

**ISOLIERUNG, TOTALSYNTHESE,
STEREOSTRUKTUR UND -DYNAMIK
NEUARTIGER MONO- UND DIMERER
NAPHTHYLISOCHINOLINE**

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



vorgelegt von
Barbara Amslinger
aus Gunzenhausen

Würzburg 2012

Eingereicht am: _____

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

der Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

des Öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2008 bis August 2012
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Bringmann danke ich
für die umfassende Hilfe und Unterstützung
bei der Durchführung dieser Arbeit
und die exzellenten Arbeitsbedingungen.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits
Gegenstand von Publikationen^[39,41,78,153,162] sowie von Posterpräsentationen und Vorträgen.

FÜR ALEXANDER

"Menschen, die nur das Negative sehen, ziehen das Unglück magisch an.

Glücklich ist, wer in allem Negativen auch das Positive sehen kann."

(Unbekannt)

INHALTSVERZEICHNIS

Allgemeiner Teil	1
1 Einleitung.....	1
2 Synthesemethoden zur Herstellung axialchiraler Biaryle.....	7
3 Synthese und stereochemische Analyse neuartiger <i>N,C</i>-verknüpfter Naphthylisochinoline	12
3.1 Kenntnisstand	12
3.2 Synthese der neuartigen <i>N,C</i> -verknüpften Naphthylisochinoline Ancistrocladinium C (15) und D (16)	16
3.3 Stereochemische Untersuchungen zur atrop-selektiven Synthese <i>N,C</i> -gekuppelter Naphthyldihydroisochinoline	24
3.3.1 Untersuchungen zur Stereostruktur und Stabilität der Acetamide 54a und 54b	24
3.3.2 Darstellung von Ancistrocladinium A (13) in Diastereomeren-reiner Form	28
3.3.3 Beiträge zur atrop-selektiven Synthese der Acetamide 54a und 54b	31
4 Isolierung und Totalsynthese phenolischer Derivate von Ancistrocladinium A (13) sowie strukturell vereinfachter Analoga	37
4.1 Identifizierung und Isolierung von 6,4'- <i>O</i> -Didemethylancistrocladinium A (88) aus <i>Ancistrocladus cochinchinensis</i>	37
4.2 Totalsynthese des phenolischen <i>N,C</i> -verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloids 4'- <i>O</i> -Demethylancistrocladinium A (14) und weiterer Mono- <i>O</i> -demethylierter Analoga	41
4.2.1 Darstellung von 4'- <i>O</i> -Demethylancistrocladinium A (14).....	42
4.2.2 Darstellung weiterer phenolischer Derivate	44

4.2.3	Bioaktivitätsdaten der Verbindungen 14 und 17-19	48
4.3	Totalsynthese dimerer und doppelter Naphthylisochinolinium-Salze	50
4.4	Synthese strukturell vereinfachter Naphthylisochinolinium-Derivate	52
5	Beiträge zur Totalsynthese dimerer C,C-gekuppelter Naphthylisochinoline.....	56
5.1	Synthese von Shuangancistropectorin A (10a) und B (10b).....	56
5.1.1	Retrosynthetische Überlegungen.....	56
5.1.2	Synthese des monomeren Bausteins.....	57
5.2	Darstellung weiterer 3,3'-verknüpfter neuartiger Dimere	60
6	Isolierung und Strukturaufklärung neuartiger Naturstoffe.....	66
6.1	Cyclodysidin A-D (162-165).....	66
6.2	Preussianon (166)	68
7	Zusammenfassung.....	71
8	Summary.....	77
	Experimenteller Teil	83
1	Allgemeine Methoden	83
1.1	Verwendete Apparaturen und Messgeräte.....	83
1.2	Chromatographische Methoden.....	84
1.3	Quantenchemische Rechnungen.....	85
1.4	Chemikalien.....	86

2	Synthese und stereochemische Untersuchung neuartiger <i>N,C</i>-verknüpfter Naphthylisochinoline	87
2.1	Darstellung von Ancistrocladinium C (15)	87
2.2	Synthese von Ancistrocladinium D (16)	96
2.3	Synthese von Atrop-Diastereomer-reinem Material von Ancistrocladinium A (13)	103
2.4	Beiträge zur Totalsynthese der Acetamide 54a und 54b	110
3	Isolierung und Synthese (phenolischer) <i>N,C</i>-gekuppelter Analoga	112
3.1	Isolierung von <i>N,C</i> -verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloiden	112
3.2	Totalsynthese phenolischer Derivate von Ancistrocladinium A (13)	114
3.3	Totalsynthese des ersten dimeren <i>N,C</i> -verknüpften Naphthyldihydroisochinolins	133
3.4	Synthese strukturell vereinfachter <i>N,C</i> -verknüpfter Naphthylisochinolin-Derivate	136
4	Beiträge zur Totalsynthese dimerer <i>C,C</i>-verknüpfter Naphthylisochinoline	166
4.1	Synthese des monomeren 7,1'-verknüpften Naphthylisochinolins 150	166
4.2	Beiträge zur Synthese eines 3,3'-verknüpften neuartigen Dimers.....	180
5	Isolierung und Strukturaufklärung neuartiger Naturstoffe.....	185
5.1	Cyclodysidin A-D (162-165).....	185
5.2	Preussianon (166)	194
	Literatur und Anmerkungen.....	195

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Trotz größter Bestrebungen durch die Welthilfsorganisation und verschiedene Stiftungen^[1] sind Infektionserkrankungen mit jährlich bis zu 15 Millionen Opfern weltweit nach wie vor die Todesursache Nummer eins. Besonders besorgniserregend erscheint die Zahl der Menschen, welche pro Jahr an der Malaria sterben. Diese wurde kürzlich von der WHO mit bis zu einer Million angegeben, wobei Afrika mit ca. 90% der Malaria-Toten am stärksten beeinträchtigt ist.^[2] Des Weiteren sind auch insbesondere die tropischen Regionen von Südamerika und Südostasien betroffen. Weltweit werden jährlich ca. 500 Millionen Neuerkrankungen gemeldet, insgesamt leben rund 41% der Weltbevölkerung in gefährdeten Gebieten. Der Klimawandel und die Globalisierung begünstigen zudem die Verbreitung der Krankheitserreger auch in bislang noch nicht betroffene Bereiche (Abbildung 1).^[3]

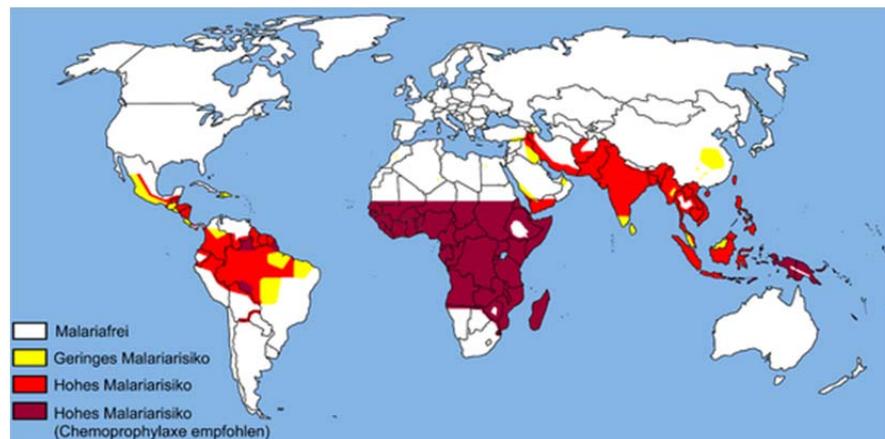


Abbildung 1. Geographische Verbreitung der Malaria 2010.^[4]

Ausgelöst wird die Malaria durch Protozoen der Gattung *Plasmodium*, die durch Stiche infizierter weiblicher *Anopheles*-Mücken übertragen werden. Die verschiedenen Plasmodien-Arten führen zu unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung, wobei die von *Plasmodium falciparum* ausgelöste *Malaria tropica* einen sehr schweren Krankheitsverlauf zeigt. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich zwölf Tagen kommt es zu periodisch verlaufenden Fieberschüben, begleitet von weiteren Symptomen wie z.B. Koma, Anämie, Niereninsuffizienz und Lungenödemen.^[5] Ohne eine frühzeitige medizinische Behandlung sinken die Überlebenschancen des Patienten drastisch.^[6]

Neben der Eindämmung des *Anopheles*-Moskito ist die Behandlung mit verschiedenen Medikamenten, deren Basis meistens pflanzliche Wirkstoffe wie Chinin (**1**) oder Artemisinin (**2**) sind, das Mittel der Wahl.^[1,7,8] Die am häufigsten verabreichten Arzneistoffe zur Malaria-Therapie sind die Verbindungen Mefloquin (**3**), Chloroquin (**4**), Primaquin (nicht abgebildet) und verschiedene Artemisinin-Derivate (Abbildung 2).^[7]

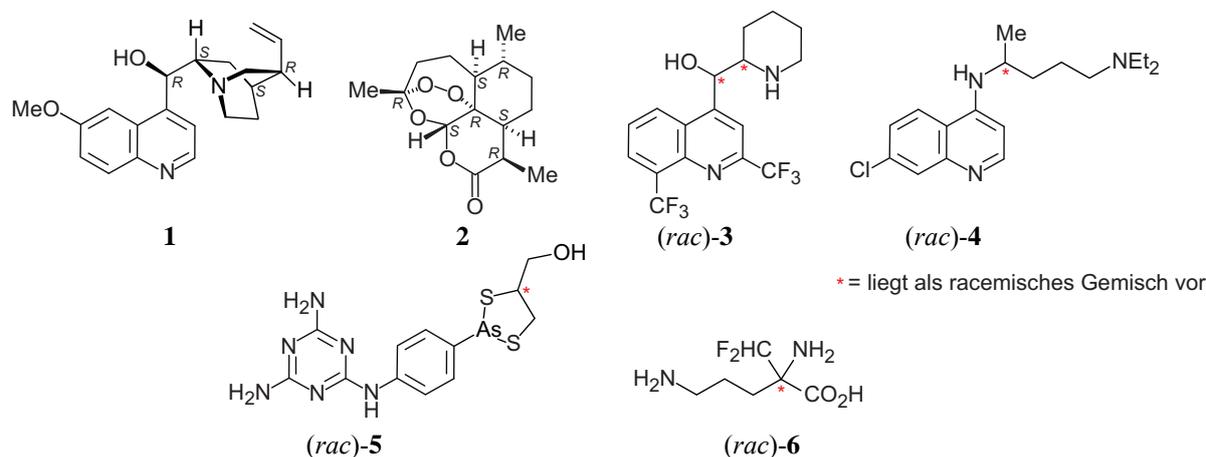


Abbildung 2. Gängige Wirkstoffe, welche zur Malaria- oder Leishmaniose-Therapie eingesetzt werden.

Zunehmende Resistenzen der Pathogene gegen zahlreiche Medikamente wurden in den letzten Jahren besorgniserregend beobachtet.^[9] Inzwischen zeigen ca. 80% der *Plasmodium-falciparum*-Stämme Resistenzen gegen Chloroquin (**4**).^[10] Da man zudem auch auf keine wirksamen Impfstoffe zurückgreifen kann,^[11] ist die Entwicklung neuer, aktiver Arzneistoffe bedeutender denn je.

Eine ähnlich drastische Lage zeichnet sich bei der Behandlung der Leishmaniose ab. Immer noch erkranken weltweit jährlich ca. 2 Millionen Menschen, wobei die meisten Infektionen in den weniger entwickelten Staaten auftreten (allein 90% davon in Indien, Bangladesch, Nepal, Sudan und Brasilien).^[12-14] Die Ansteckung mit den krankheitsauslösenden Protozoen der Gattung *Leishmania* erfolgt durch den Stich infizierter Sandfliegen der Gattungen *Phlebotomus* und *Lutzomyia*.^[15] Die Krankheitsbilder der verschiedenen Formen der Leishmaniose variieren abhängig von Erreger und Wirt. Am weitesten verbreitet ist die kutane Leishmaniose, die sich wenige Wochen nach der Infektion durch 2-4 cm große Hautulzera äußert.^[6,15] Einen deutlich schlimmeren Krankheitsverlauf zeigt die viszerale Leishmaniose, bei der die inneren Organe – insbesondere die Milz – betroffen sind.^[6,15] Da viele Patienten zudem eine HIV-Koinfektion aufweisen, wird die Situation zusätzlich verschärft. Die Behandlung der Leishmaniose gestaltet sich als sehr

schwierig, da nur eine begrenzte Anzahl an Medikamenten zur Verfügung steht, z.B. Melarsoprol (**5**) und Eflornithin (**6**, Abbildung 2), und diese z.T. toxikologisch bedenkliche Nebenwirkungen besitzen.^[16]

Da die Auswahl an Arzneimitteln zur Behandlung dieser und weiterer verbreiteter Infektionskrankheiten sehr begrenzt ist und vor dem Hintergrund der zunehmenden Medikamentenresistenzen, ist die Entwicklung und Suche nach neuen Wirkstoffen von großer Bedeutung.

