bringmann, R. Götz, S. Harmsen, J. Holenz, R. Walter, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 2045-2058.
- ²⁴¹ P.D. Hobbs, V. Upender, M.I. Dawson, *Synlett* **1997**, 965-967.
- ²⁴² G. Bringmann, C. Günther, *Synlett* **1999**, 216-218.
- ²⁴³ G. Bringmann, C. Günther, E.-M. Peters, K. Peters, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1253-1259.
- ²⁴⁴ C.J. Bungard, J.C. Morris, *Org. Lett.* **2002**, 4, 631-633.
- ²⁴⁵ T.R. Hoye, M. Chen, L. Mi, O.P. Priest, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8747-8750.
- ²⁴⁶ V. Upender, D.J. Pollart, J. Liu, P.D. Hobbs, C. Olsen, W. Chao, B. Bowden, J.L. Crase, D.W. Thomas, A. Pandey, J.A. Lawson, M.I. Dawson, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1371-1384.
- ²⁴⁷ T.R. Hoye, M. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3097-3098.
- ²⁴⁸ M.A. Rizzacasa, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 894-896.
- ²⁴⁹ M.A. Rizzacasa, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2773-2781.
- ²⁵⁰ P. Chau, I.R. Czuba, M.A. Rizzacasa, G. Bringmann, K.-P. Gulden, M. Schäffer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7101-7105.
- ²⁵¹ M.A. Rizzacasa, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 845-854.
- ²⁵² T. Watanabe, M. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 871-872.
- ²⁵³ G. Bringmann, J.R. Jansen, H.P. Rink, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 917-919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 913-915.
- ²⁵⁴ G. Bringmann, J.R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker, K. Peters, H.G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 643-646.
- ²⁵⁵ G. Bringmann, M. Ochse, *Synlett* **1998**, 1294-1296.
- ²⁵⁶ G. Bringmann, W. Saeb, M. Rübenacker, *Tetrahedron* **1999**, 55, 423-432.
- ²⁵⁷ G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2069-2077.
- ²⁵⁸ G. Bringmann, J.R. Jansen, *Synthesis* **1991**, 825-827.

- ²⁵⁹ G. Bringmann, J.R. Jansen, *Heterocycles* **1989**, 28, 137-142.
- ²⁶⁰ G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke, M.R. Boyd, R.J. Gulakowski, G. François, *Tetrahedron* **1998**, 54, 497-512.
- ²⁶¹ G. Bringmann, H. Reuscher, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5249-5252.
- ²⁶² H. Reuscher, Dissertation, Universität Würzburg, **1991**.
- ²⁶³ R. Weirich, Dissertation, Universität Würzburg, **1993**.
- ²⁶⁴ G. Bringmann, T. Hartung, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 313-316.
- ²⁶⁵ G. Bringmann, M. Breuning, H. Endress, D. Vitt, K. Peters, E.-M. Peters, *Tetrahedron* **1998**, 54, 10677-10690.
- ²⁶⁶ K. Meyer, *Liebigs Ann.Chem.* **1870**, 156, 273-280.
- ²⁶⁷ V. Merz, *Zeitschrift für Chemie* **1868**, 33-36.
- ²⁶⁸ H.T. Bucherer, R. Wahl, *J. Prakt. Chem.* **1921**, 103, 129-162.
- ²⁶⁹ J.C. Overeem, G.J.M. Van der Kerk, *Recueil* **1964**, 83, 1005-1022.
- ²⁷⁰ J.R. Bethell, P. Maitland, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3751-3758.
- ²⁷¹ C.W. Dudley, T.N. Hucherby, C. Oldhorn, *J. Chem. Soc.* **1970**, 2605-2606.
- ²⁷² A. Fkyerat, G.M. Dubin, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1418-1422.
- ²⁷³ J. Bagli, P. L'Ecuyer, *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 1037-1048.
- ²⁷⁴ T. Esser, F. Farkas, S. Mangholz, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3709-3720.
- ²⁷⁵ B.S. Goud, G.R. Desiraju, *J. Chem. Research* **1995**, 244-245.
- ²⁷⁶ J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron* **1984**, 40, 3455-3464.
- ²⁷⁷ C.P. Casey, C. R. Jones, H. Tukada, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2089-2092.
- ²⁷⁸ M. Yoshida, K. Masao, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1313-1317.
- ²⁷⁹ R. Pfeifer, Dissertation, Universität Würzburg, voraussichtlich **2002**.
- ²⁸⁰ C. Günther, Dissertation, Universität Würzburg, **1999**.
- ²⁸¹ P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 145-157.
- ²⁸² A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147-168.
- ²⁸³ G. Bringmann, R. Götz, P.A. Keller, R. Walter, M.R. Boyd, F. Lang, A. Garcia, J.J. Walsh, I. Tellitu, K.V. Bhaskar, T.R. Kelly, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1090-1097.
- ²⁸⁴ P.D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D.J. Pollart, D.W. Thomas, M.I. Dawson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 923-924.
- ²⁸⁵ T.R. Hoye, M. Chen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7940-7942.