Pflanzen produzieren ein großes Spektrum an strukturell unterschiedlichen Sekundärmetaboliten und sind daher eine aussichtsreiche Quelle neuer Leitstrukturen gegen Infektionskrankheiten. Eine beachtliche Zahl neuer anti-infektiv wirksamer Naturstoffe, darunter Indole, Alkaloide, Terpene, Cumarine, Xanthone, Peptide oder Flavonoide, sind gegenwärtig Inhalt aktueller Forschungsarbeiten. In vor kurzem publizierten Übersichtsartikeln wurden diese Naturstoffe^[12,17-20] und davon abgeleitete synthetische Derivate^[21] – darunter auch die Naphthylisochinolin-Alkaloide (NIQs) – ausführlich hinsichtlich ihres Potenzials als vielversprechende Leitstrukturen für eine pharmazeutische Weiterentwicklung diskutiert.

Naphthylisochinolin-Alkaloide sind strukturell, biosynthetisch und pharmakologisch außergewöhnliche Naturstoffe, welche in den tropischen Lianengewächsen der Ancistrocladaceae- und Dioncophyllaceae-Familie vorkommen.^[22-24] Neben den Stereozentren im Isochinolin-Teil (meist an C-1 und vor allem an C-3) besitzen diese Verbindungen eine meist rotationsgehinderte Biarylachse (C,C- oder N,C-verknüpft)^[22,25] zwischen dem Isochinolin- und dem Naphthalin-Baustein. Die Besonderheit dieser Alkaloide sind ihre ausgeprägten anti-infektiven Aktivitäten gegen die protozoischen Erreger verschiedener Tropenkrankheiten, wie Malaria, Trypanosomiasis und Leishmaniose.^[26,27] Insbesondere die Alkaloide Dioncophyllin C (**7**) und Dioncopeltin A (**8**, Abbildung 3) entwickelten sich in weiterführenden *In-vivo*-Studien als Hoffnungsträger, da sie mit *Plasmodium berghei* infizierte Mäuse heilen konnten.^[23,26]

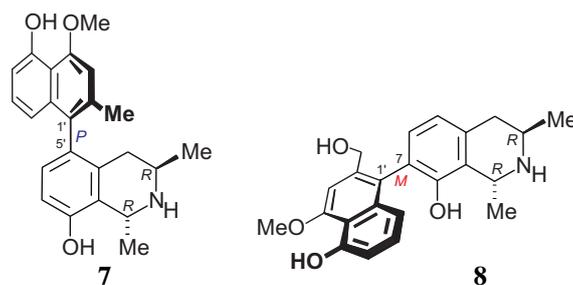


Abbildung 3. Die Anti-Malaria aktiven Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncophyllin C (**7**) und Dioncopeltin A (**8**).

Neben den bisher ca. 150 identifizierten monomeren Naphthylisochinolin-Alkaloiden wurden seit Anfang 1990 auch verschiedene dimere Vertreter dieser sehr interessanten Naturstoffklasse isoliert und synthetisiert. Einige Verbindungen zeigten exzellente anti-HIV-Aktivitäten,^[28-31] insbesondere Michellamin B (**9**), während andere Dimere, wie z.B. Ancistrogriffithin A (nicht abgebildet), signifikante antiplasmodiale Aktivitäten aufwiesen.^[32] Alle Dimere haben gemeinsam, dass die Naphthalin-Einheiten über C-6 verknüpft sind und somit die zentrale Biarylachse konfigurativer semistabil ist. Trotz eines systematischen Screenings in Pflanzenextrakten vieler *Ancistrocladus*-Arten^[33] wurden dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide nur in einer afrikanischen Ancistrocladaceae-Art, *Ancistrocladus korupensis* (sieben Vertreter),^[28-31] und einer südostasiatischen Art, *Ancistrocladus griffithii* (Ancistrogriffithin A),^[32] nachgewiesen. Eine Art, welche zur selben Pflanzenfamilie gehört, *Ancistrocladus tectorius*, ist in weiten Teilen Südostasiens beheimatet.^[34-38] Jüngst wurden in unserem Arbeitskreis fünf neuartige dimere Naphthylisochinoline, die Shuangancistropectorine A (**10a**), B (**10b**), C (**11**), D und E (nicht abgebildet), aus Pflanzenmaterial dieser gut untersuchten Pflanzenart isoliert.^[39] Alle Dimere sind über eine 1',1"- oder eine 3',3"-Achse verknüpft und somit die ersten Vertreter dieser Naturstoffklasse, welche drei aufeinanderfolgende rotationsgehinderte chirale Biarylachsen besitzen (Abbildung 4).

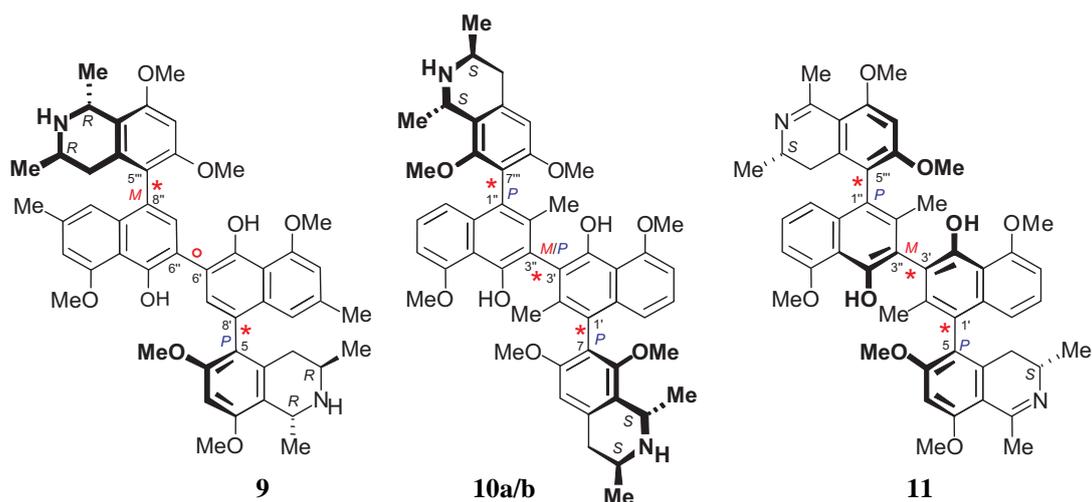


Abbildung 4. Strukturen des bekannten Naphthylisochinolin-Alkaloids Michellamin B (**9**) und der neuartigen Dimere, aus *A. tectorius* isoliert, Shuangancistrotorine A (**10a**), B (**10b**) und C (**11**) mit drei stereogenen Achsen.

Neben den *C,C*-verknüpften Verbindungen wurde 2003 das erste *N,C*-gekoppelte Naphthylisochinolin-Alkaloid Ancisheynin (**12**) aus der asiatischen Art *Ancistrocladus heyneanus* isoliert.^[40] Seitdem wurden in unserem Arbeitskreis weitere Vertreter dieser neuartigen Subklasse entdeckt, wie z.B. die Naphthyl*dihydro*isoquinoline Ancistrocladinium A (**13**) und 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**).^[25,41] Neben ihren exzellenten pharmakologischen Eigenschaften^[27] sind diese Verbindungen auch stereochemisch sehr interessante Synthesziele, da im Unterschied zu den *C,C*-verknüpften Alkaloiden der Isochinolin-Teil mit dem Naphthalin-Teil über eine Iminium-Arylachse verbunden ist (Abbildung 5).

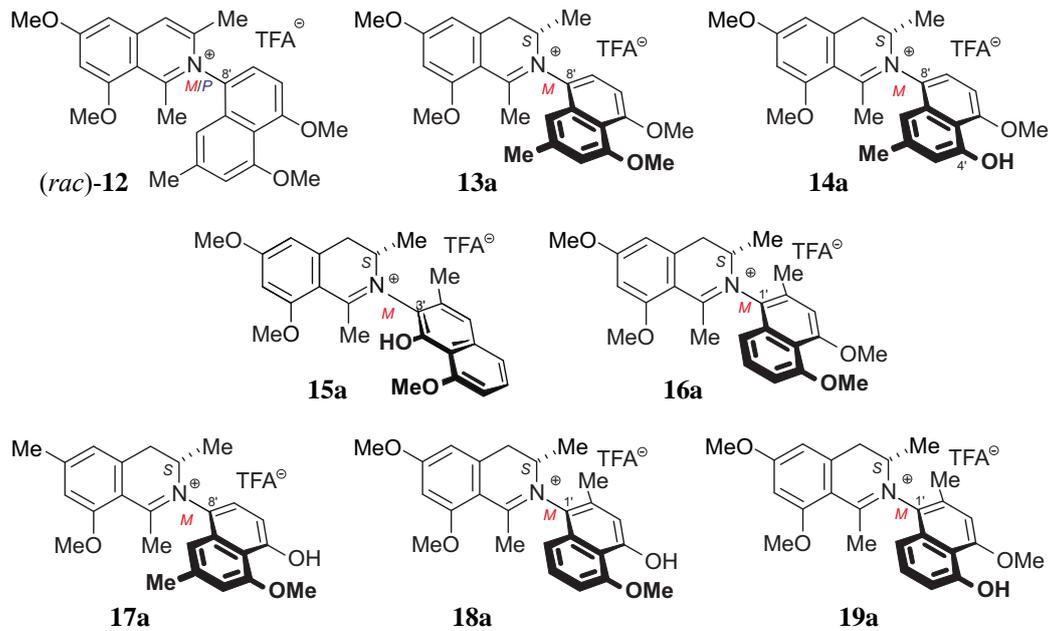


Abbildung 5. Die *N,C*-verknüpften Naphthylisochinoline Ancisheynin (**12**), Ancistrocladinium A (**13**), C (**15**) und D (**16**), das erste phenolische *N,8'*-verknüpfte Alkaloid 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**) und weitere – bislang in Pflanzenmaterial noch nicht entdeckte – Vertreter, **17-19**, dieser Naturstoffklasse.

Aus den beschriebenen Vorarbeiten ergaben sich folgende Schwerpunkte für die vorliegende Arbeit:

- Synthese und stereochemische Analyse der potenziellen Naturstoffe Ancistrocladinium C (**15**) und D (**16**);
- Darstellung von (*M*)-Ancistrocladinium A (**13a**) und seines Atropisomers **13b** in Atrop-Diastereomeren-reiner Form;
- Erstmalige Synthese des *N,8'*-verknüpften 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**) sowie weiterer, bisher in der Natur noch nicht identifizierter, Analoga für Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-Studien;
- Isolierung und Identifizierung bislang noch nicht entdeckter *C,C*- und *N,C*-verknüpfter Naphthylisochinolin-Alkaloide aus verschiedenen *Ancistrocladus*-Arten;
- Entwicklung einer effizienten Synthesestrategie zur Herstellung neuartiger dimerer *C,C*-gekuppelter Naphthylisochinoline.

2 Synthesemethoden zur Herstellung axialchiraler Biaryle

Naturstoffe mit rotationsgehinderten und somit stereogenen Biarylachsen sind eine weitverbreitete und strukturell facettenreiche Klasse an Verbindungen. Viele Vertreter dieser Klasse zeichnen sich zudem durch ihre bemerkenswerten biologischen Aktivitäten aus, wie das berühmte Antibiotikum Vancomycin (**20**). In diesem Glycopeptid ist die chirale Achse in ein kompliziertes System bestehend aus mehreren Stereozentren und zwei planar-chiralen Elementen eingebettet, was zu einer unbeweglichen 3D-Struktur führt (Abbildung 6).^[42]

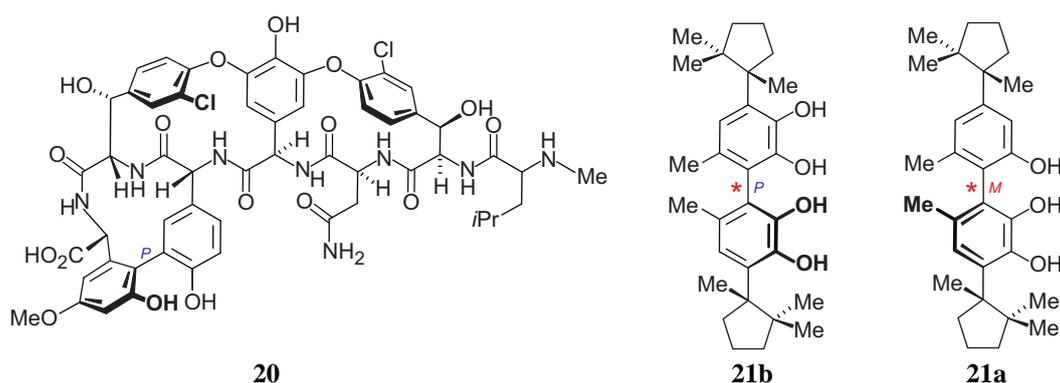


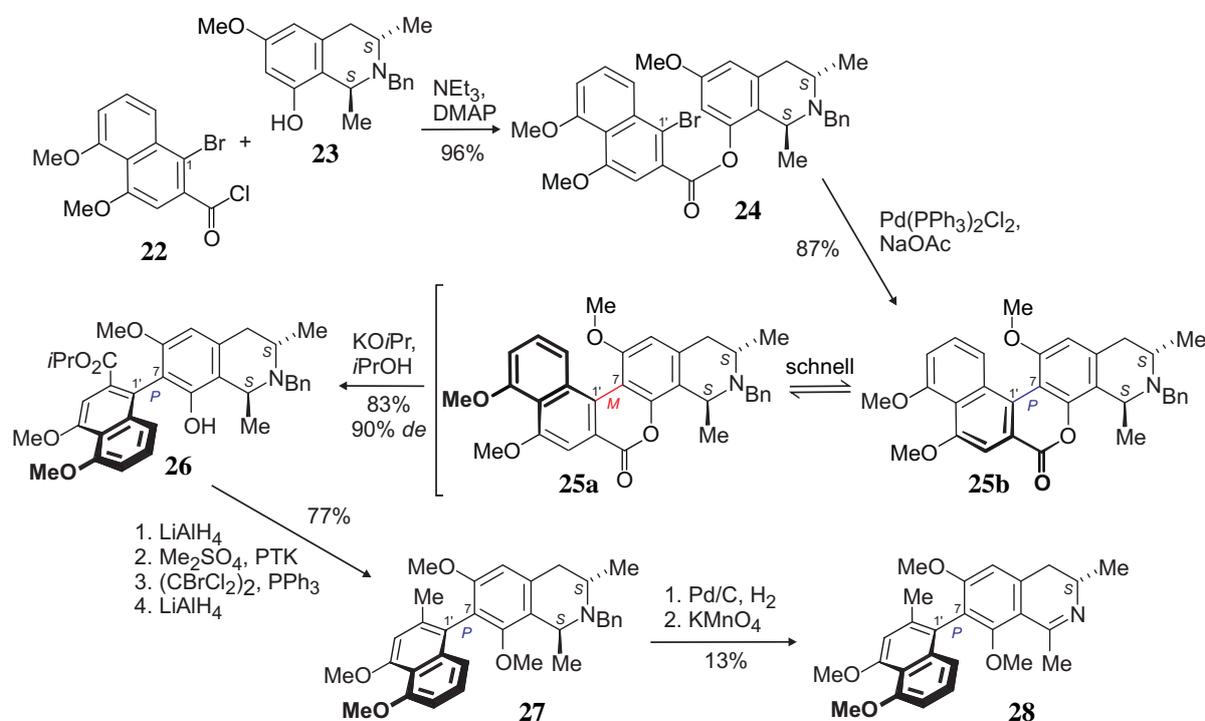
Abbildung 6. Der wohl bekannteste Naturstoff mit einer chiralen Achse, Vancomycin (**20**, als Aglycon abgebildet), und die Biphenyle **21a** und **21b**.

Die optische Reinheit von in der Natur vorkommenden Biarylen variiert dabei von Atropisomeren-rein, wie z.B. bei Vancomycin (**20**), bis hin zu racemischen Gemischen.^[43] Des Weiteren kommt auch eine große Anzahl an Biarylen als atrop-diastereomere Mischungen vor, wie die Sesquiterpene Mastigophoren A (**21b**) und B (**21a**).^[44]

Da viele axialchirale Naturstoffe nur in sehr geringen Mengen aus Pflanzenmaterial gewonnen werden können, ist der partial- oder totalsynthetische Zugang, unterstützt durch verschiedene analytische Methoden, von enormer Bedeutung. Insbesondere bei biologisch aktiven Vertretern werden größere Substanzmengen für weitergehende Metabolismus- und Mechanismus-Untersuchungen sowie für *In-vivo*-Studien benötigt.

Eine innovative Methode zur atropselektiven Synthese solcher rotationsgehindert Biaryle ist das in unserer Arbeitsgruppe entwickelte 'Lactonkonzept',^[45] bei dem die Etablierung der Konfiguration an der Biarylachse zeitlich von der Arylkupplung getrennt erfolgt. Dies erlaubt durch getrennte Optimierung der beiden Schlüsselschritte hohe Kupplungsausbeuten und gleichzeitig die gezielte Synthese wahlweise des einen oder des anderen Atrop-Diastereomers. Zudem besteht die Möglichkeit, das unerwünschte Isomer wiederzuverwerten und durch Cyclisierung zurück zum konfiguratив labilen Lacton umzusetzen. Eine zentrale Bedeutung

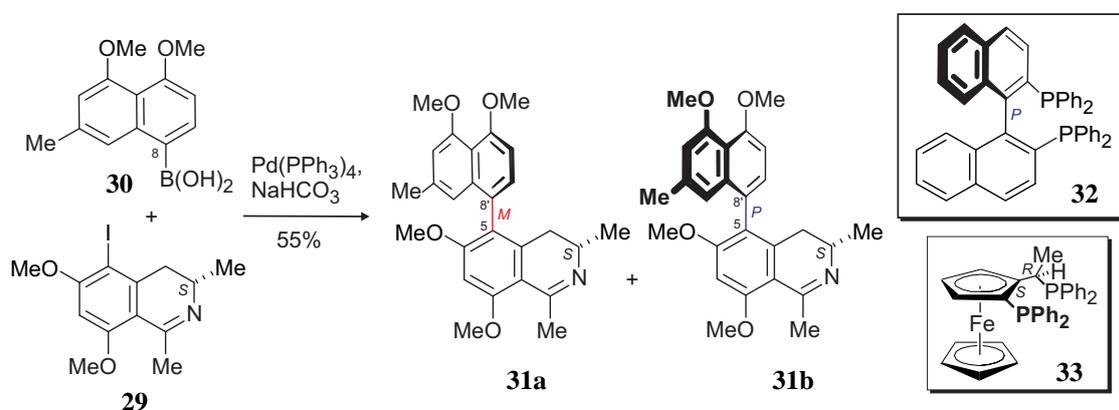
haben bei diesem Verfahren die an der Biarylachse konfiguratив labilen Lactone, die in Form der sich schnell ineinander umwandelnden, Helicen-artig verdrehten Isomere vorliegen. Diese dienen als Substrate für die nachfolgende dynamische kinetische Trennung, was durch eine Atropisomer-selektive Spaltung der Lacton-Brücke mit einer großen Bandbreite an chiralen *O*-, *N*- und *H*-Nucleophilen erzielt werden kann. Dabei können Atrop-Diastereomeren- und – Enantiomeren Verhältnisse von z.T. 99:1 erhalten werden. Schema 1 zeigt das beschriebene Verfahren am Beispiel der Synthese des Naphthylisochinolin-Alkaloids Ancistrocladisin (**28**).^[46,47] Eines der beiden Atrop-Diastereomere, in diesem Beispiel **25b**, wird vom Nucleophil angegriffen und in das geöffnete und somit konfiguratив stabile Biaryl **26** überführt, während **25a** durch das schnelle Gleichgewicht **25a** - **25b** in **25b** überführt wird (Schema 1).



Schema 1. Atropselektive Synthese des 7,1'-verknüpften Alkaloids Ancistrocladisin (**28**) über die konfiguratив instabilen Lactone **25a** und **25b**.^[46,47]

Die Leistungsfähigkeit dieser 'Lacton-Methode' zeigt sich insbesondere in zahlreichen bereits geglückten Totalsynthesen^[48,49] axialchiraler Biarylnaturstoffe, darunter die Nervenwachstum-stimulierenden Mastigophorene (**21**)^[50] aus Lebermoosen, das Phenylanthrachinon Knipholon^[51] aus afrikanischen Fackellilien, dimere Carbazol-Alkaloide wie z.B. Bismurrayachinon A^[52] aus dem asiatischen Strauch *Murraya koenigii* sowie das Insekten-fraßhemmende Bicomarin Isokotanin A^[53] aus dem Pilz *Aspergillus alliaceus*.

Neben dem beschriebenen Lacton-Verfahren bietet sich für die Synthese sterisch weniger gehinderter Biaryle, wie z.B. der 5,8'-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrotanzanin B (**31a**) und seines Atropdiastereomers Ancistroealain A (**31b**), die Verwendung einer intermolekularen atropselektiven Kupplungsmethode an. Diastereoselektive Biaryl-Verknüpfungen können dabei mittels drei Strategien erfolgen. Im genannten Beispiel wurden die beiden Molekülteile **29** und **30** durch eine asymmetrische Suzuki-Kupplung verknüpft.^[54] Ohne die Verwendung von chiralen Katalysatoren erhielt man fast keine (interne) asymmetrische Induktion (*de* < 10%), während man durch den Einsatz des Ferrocens **33** oder von (*P*)-BINAP (**32**) als Ligand die besten Ergebnisse erzielte. In beiden Fällen erhielt man Ancistroealain A (**31b**) als Hauptprodukt (50% *de*), allerdings wurde interessanterweise durch die Verwendung der entsprechenden enantiomeren chiralen Katalysatoren keine bevorzugte Bildung des anderen Atrop-Diastereomers, Ancistrotanzanin B (**31a**), beobachtet, sondern nur verminderte Selektivitäten (Schema 2). Dieser Ansatz wurde auch für die Totalsynthese des antileishmanial wirksamen Naphthylisochinolin-Alkaloids 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C angewendet, welches kürzlich in einer kongolesischen *Ancistrocladus*-Art entdeckt wurde.^[55]



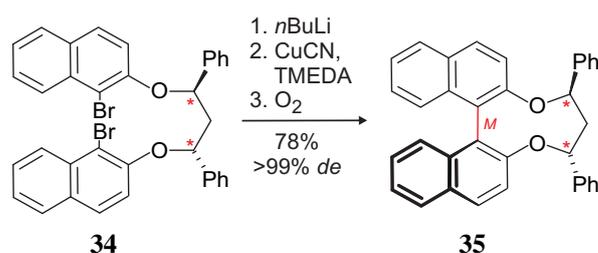
Schema 2. Synthese der 5,8'-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrotanzanin B (**31a**) und Ancistroealain A (**31b**) durch asymmetrische Suzuki-Verknüpfung.^[54]

Eine weitere Strategie zur Synthese von Biarylen ist die Verknüpfung der beiden Aryl-Bausteine, welche mittels einer chiralen Brücke vorfixiert sind. Neben hohen Ausbeuten für die intramolekulare Aryl-Aryl-Kupplung besteht auch die Möglichkeit sowohl Homo- als auch kreuzverknüpfte Verbindungen herzustellen. Die chirale Brücke kann dabei als chirales Auxiliar fungieren, welches am Ende abgespalten wird oder als Molekülteil im gewünschten Produkt zurückbleibt. Lipshutz *et al.* etablierten diese Methode durch das Einbringen einer Etherbrücke kombiniert mit einer sehr effizienten Verknüpfungsmethode *via* einem Cuprat

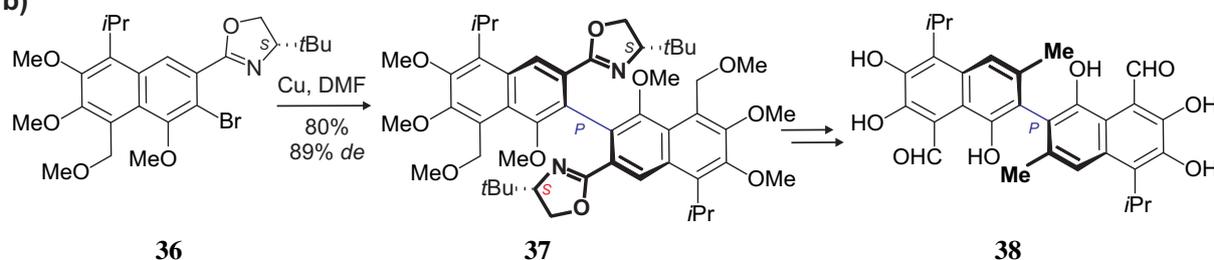
(Schema 3a).^[56] Diese Strategie fand bereits bei der Synthese von Naturstoffen und Liganden für katalytische asymmetrische Reaktionen breite Anwendung.^[57-60]

Im Gegensatz zu *intramolekularen* diastereo-selektiven Biaryl-Kupplungsreaktionen muss bei der *intermolekularen* Variante lediglich ein Aryl-Baustein chemisch modifiziert sein (durch ein chirales Auxiliar). Dadurch erzielt man am zweiten aromatischen Ring eine sehr hohe Substratvariabilität. Ein effizienter Chiralitätstransfer wird gewährleistet, indem die asymmetrische Information in einem der *ortho*-Substituenten sitzt, also sehr nah an der Kupplungsposition. Diese Methode fand auch Anwendung in der Synthese des Binaphthyls Gossypol (**38**).^[61,62] Die Umsetzung des Naphthyloxazolins **36** mit Kupfer ergab das Biaryl **37** in einer Ausbeute von 80% und einer hohen asymmetrischen Induktion von 89% *de*. Nach der Kupplung der Bausteine und Abspaltung des chiralen Auxiliars erhielt man den Naturstoff **38** (Schema 3b).

a)



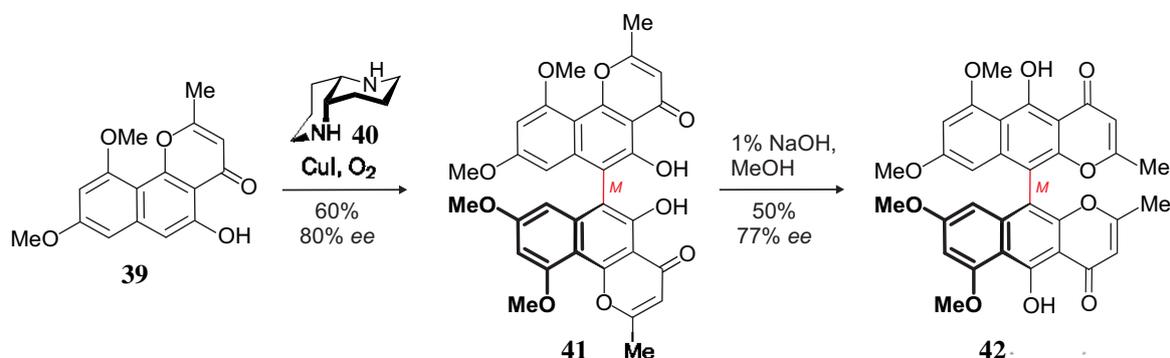
b)



Schema 3. Atropselektive Biarylsynthese nach Lipshutz *et al.* (a) und nach Myers *et al.* (b), angewendet auf den Naturstoff Gossypol (**38**).