- ²⁸⁶ T.R. Hoye, M. Chen, B. Hoang, L. Mi, O.P. Priest, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7148-7201.
- ²⁸⁷ B.H. Lipshutz, J.M. Keith, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3743-3746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530-3533.
- ²⁸⁸ K.D. Warzecha, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1988**.
- ²⁸⁹ J.R. Jansen, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1983**.
- ²⁹⁰ H.P. Rink, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1986**.
- ²⁹¹ J. Yin, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052.
- ²⁹² A.N. Cammidge, K.V.L. Crépy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 1723-1724.
- ²⁹³ K.C. Nicolaou, H.Li, C.N.C. Boddy, J.M. Ramanjulu, T.Y. Yue, S. Natarajan, X.J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584-2601.
- ²⁹⁴ A.S. Castanet, F. Colobert, P.E. Broutin, M. Obringer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659-665.
- ²⁹⁵ S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L.R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1-78; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1-79.
- ²⁹⁶ Bei (+)-Eu(hfc)₃ handelt es sich um einen chiralen Tris-[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphato]-europium(III)-Komplex.
- ²⁹⁷ M. Bednarski, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7060-7067.
- ²⁹⁸ S. Neumann, Dissertation, Universität Würzburg, voraussichtlich **2003**.
- ²⁹⁹ U. Möhler, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1998**.
- ³⁰⁰ K.L. McPhail, D.E.A. Rivett, D.E. Lack, M.T. Davies-Coleman, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9391-9396.
- ³⁰¹ C. Almansa, L.A. Gómez, F.L. Cavalcanti, R. Rodriguez, E. Carceller, J. Bartrolf, J. Garcia-Rafanell, J. Forn, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2121-2133.
- ³⁰² J. Flügge, *Grundlagen der Polarimetrie*, Zeiss Verlag, Oberkochen/Württ., **1965**, S. 62 u. S. 88.
- ³⁰³ Y.L. Lin, Y.L. Chen, Y.H. Kuo, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 3132-3135.
- ³⁰⁴ D.D. Sawaikar, E.D. Pandhare, *Indian J. Chem. Sect. B* **1992**, *31*, 639-640.
- ³⁰⁵ W.E. Hillis, Y. Yazaki, *Phytochemistry* **1973**, *12*, 2963-2977.
- ³⁰⁶ *Aldrich Hauptkatalog 2000-2001*, Aldrich, Deisenhofen, **2000**, S. 967.
- ³⁰⁷ Die Zählweise der Atome wurde aus der Literatur^[176] übernommen und entspricht nicht den IUPAC-Regeln. Dabei werden alle C- und N-Atome der Kette numeriert und abzweigende Atome mit ‘, ‘, ... markiert.

- ³⁰⁸ R.J. Parry, M.N.T. Chang, J.M. Schwab, B.M. Foxman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1099-1111.
- ³⁰⁹ B. van de Graaf, A.J. Hoefnagel, B.M. Wepster, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 653-657.
- ³¹⁰ Synthetisiert in 14 Stufen ausgehend von 3,5-Dimethoxybenzoesäure nach Literatur.^[80]
- ³¹¹ G. Bringmann, M. Dreyer, J. Faber, P.W. Dalsgaard, D. Stærk, J. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, M. Reichert, K. Maksimenka, S.B. Christensen, *J. Nat. Prod.*, in Vorbereitung.
- ³¹² Synthetisiert in 11 Stufen ausgehend von 3,5-Dimethoxybenzoesäure nach Literatur.^[80]