Stereochemisch homochirale Biaryle sollten idealerweise aus einer atrop-enantioselektiven Kupplungsreaktion in Gegenwart eines chiralen Katalysators hervorgehen.^[63-68] Bisher sind in der Literatur nur sehr wenige Beispiele bekannt, welche die Zielmoleküle in einer hohen optischen Reinheit ergaben, allerdings gelang kürzlich Kozlowski *et al.* die Entwicklung einer neuartigen Methode im Bereich der atrop-enantioselektiven oxidativen Homoverknüpfungen.^[63,69,70] Die oxidative Verknüpfung von **39** (Schema 4) mit dem *in situ* generierten chiralen Cu-Katalysator **40** ergaben das Zwischenprodukt **41** in einer Ausbeute von 60% und hoher optischer Reinheit (80% ee). Die finale Umwandlung des γ -Pyron-

Bausteins in **41** zum benötigten α -Pyronring im Naturstoff (-)-Nigeron (**42**) erzielte man in 50proz. Ausbeute durch eine Pyron Ringöffnungs-Ringschluss-Sequenz gefolgt von einer Michael-Addition und -Eliminierung (Schema 4).



Schema 4. Oxidative Verknüpfung von Flavasperon (**39**) zum Naturstoff (-)-Nigeron (**42**).

Alle Methoden sind allerdings nur anwendbar, wenn spezielle Substitutionsmuster der Edukte oder Zwischenprodukte vorliegen. So sind z.B. für die Methode nach Lipshutz in beiden Arylbausteinen Hydroxyfunktionen *ortho* zur Verknüpfungsposition notwendig.^[71] Somit beschränkt sich die Verwendbarkeit der Verfahren meist auf eine spezifische Klasse an Biarylverbindungen. Durch die stetig wachsende Zahl an neuartigen Naturstoffen mit chiralen Biarylachsen ist in den nächsten Jahren allerdings sowohl mit der Verfeinerung der bestehenden Verfahren als auch mit der Entwicklung neuartiger Methoden zu rechnen.

3 Synthese und stereochemische Analyse neuartiger *N,C*-verknüpfter Naphthylisochinoline

3.1 Kenntnisstand

Die Familie der Ancistrocladaceae, deren Name ins Deutsche übersetzt Hakenastgewächse (vgl. griech. ancistron = Haken, cladus = Ast) bedeutet, ist in den Tropen der gesamten Welt von Westafrika bis Südostasien beheimatet. Es handelt sich dabei durchwegs um verholzte Lianen, die bis zu 20 Meter hoch an den Urwaldriesen emporklettern.^[72,73] Bisher wurden 17 Arten vollständig identifiziert, darunter elf afrikanische und sechs asiatische Spezies. Allerdings ist anzunehmen, dass in naher Zukunft die Entdeckung neuer Arten gelingen wird. So wurde von unserem Arbeitskreis erst kürzlich eine unbekannte kongolesische *Ancistrocladus*-Art mit dem Namen *Ancistrocladus ileboënsis* charakterisiert.^[74]

Bei der Isolierung von Inhaltsstoffen aus Pflanzenmaterial der *Ancistrocladus*-Arten wurde bisher eine Vielzahl an pharmakologisch und strukturell interessanten Naphthylisochinolin-Alkaloiden gewonnen. Die meisten der etwa 150 bisher bekannten Verbindungen besitzen dabei vielversprechende biologische Aktivitäten, z.B. gegen die Erreger von Malaria,^[26] Aids^[30] und Leishmaniose.^[75] Mit Ancistrocladin (**43**), aus der indischen Ancistrocladaceen-Art *A. heyneanus*, wurde 1970 das erste Naphthylisochinolin-Alkaloid identifiziert. Seine Struktur zeigte bereits eine ganze Reihe jener struktureller Eigenschaften, die diese Klasse der Alkaloide auszeichnet, wie etwa das charakteristische Methylierungsmuster an C-1 und C-3 und die Oxyfunktionen an C-6, C-8, C-4' und C-5'.^[22]

Die Besonderheit dieser Moleküle ist die Verknüpfung der Naphthalin- und Isochinolin-Einheit durch eine infolge der *ortho*-Substituenten meist rotationsgehinderte Biarylachse. Zusammen mit zwei weiteren Stereoelementen, den Zentren an C-1 und C-3, führt diese Vielfalt zu der breiten strukturellen Diversität der Naphthylisochinoline. Die Verknüpfungspositionen dieser *C,C*-Achse variieren in den beiden Molekülhälften, so dass zahlreiche Kupplungstypen resultieren. Bis auf die 5,6'-Verknüpfung wurden bereits alle andersartigen *C,C*-Kupplungstypen in der Natur entdeckt (Abbildung 7).^[22]

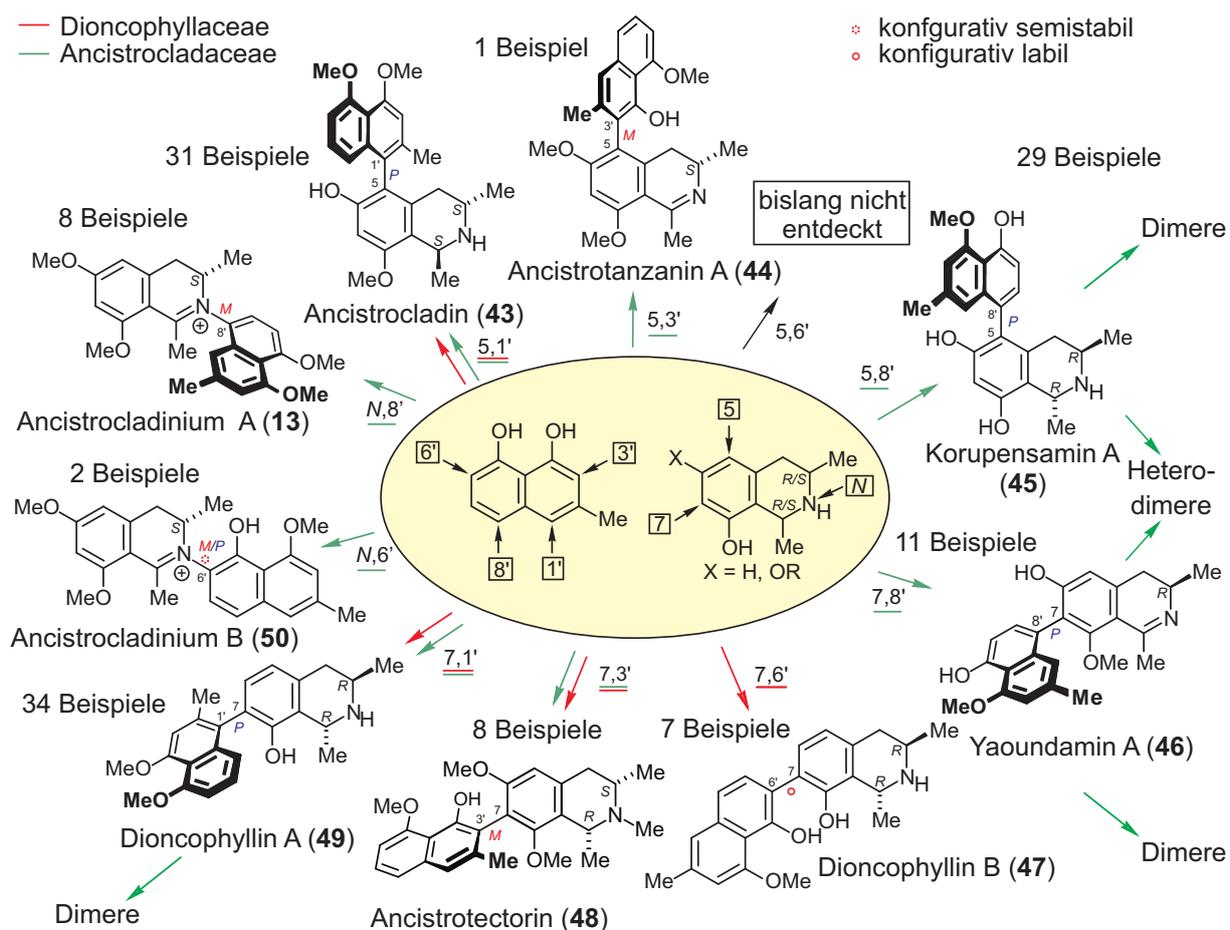


Abbildung 7. Strukturelle Vielfalt der Naphthylisochinolin-Alkaloide.

Durch die Entdeckung eines neuartigen Naphthylisochinolin-Strukturtyps, der *N,C*-gekuppelten Alkaloide, im Jahre 2003 bekam die Forschung in diesem Bereich einen neuen Impuls. Erster Vertreter dieser neuen Unterklasse war das kationische Naphthylisochinolin Ancisheynin (12), welches von einer asiatischen Gruppe aus der Pflanzenart *A. heyneanus* isoliert wurde.^[40] Kurz darauf wurden zwei weitere *N,C*-verknüpfte Alkaloide identifiziert: Ancistrocladinium A (13), erstmals isoliert aus der vietnamesischen Art *Ancistrocladus cochinchinensis*, und Ancistrocladinium B (50), entdeckt in der malaysischen Art *Ancistrocladus benomensis* (Abbildung 8).^[25]

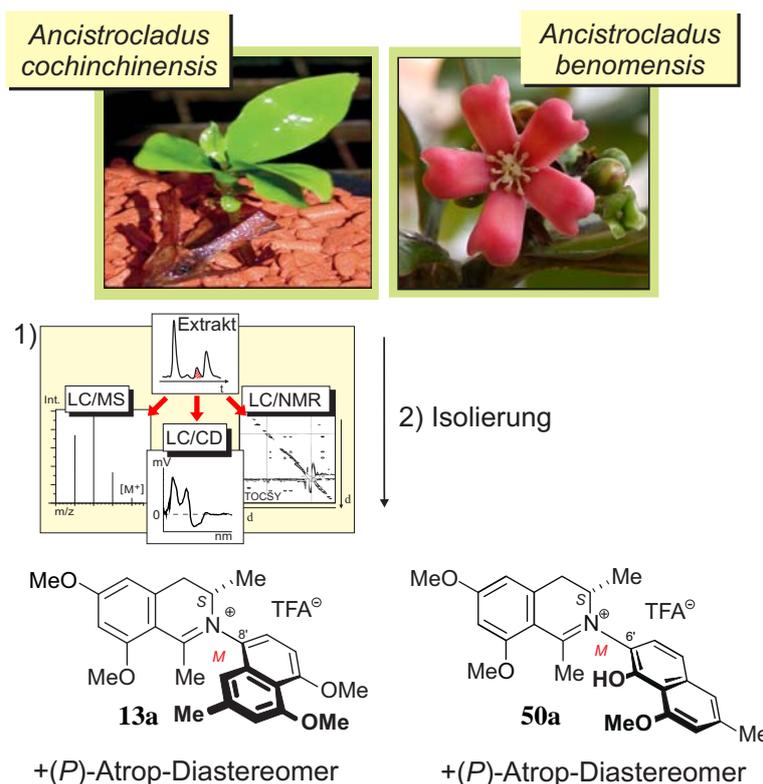


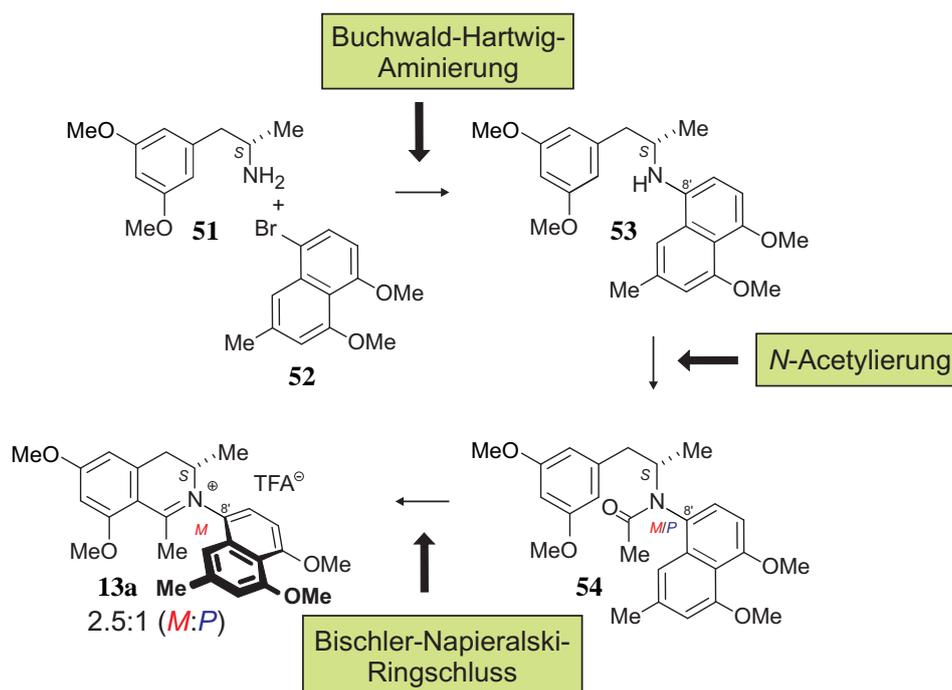
Abbildung 8. Isolierung der neuen Alkaloide Ancistrocladinium A (**13**) und B (**50**).^[76]

Im Unterschied zu den bisher bekannten C,C -verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloiden ist bei dieser Subklasse der Isochinolin-Teil nicht über einen Kohlenstoff, sondern über ein Stickstoffatom mit dem Naphthalin-Teil verbunden. In Kombination mit der Doppelbindung an C-1 ergibt sich daraus auch die permanente positive Ladung dieser strukturell neuartigen Alkaloide. Die Iminium-Arylachse ist bei Ancistrocladinium A (**13**) konfiguratativ stabil. In der Natur liegen die Atrop-Diastereomeren von **13** in unterschiedlichen Mengenverhältnissen vor (siehe Kapitel 3.3).^[41,77] Die Achse des $N,6'$ -verknüpften Ancistrocladinium B (**50**) ist dagegen nicht rotationsstabil und bei Raumtemperatur erfolgt eine langsame Gegenkonvertierung der beiden Atrop-Diastereomeren von **50**.^[25,78] Alle bisher entdeckten N,C -gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide sind eindeutig dem so genannten Ancistrocladaceae-Typ^[22] zugeordnet, da sie an C-3 (S)-konfiguriert sind (mit Ausnahme des voll dehydrierten Naphthylisochinolins **12**, Abbildung 5) und an C-6 Sauerstofffunktionen besitzen.

Insgesamt konnten diese neuartigen N,C -verknüpften Alkaloide sowohl in allen bisher bekannten asiatischen Ancistrocladaceae-Arten (mit Ausnahme von *A. hamatus*) als auch in vielen zentral- und westafrikanischen Arten, wie z.B. *A. congolensis*, *A. ealaensis* und *A. barteri*, nachgewiesen werden.^[77] Da die N,C -gekoppelten Naphthylisochinoline innerhalb

der Familie Ancistrocladaceae weit verbreitet sind, ist es nicht auszuschließen, dass noch weitere Kupplungsarten, z.B. $N,1'$ oder $N,3'$ oder auch zusätzliche Derivate von Ancistrocladinium A (**13**) und B (**50**) bisher unentdeckt geblieben sind.

Da die Naturstoffe Ancistrocladinium A (**13**) und B (**50**) nur in geringen Mengen und mit großem Arbeitsaufwand aus Pflanzenmaterial gewonnen werden können, wurde von T. Gulder aus unserem Arbeitskreis eine flexible Syntheseroute zu den beiden Naturstoffen entwickelt.^[78,79] Dazu wurden die beiden Molekülhälften – das Amin **51**^[80] und der Naphthalin-Baustein **52**^[81] – erst in einem möglichst späten Reaktionsschritt durch eine Buchwald-Hartwig-Aminierung verknüpft,^[78,79] woraus eine hohe Substratvariabilität für beide Molekülhälften resultierte. Anschließend wurde das aus der Pd-katalysierten Verknüpfung hergestellte sekundäre Amin **53** zu **54** acetyliert und dieses durch eine Bischler-Napieralski-Reaktion cyclisiert. Dabei erhielt man Ancistrocladinium A (**13**) in einem 2.5:1-Verhältnis der Atrop-Diastereomere (M zu P) und Ancistrocladinium B (**50**) in einem 46:54-Verhältnis (Schema 5).^[78,79]

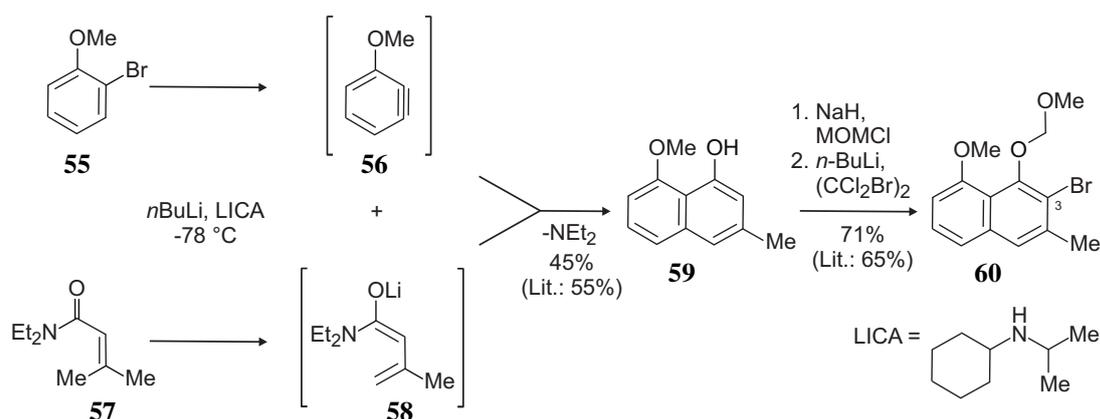


Schema 5. Syntheseroute zur Herstellung N,C -verknüpfter Naphthylisochinolin-Alkaloide am Beispiel von Ancistrocladinium A (**13**).

3.2 Synthese der neuartigen *N,C*-verknüpften Naphthylisochinoline *Ancistrocladinium C (15)* und *D (16)*

Zur Bestätigung der generellen Anwendbarkeit der von T. Gulder entwickelten Methode sollten weitere, sterisch anspruchsvollere Analoga, nämlich die *N,3'*- und *N,1'*-verknüpften Naphthyldihydroisochinoline **15** und **16** synthetisiert werden. Die Synthese dieser beiden Verbindungen, welche bis jetzt noch nicht als Naturstoffe identifiziert wurden, sollte zum einen dazu dienen, mit Referenzmaterial in Händen direkt in Pflanzenmaterial zu suchen. Zudem erhoffte man sich Informationen, welchen Einfluss die Kupplungsposition im Naphthalin-Teil auf die biologischen Aktivitäten zeigte.

Der Naphthalin-Baustein **60** (Schema 6) für die Synthese von *Ancistrocladinium C (15)*, nun mit Br an C-3, wurde durch Umsetzung von 2-Bromanisol (**55**) mit *N,N*-Diethyl-3,3-dimethylacrylamid (**57**) durch eine Diels-Alder-Reaktion erhalten.^[81] Dabei wurde *in situ* ein Arin **56** gebildet, welches direkt mit einem Amidienolat **58**, aus 3,3-Dimethylacrylsäureamid (**57**)^[82] hergestellt, zum Naphthol **59** reagierte.^[81] Nach der Herstellung des Methoxymethylethers^[78,79] wurde das Brom-Atom durch eine selektive DoM-Reaktion (DoM = directed *ortho* metalation) an C-3 angebracht. Bei Verwendung des stark koordinierenden Lösungsmittels THF erhielt man das gewünschte Produkt **60** allerdings nur in einer Ausbeute von 42%. Indem man THF durch ein weniger polares Lösungsmittel ersetzte, z.B. durch *n*-Hexan, wurde die Ausbeute auf 82% gesteigert (Schema 6).^[78,79]



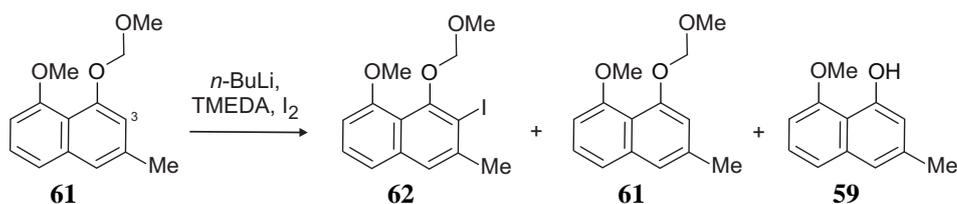
Schema 6. Synthese des Bromnaphthalins **60** durch Diels-Alder-Reaktion von **55** und **57** und anschließende DoM-Halogenierung.

Die anschließende Buchwald-Hartwig-Aminierung (Bedingungen siehe Kapitel 3.1) des Naphthalins **60** mit dem literaturbekannten Amin **51**^[78,79] führte allerdings zu keinerlei Produktbildung. Auch die Änderung verschiedener Reaktionsparameter, wie z.B. der

Palladium-Quelle, des Liganden, der Base oder des Lösungsmittels, resultierte stets in der Reisolierung der Startmaterialien.

Diese Reaktionsträgheit erklärt sich durch die wesentlich höhere sterische Hinderung und die verringerte Elektronendichte auf der Kupplungsseite des Naphthalin-Substrats **60** im Vergleich zu den Arylbromiden aus der Synthese von Ancistrocladinium A (**13**) und B (**50**). Zur Verstärkung der oxidativen Addition des Naphthalins **60** – und somit zur erfolgreichen Bildung des sekundärenamins – sollte die Reaktivität durch Verwendung des Iodnaphthalins **62** erhöht werden. Zur Bereitstellung des Aryliodids **62** musste nun, genau wie beim Bromnaphthalin **60**, das Halogen an Position 3 durch die bekannte DoM-Reaktion eingeführt werden. Trotz Variation verschiedener Reaktionsbedingungen wurde das erwünschte Produkt **62** nur in einer geringen Ausbeute von 45% erhalten (siehe Tabelle 1, Versuch 6). Zudem stellte sich die chromatographische Untrennbarkeit des Edukts **61** und Produkts **62** als großes Problem heraus, da im Reaktionsgemisch immer größere Mengen an Edukt zurückblieben.

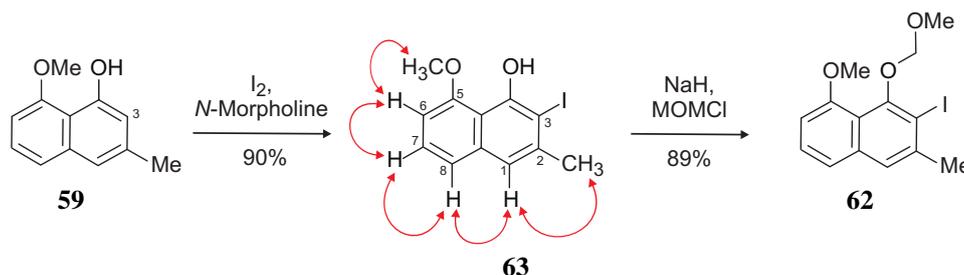
Tabelle 1. Regioselektive Iodierung des Naphthalins **61** durch eine DoM-Reaktion.



Versuch	I ₂	Lösungsmittel	Zeit	Temperatur	Verhältnis der Produkte (62:61:59)
1	1.0 Äquiv.	THF	2 h	-10 °C	0.5:2:0.1
2	1.1 Äquiv.	THF	30 min	0 °C	komplexe Mischung
3	1.1 Äquiv.	THF	1.5 h	-10 °C	0.1:10:0.1
4	1.1 Äquiv.	<i>n</i> -Hexan	1.5 h	-10 °C	0.2:1:0
5	1.1 Äquiv.	<i>n</i> -Hexan	3 h	-78 °C	0.1:1:0
6	1.2 Äquiv.	<i>n</i> -Hexan	1.5 h	-10 °C	1:1:0
7	1.2 Äquiv.	<i>n</i> -Hexan	3 h	-78 °C	0.8:1:0

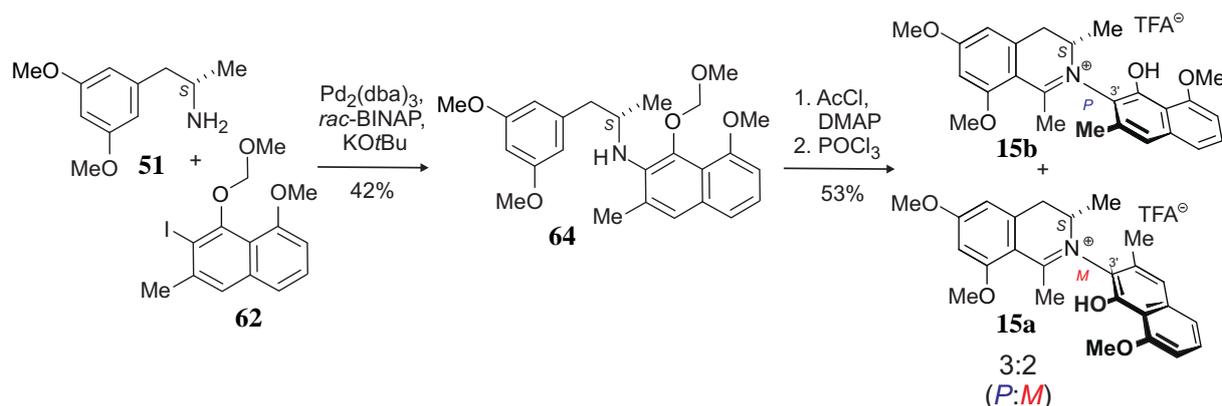
Deshalb wurde nach alternativen Syntheserouten für die Herstellung des Iodnaphthalins **62** gesucht. Durch die Verwendung von I₂ in Gegenwart von *N*-Morpholin können Naphthole selektiv an der *ortho*-Position iodiert werden.^[83,84] Unter Anwendung dieser Bedingungen gelang die Synthese des monoiodierten Naphthols **63** nun in exzellenten Ausbeuten (90%).