DANKSAGUNG

Eine Arbeit, wie die vorliegende, ist nicht ohne die Unterstützung zahlreicher Freunde und Kollegen möglich, denen mein Dank gilt. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit seien einige dieser Helfer besonders erwähnt:

- An erster Stelle möchte ich meiner Frau und meinen Eltern danken, die mich während des gesamten Studiums und der Promotion unterstützt haben.
- Herrn Prof. Dr. G. Bringmann danke ich für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis diese Arbeit anfertigen zu können und für zahllose Anregungen und Korrekturen, vor allem bei den gemeinsamen Publikationen.
- Zum Gelingen dieser Arbeit haben eine große Zahl von Kooperationspartnern beigetragen wie z.B. Dr. V. Mudogo, Prof. Dr. H. P. Fiedler, Dr. A. Dieter, Prof. Dr. R. Brun, Dr. H. Rischer und Dr. J. Kraus.
- Den Laboranten M. Schraudt und J. Mies bin ich zu besonderem Dank verpflichtet, da Sie für mich gearbeitet haben, genau wie den Lehrlingen Valeska Barthel und Beate Stephan, sowie den Praktikanten A. Noureldeen und Dr. P. Guntupalli.
- Der Fond der chemischen Industrie hat Teile dieser Arbeit mit einem Stipendium unterstützt.
- Den Mitarbeitern der Service-Abteilungen möchte ich gleichfalls meinen Dank aussprechen, vor allem F. Dadrich, Dr. K. Grüne, Dr. G. Lange, E. Ruckdeschel.
- Für die gute Gemeinschaft im Labor, manches gemeinsame Feierabendbier und die stetige Hilfsbereitschaft danke ich dem gesamten Arbeitskreis, aber vor allem K. Messer, C. Günther, R. Pfeifer, G. Lang, T. Noll, M. Dreyer und S. Neumann.

LEBENS LAUF:

Persönliche Daten

Name: Andreas Hamm
Geburtsdaten: 22.03.73 in Köln
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet, ein Kind



Schul Ausbildung / Berufsausbildung

07.08.79 - 06.07.83 kath. Grundschule Pulheim
22.08.83 - 08.06.89 Realschule Pulheim
07.08.89 - 04.07.92 Lehre als Chemielaborant bei der Bayer AG
Leverkusen
02.08.90 - 26.06.92 Fachoberschule für Technik in Teilzeitform

Studium

01.09.92 - 23.01.96 Studium des Chemieingenieurwesens mit dem Schwerpunkt Nuklear-
chemie an der Fachhochschule Aachen Abteilung Jülich (7 Semester)
Abschluß: Diplom-Ingenieur (FH)
Auszeichnung als Jahrgangsbester am 29.11.96
14.08.95 - 23.01.96 Diplomarbeit bei der Bayer AG in Wuppertal-Elberfeld:
Lösungskinetik: Automatisierte Bestimmung der Löslichkeit und der
Lösungsgeschwindigkeit im Löslichkeitsbereich von 0,5 mg/l bis 20000
mg/l mit einem UV-Durchflußphotometer bzw. einem HPLC-Gerät
01.04.96 - 11.01.99 Ergänzungsstudiengang Chemie an der Universität-Gesamthochschule
Siegen (6 Semester)
Abschluß: Diplom-Chemiker
Auszeichnung mit dem Studienpreis Chemie am 11.05.99
13.07.98 - 11.01.99 Diplomarbeit im Arbeitskreis PD Dr. H. Uzar:
Selektive Umsetzungen mit Asparaginsäure als „chiral building block“
ab 01.03.99 Promotion im Arbeitskreis Prof. Dr. G. Bringmann, Institut für Organi-
sche Chemie, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg:
Isolierung, Strukturaufklärung und Totalsynthese von Naturstoffen aus
tropischen Heilpflanzen und Bodenorganismen
ab 01.03.03 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Gesellschaft für Anlagen- und
Reaktorsicherheit (GRS) mbH, Garching

Berufserfahrung / Praktika

04.07.92 - 31.08.92 techn. Mitarbeiter im Sektor Gesundheit bei der Bayer AG Leverkusen
11.07.94 – 02.09.94 Werkstudent bei der Bayer AG Leverkusen
21.02.96 – 29.03.96 Werkstudent bei der Bayer AG Leverkusen
26.08.96 – 11.10.96 Werkstudent bei der Bayer AG Leverkusen