Entscheidend war ein zügiges Aufarbeiten des Reaktionsgemisches durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung nach 15 min, trotz der dann noch per DC nachweisbaren Präsenz von Edukt, da man ansonsten größere Mengen einer diiodierten Spezies erhielt. Durch die NOE-Serie OMe-5 - H-6 - H-7 - H-8 - H-1 - Me-2 wurde die Regioselektivität dieser elektrophilen aromatischen Substitution nachgewiesen. Die freie OH-Funktion wurde durch Deprotonierung mit NaH und anschließender Umsetzung mit Methoxymethylchlorid erfolgreich zum gewünschten Produkt **62** umgesetzt (Schema 7).



Schema 7. Alternative Synthese des Iodnaphthalins **62** und Nachweis der Regioselektivität der Iodierung von **63** durch NOE-Wechselwirkungen.

Die Umsetzung des Amins **51** mit dem Iodnaphthalin **62** unter Buchwald-Hartwig-Bedingungen – Pd_2dba_3 -Katalyse, *rac*-BINAP als Ligand und KO^tBu als Base – lieferte das gewünschte sekundäre Amin **64** nach 3 d unter Rückfluss in zufriedenstellender Ausbeute (42%). Nach Acetylierung von **64** unter DMAP-Katalyse und Bischler-Napieralski-Cyclisierung erhielt man das Isochinolin **15** in einer 3:2-Mischung der (*P*)- und (*M*)-Atrop-Diastereomere (53% Produkt). Im Gegensatz zum verwandten *N*,6'-verknüpften Alkaloid Ancistrocladinium B (**50**) waren die Atrop-Diastereomere von **15** konfiguratив stabil (Schema 8).^[78] In Übereinstimmung mit den bekannten Vertretern dieser Isochinolin-Klasse, Ancistrocladinium A (**13**) und B (**50**), und aufgrund der *N*,3'-Verknüpfung der beiden Molekülhälften wurde für Verbindung **15** der Name Ancistrocladinium C festgelegt.



Schema 8. Synthese des ersten *N*,3'-verknüpften Naphthyldihydroisochinolins, "Ancistrocladinium C" (**15**).

Die Konfiguration an der *N*,*C*-Achse relativ zum Stereozentrum an C-3 wurde durch Korrelationen zwischen den Protonen der Methylgruppe an C-2' und H-3 bestimmt, was – unter Berücksichtigung der (*S*)-Konfiguration an C-3 – für Peak 1 eine (*P*)-Konfiguration ergab. In ähnlicher Vorgehensweise entsprach eine NOE-Wechselwirkung zwischen den Protonen der Methylgruppen an C-3 und C-2' für Peak 2 einer (*M*)-Konfiguration. Diese Zuordnungen wurden durch die experimentellen CD-Spektren, aufgenommen online im stopped-flow-Modus, der einzelnen Atropdiastereomere **15a** und **15b** unterstützt. Die beiden Spektren verhielten sich nahezu spiegelbildlich, was durch den dominanten CD-Effekt der Axialchiralität^[85,86] erklärt werden kann. Des Weiteren gab es eine hohe Übereinstimmung zu den experimentellen Spektren des regioisomeren Alkaloids Ancistrocladinium B (**50**).^[25]

Da empirische Vorhersagen der CD-Spektren zur Zuordnung der Absolutkonfiguration nicht verlässlich sind, sollte die Struktur von **15a** und **15b** durch die Kombination der experimentellen mit quantenchemisch berechneten CD-Spektren endgültig aufgeklärt werden.^[87] Deshalb wurden von Y. Hemberger aus unserem Arbeitskreis die für *M* und *P* zu erwartenden CD-Kurven durch quantenchemische Berechnungen vorhergesagt. Die Konformationsanalyse basierend auf DFT (B3LYP/6-31G*) ergab vier relevante Konformere für jedes einzelne Atrop-Diastereomer. Diese Strukturen wurden einer RI-SCS-MP2/TZVP-Berechnung unterzogen, was zu verlässlicheren Werten führte. Auf diesen Konformeren basierend wurden die CD-Rechnungen mit TDB3LYP und einem 6-31G*-Basissatz durchgeführt. Die für **15b** berechnete Kurve entsprach dabei der experimentellen von Peak A sehr gut (Abbildung 9b, links), während die Kurve von Peak B mit dem für **15a** vorhergesagten CD-Spektrum übereinstimmte (Abbildung 9b, rechts). Diese Ergebnisse

fürten zur Aufklärung der Absolutkonfiguration der beiden Atrop-Diastereomere von Ancistrocladinium C (**15**), was letztendlich die Resultate der NOE-Korrelationen bestätigte.

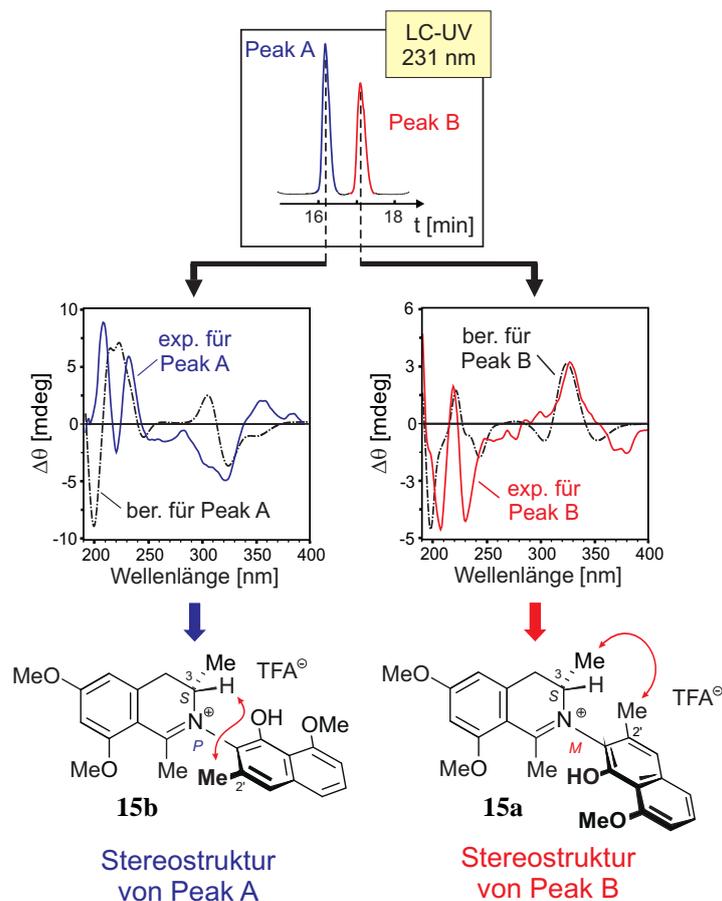
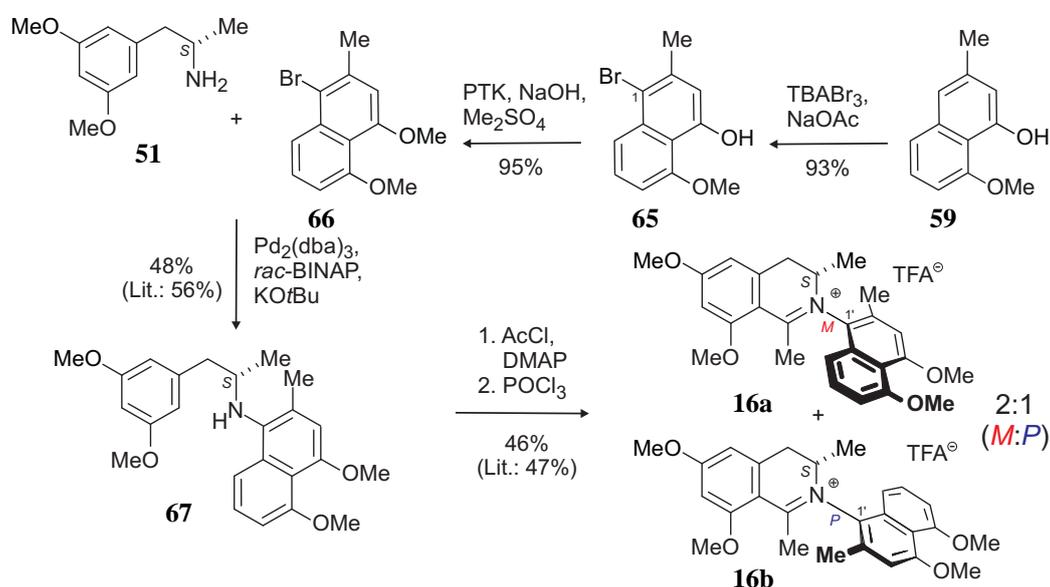


Abbildung 9. Bestimmung der Relativ- und Absolutkonfiguration der *N,C*-Achse der beiden Atrop-Diastereomere von Ancistrocladinium C (**15**) durch NOE-Untersuchungen und Vergleich von experimentellen mit quantenchemisch berechneten CD-Spektren (vergleichend wurden auch die entsprechenden offline-Spektren vermessen, siehe Experimenteller Teil).

Da die Synthese des Naphthalin-Bausteins **66** für die Herstellung des potenziellen Naturstoffs Ancistrocladinium D (**16**) nur wenig zufriedenstellende Ausbeuten lieferte und die beiden Atrop-Diastereomeren von **16** bisher nicht in reiner Form vorlagen^[78,79] und somit auch nicht für Bioaktivitätstestungen zur Verfügung standen, sollte **16** erneut synthetisiert werden.

In der neuen Synthesestrategie halogenierte man die Naphthalin-Komponente nicht mit elementarem Brom (nicht abgebildet), da dies immer zu mehreren Nebenprodukten führte.^[79] Die Verwendung eines Halogenierungsreagenzes, welches Brom *in situ* erzeugt, wie z.B. Tetrabutylammoniumtribromid (TBABr₃), erschien deshalb die Methode der Wahl zu sein. Die Umsetzung des Naphthols **59**,^[81] schon bekannt aus der Synthese von Ancistrocladinium

C (**15**), mit TBABr₃ in Gegenwart von NaOAc als Puffer lieferte das erwünschte Produkt **65** in sehr guten Ausbeuten (93%). Die Regioselektivität der Bromierung ist auf die dirigierenden Gruppen zurückzuführen. Die OH-Gruppe lenkt in *ortho*- und in *para*-Position, wie auch die Me-Gruppe. Durch den +M-Effekt und –I-Effekt der Hydroxygruppe wird das Brom-Atom vorzugsweise in *para*-Position zur OH-Gruppe und in *ortho*-Position zur Methyl-Gruppe substituiert. Ein weiterer Grund für die Regioselektivität ist, dass der Ring mit OH-Gruppe und Methyl-Gruppe durch den +I-Effekt der Me-Gruppe elektronenreicher ist und somit besser für eine nukleophile aromatische Substitution geeignet ist. Durch Methylierung der OH-Funktion unter Phasentransferkatalyse wurde das zur Kupplung benötigte Naphthalin **66** in einer 95proz. Ausbeute erzeugt (Schema 9).



Schema 9. Synthese des *N*,1'-gekuppelten Naphthyldihydroisochinolins Ancistrocladinium D (**16**).

Die Aminierung des Naphthalins **66** mit dem primären Amin **51** wurde unter den gleichen Bedingungen wie in der Synthese von **13** und **50** durchgeführt. Nach 3 d unter Rückfluss wurde das gewünschte Produkt **67** in zufriedenstellender Ausbeute isoliert (48%). Acetylierung von **67** in 72proz. Ausbeute und Umsetzung des Amids mit POCl₃ resultierten im Naphthyldihydroisochinolin **16** (64% Produkt). Dabei erhielt man Ancistrocladinium D (**16**) in einem 2:1-Verhältnis der – konfigurativen stabilen – Atrop-Diastereomere **16a** und **16b**. Die Trennung der beiden Diastereomeren gelang, im Gegensatz zum Naturstoff Ancistrocladinium A (**13**),^[78,79] durch eine Waters-Symmetry-C₁₈-Säule.

Die Zuordnung der Absolutkonfiguration der *N*,*C*-Achsen relativ zum Stereozentrum an C-3 wurde durch 2D-NMR-Untersuchungen an den reinen Isomeren durchgeführt.

Wechselwirkungen zwischen H-8' und dem Proton an C-3 (Abbildung 10) oberhalb der Ebene und Interaktionen zwischen den Protonen der Methylgruppen an C-2' und C-3 unterhalb der Molekülebene von **16a** ergaben, in Kombination mit der bekannten (*S*)-Konfiguration an C-3, eine (*M*)-Konfiguration der Achse im Hauptdiastereomer von Ancistrocladinium D, **16a**. Für das Minderdiastereomer **16b** erhielt man durch NOE-Wechselwirkungen zwischen H-3 und Me-2' und zwischen der Methylgruppe an C-3 und dem Proton an H-8' eine (*P*)-Konfiguration der Iminium-Arylachse.

Diese vorläufige Zuordnung wurde durch experimentelle CD-Untersuchungen in Kombination mit quantenchemischen Berechnungen von Y. Hemberger aus unserem Arbeitskreis überprüft. Der Vergleich der experimentellen mit den vorhergesagten Spektren von **16a** und **16b** bestätigte die durch die NMR-Untersuchungen getroffene Zuordnung (Abbildung 10).^[78]

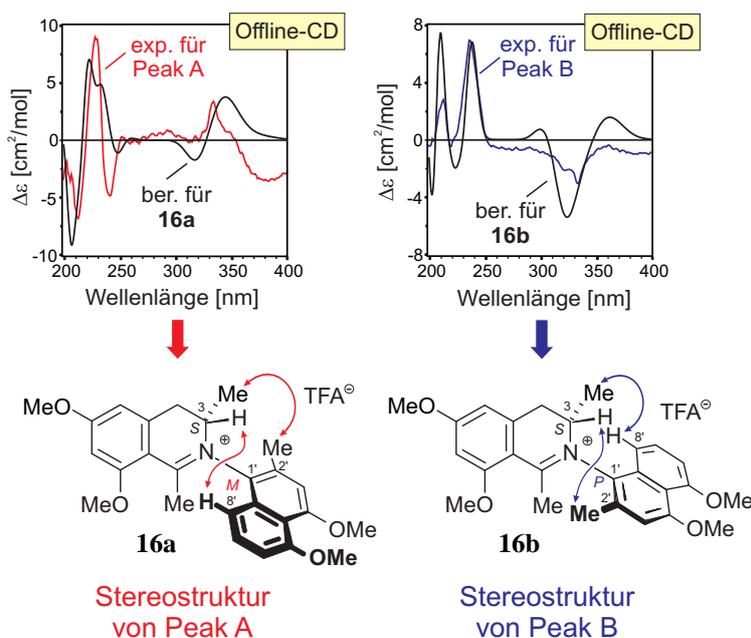


Abbildung 10. Stereochemische Zuordnung der Achsenkonfiguration der beiden Atrop-Diastereomere von Ancistrocladinium D (**16**) durch NOE-Untersuchungen und experimentelle (offline) CD-Spektren in Kombination mit quantenchemischen Berechnungen.

Die neuen synthetisierten Verbindungen wurden sowohl am Schweizerischen Tropeninstitut in der Arbeitsgruppe von Prof. Brun als auch im Rahmen des SFB 630 gegen die Erreger verschiedener Tropenkrankheiten der Gattungen *Plasmodium*, *Leishmania* und *Trypanosoma* getestet (Tabelle 2).^[88-90]

Tabelle 2. Bioaktivitäten (IC₅₀-Werte) der Verbindungen **15a**, **15b**, **16a** und **16b** und der bekannten Naturstoffe Ancistrocladinium A (**13**) und B (**50**).^a

	15a	15b	16a	16b	13 ^[25]	50 ^[25]
<i>P. falciparum</i> Standard: Chloroquin 0.156	>12	10.2	3.74	6.81	0.60	2.12
<i>T. cruzi</i> Standard: Benznidazol 1.75	25.1	15.9	0.73	3.29	>70	3.05
<i>T. brucei rhodesiense</i> Standard: Melarsoprol 0.0075	11.5	5.90	0.93	2.86	0.18	0.96
<i>T. brucei brucei</i> Standard: Pentamidin 0.0029	12.2	12.1	3.19	3.74	-	-
<i>L. donovani</i> Standard: Miltefosin 0.48	90.4	31.4	7.43	18.5	0.09	2.71
<i>L. major</i> Standard: Miltefosin 31.9	41.8	37.3	38.5	65.4	7.30	6.63
Cytotoxizität (L-6 Zellen) Standard: Podophyllotoxin 0.012	45.1	48.5	23.9	>100	60.7	4.95
J774.1 Makrophagen Standard: Miltefosin 40.8	>100	>100	>100	>100	52.7	19.5

^aAlle Werte sind in μM angegeben.

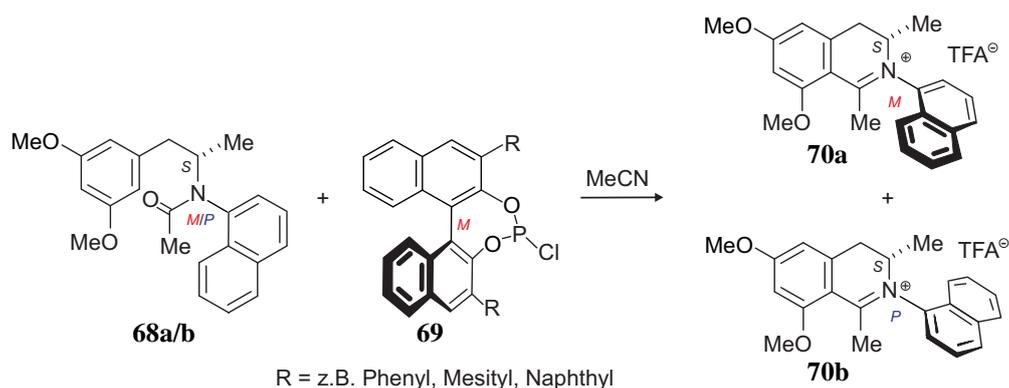
Während alle getesteten Verbindungen keine oder nur eine sehr geringe Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* und alle Trypanosomen-Stämme zeigten, war die Aktivität gegen *Leishmania major* im Bereich des Standards Miltefosin. Die Cytotoxizität gegen L-6-Mauszellen der (*M*)-konfigurierten Atrop-Diastereomere von Ancistrocladinium C (**15a**) und D (**16a**) war z.T. erheblich höher als die Werte der entsprechenden (*P*)-Atrop-Diastereomere. Insgesamt zeigten die Verbindungen **15** und **16** deutlich schlechtere Aktivitäts-Werte gegen die getesteten Pathogene als die verwandten Naturstoffe, die Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrocladinium A (**13**) und B (**50**).^[25,41]

3.3 Stereochemische Untersuchungen zur atrop-selektiven Synthese *N,C*-gekuppelter Naphthyldihydroisochinoline

3.3.1 Untersuchungen zur Stereostruktur und Stabilität der Acetamide **54a** und **54b**

Bei der Synthese des *N,8'*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloids Ancistrocladinium A (**13**) erhielt man nach der Bischler-Napieralski-Cyclisierung stets ein Gemisch aus beiden Atrop-Diastereomeren in einem Verhältnis von 2.5:1 (*M:P*). Bei der Isolierung aus Pflanzenmaterial von *A. cochinchinensis* bekam man **13** in einem Atrop-Diastereomeren-Verhältnis von 3:1 (*M:P*) aus Blättern oder 10:1 aus Stammrindenmaterial.^[77] Die Konfiguration der *N,C*-Achse musste somit vom Stereozentrum an C-3 beeinflusst werden, da sowohl bei isoliertem als auch synthetischem Material immer bevorzugt das (*M*)-Atrop-Diastereomer vorlag. Bisher war eine Trennung der Atrop-Diastereomere im Gegensatz zu allen anderen Kupplungstypen – *N,1'*, *N,3'* und *N,6'* – trotz intensiver Bemühungen nicht gelungen, auch nicht an chiralen HPLC-Phasen.^[77-79] Es erschien deshalb lohnenswert, dieses Atrop-Diastereomeren-Verhältnis genauer zu untersuchen und eine Synthesestrategie zu Atrop-Diastereomer-reinem Material von **13** zu entwickeln. Zudem sollte nun erstmals auch dieses Material für Bioaktivitätstestungen zur Verfügung gestellt werden, da man bei verwandten *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolininen einen z.T. sehr deutlichen Aktivitätsunterschied zwischen dem (*M*)- und (*P*)-Atrop-Diastereomer bei den biologischen Testungen festgestellt hatte (siehe Kapitel 3.2).

Erste Vorarbeiten zur Modellverbindung **70** in unserem Arbeitskreis^[79,91] zeigten, dass durch den Einsatz chiraler Auxiliare, z.B. des Binaphthylderivats **69**, bei dem Aufbau der Iminium-Arylachse das Diastereomeren-Verhältnis sowohl zugunsten des (*M*)- als auch des (*P*)-konfigurierten Atrop-Diastereomers von **70** verändert werden kann (Schema 10). Die Bildung eines intermediär gebildeten Iminiumphosphits konnte allerdings nicht bestätigt werden, wenngleich diese chiralen cyclischen Phosphite einen Einfluss auf das Diastereomeren-Verhältnis zeigten.^[91]



Schema 10. Umsetzung des Amids **68** mit dem chiralen Chlorophosphit **69** zum Dihydroisochinolin **70**.^[79,91]

Da man während der oben beschriebenen Analysen keine eindeutigen Ergebnisse erhalten hatte, wurde ein weiterer Ansatz zur Synthese von Atrop-Diastereomer-reinem Material von **70** geprüft. Interessanterweise erhielt man sowohl NMR-spektroskopisch als auch HPLC-chromatographisch stets zwei Formen für **68**. Untersuchungen zur Stereostruktur des Amids **68** deuteten auf die Anwesenheit zweier diastereomerer Verbindungen hin. Nach der HPLC-chromatographischen Trennung der Acetamide **68a** und **68b** und anschließender Cyclisierung unter Bischler-Napieralski-Bedingungen von **68a** erhielt man das Naphthylisochinolin **70** in einem sehr guten Diastereomeren-Verhältnis von 93:7 (*M:P*).^[91] Ermutigt durch das positive Ergebnis, sollte dieses Verfahren nun auch auf das authentische Amid **54** zur Synthese von Ancistrocladinium A (**13**) angewendet werden.

Das Acetamid **54**, welches man durch Acetylierung unter DMAP-Katalyse des sekundären Amins **53** erhielt (Schema 5, Kapitel 3.1), zeigte sowohl im NMR als HPLC-chromatographisch zwei unterschiedliche Formen in einem Verhältnis von 44:56. Durch die Trennung dieser beiden Formen mittels HPLC an achiraler Phase erhoffte man sich weitergehende Informationen hinsichtlich ihrer Stereostruktur.

NOE-Untersuchungen an den reinen Verbindungen zeigten sowohl für **54a** als auch für **54b** eine Wechselwirkung zwischen H-1' und H-7' und den Protonen der Acetamid-Methylgruppe, was einer *E*-Konfiguration entsprach (Abbildung 11, grüne Pfeile). Im Gegensatz zu anderen *N,N*-disubstituierten Amiden,^[92,93] welche gewöhnlich eine *Z*-Konfiguration bevorzugen, favorisieren *N*-Alkyl-substituierte Anilide eine *E*-Konfiguration, in welcher die Aryl-Gruppen (hier der Naphthalin-Baustein) und der Amid-Sauerstoff (hier das Acetamid) *trans* zueinander stehen.^[94-100] Dieses unerwartete Verhalten der Anilide resultiert aus einer Elektron-Elektron-Abstoßung zwischen den freien Elektronenpaaren des

Carbonyl-Sauerstoffs und dem π -System des Naphthalin-Rings und der sterischen Repulsion zwischen dem *N*-Alkyl-Substituenten und der Methyl-Gruppe.^[95,96,98,100] Eine Destabilisierung dieser Art führt zu einer Bevorzugung der *E*-Konfiguration.

Weitere NOE-Korrelationen in der Serie H-2' – H-1 – Me-2 für das Hauptdiastereomer **54a** und eine Interaktion zwischen H-2 und H-1'' ergaben eine (*M*)-Konfiguration der Iminium-Arylachse, während Wechselwirkungen in der Reihe H-2' – H-1 – Me-2 – H-1' auf eine (*P*)-Konfiguration für das Minderdiastereomer **54b** hindeuteten (Abbildung 11, rote Pfeile).

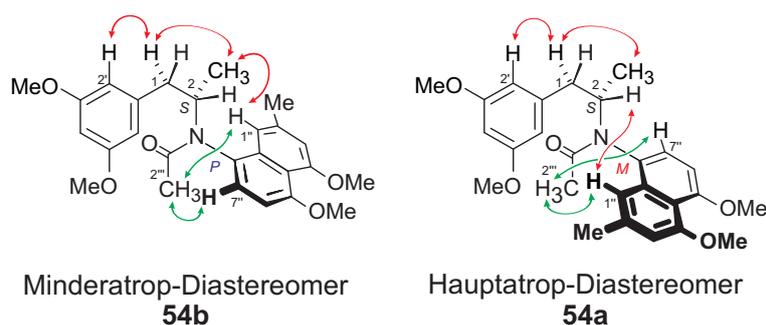


Abbildung 11. Entscheidende NOESY-Wechselwirkungen für die Bestimmung der Konformation an der Amid-Funktion (grüne Pfeile) und der Konfiguration der *N,C*-Achse (rote Pfeile) der Anilide **54**.

Neben diesen Korrelationen wurden allerdings auch weitere, schwache Wechselwirkungen beobachtet, welche unerwartet waren. Deshalb sollte zudem die Absolutkonfiguration der *N,C*-Achse von **54a** und **54b** durch experimentelle CD-Spektren in Kombination mit quantenchemisch berechneten Spektren bestätigt werden. Die Atrop-Diastereomere von **54** wurden dazu durch HPLC an achiraler Phase getrennt und die CD-Spektren im stopped-flow-Modus aufgenommen. Das Spektrum des schnelleren HPLC-Peaks stimmte mit dem durch A. Schaumlöffel für das (*P*)-Atrop-Diastereomer **54b** berechneten Spektrum gut überein, während das Spektrum des langsameren HPLC-Peaks sehr gut zu dem für **54a** vorhergesagten passte.^[101] Somit wurde Peak A die Absolutkonfiguration *P,S* und Peak B *M,S* zugeordnet (Abbildung 12).

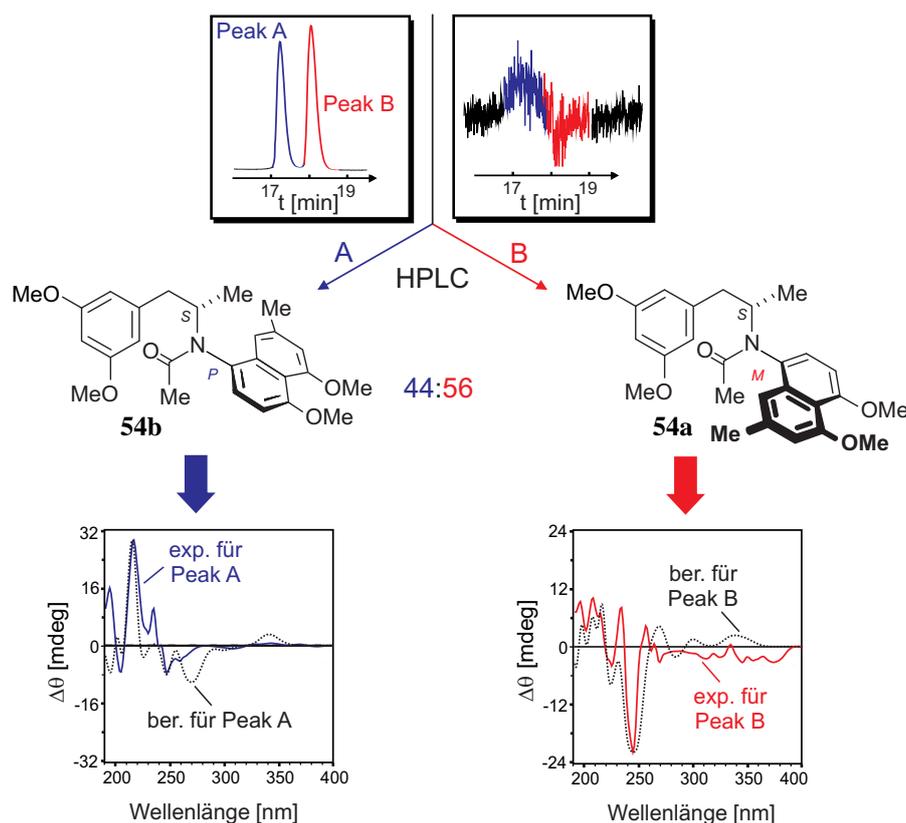


Abbildung 12. Zuordnung der Absolutkonfiguration der beiden Atrop-Diastereomere **54a** und **54b** durch HPLC-CD-Messungen in Verbindung mit quantenchemischen CD-Rechnungen (die Spektren wurden zusätzlich auch offline vermessen, siehe Experimentaltteil).

Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die beiden durch NMR und HPLC-UV beobachteten unterschiedlichen Formen des Acetanilids **54** zwei konfiguratив stabile Atrop-Diastereomere waren, welche durch HPLC an achiraler Phase in reiner Form gewonnen werden können. Zur Untersuchung der konfigurativen Stabilität der *N,C*-Achse wurden die beiden Atrop-Diastereomere **54a** und **54b** HPLC-chromatographisch getrennt, bei Raumtemperatur aufbewahrt und nach ausgewählten Intervallen das Diastereomeren-Verhältnis von Fraktion 1 (Peak A) und Fraktion 2 (Peak B) mittels HPLC an achiraler Phase bestimmt. Da man nach 600 min keine Umwandlung von **54a** in sein Atropisomer **54b** oder umgekehrt beobachtete, war anzunehmen, dass die Acetamide **54** eine bei Raumtemperatur konfiguratив stabile Achse besaßen (Abbildung 13).

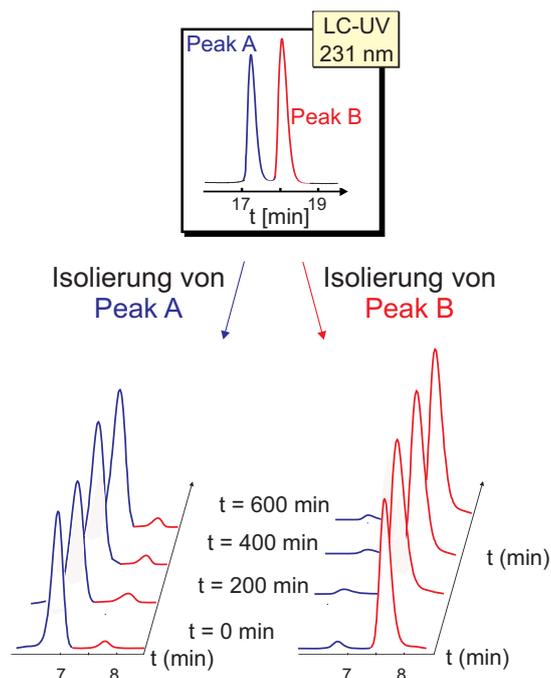
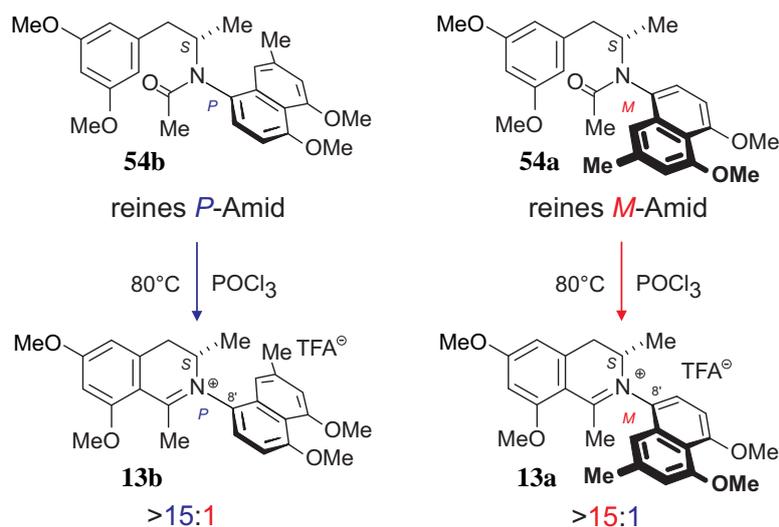


Abbildung 13. Untersuchung zur konfigurativen Stabilität der N,C -Achse der beiden Atrop-Diastereomere **54a** und **54b** durch Trennung der beiden Diastereomere an achiraler Phase (bei RT in MeCN) und Überprüfung des Atrop-Diastereomeren-Verhältnisses mittels HPLC-UV-Analytik nach definierten Intervallen.

3.3.2 Darstellung von *Ancistrocladinium A* (**13**) in Diastereomeren-reiner Form

Um zu überprüfen, welchen Einfluss die N,C -Arylachse in **54** auf den Ringschluss unter Bischler-Napieralski-Bedingungen zeigte, separierte man die beiden Atrop-Diastereomere von **54** und cyclisierte sie unter den gleichen Bedingungen wie schon für die 56:44-Mischung bei der Synthese von **13** (siehe Schema 5).^[78,79] In beiden Fällen erhielt man ein Diastereomeren-Verhältnis von über 15:1, unter Beibehaltung der Achsenkonfiguration, wenn eine Temperatur von 80°C nicht überschritten wurde (Schema 11). Wurde die Cyclisierung bei einer niedrigeren Temperaturen durchgeführt, verlängerte sich allerdings die Reaktionszeit unverhältnismäßig.



Schema 11. Getrennte Umsetzung der Atrop-Diastereomere **54a** und **54b** zu (annähernd) Atrop-Diastereomer-reinem Material von Ancistrocladinium A (**13**).

Somit stand erstmals nahezu Diastereomeren-reines Material von **13** zur Verfügung, welches man für die Untersuchung des Einflusses der Iminium-Kohlenstoffachse auf die biologischen Aktivitäten benötigte. Deshalb wurden die beiden Naphthylisochinolin-Alkaloide **13a** und **13b** sowohl im Schweizerischen Tropeninstitut in Basel als auch innerhalb des SFB 630 gegen die Erreger verschiedener Tropenkrankheiten getestet (Tabelle 3).

Tabelle 3. Bioaktivitäten (IC₅₀-Werte) der Verbindungen **13** (natürliches 10:1-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere),^[25,41,77] **13a** und **13b**.^a

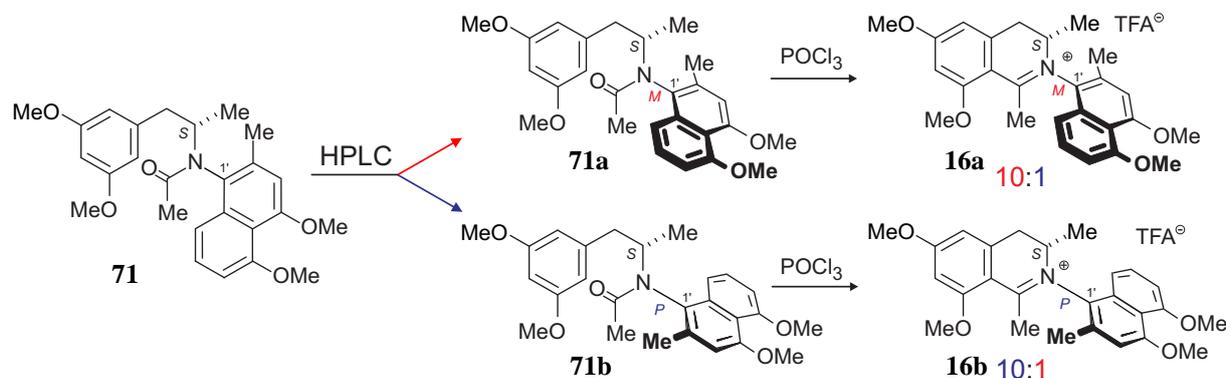
	13	13a	13b	13b:13a
<i>P. falciparum</i> (Stamm: K1) Standard: Chloroquin 0.128	0.60	0.58	8.64	14.9
<i>T. cruzi</i> Standard: Benznidazol 2.04	>70	0.01	45.9	4590
<i>T. brucei rhodesiense</i> Standard: Melarsoprol 0.0012	0.18	0.13	6.57	50.5
<i>T. brucei brucei</i> Standard: Pentamidin 0.0029	-	2.67	3.05	1.14
<i>L. donovani</i> Standard: Miltefosin 0.76	0.09	0.25	>100	-
<i>L. major</i> Standard: Miltefosin 31.9	7.3	20.6	>100	-
Cytotoxizität (L-6 Zellen) Standard: Podophyllotoxin 0.041	60.7	6.07	>100	-
Cytotoxizität (J774.1 Makrophagen) Standard: Miltefosin 40.8	52.7	>100	>100	-

^aAlle Werte in µM.

Das (*M*)-Atrop-Diastereomer von Ancistrocladinium A (**13a**) zeigte gegen die Erreger *P. falciparum*, *T. brucei rhodesiense* und *L. donovani* sehr gute Aktivitäten, welche im gleichen Wirksamkeitsbereich lagen wie die des isolierten Materials (**13**, 10:1-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere). Zudem wirkte **13a** auch noch sehr gut gegen *T. cruzi*, hatte allerdings auch eine 10-fach höhere Cytotoxizität gegen L-6 Mausezellen. Verbindung **13b** zeigte dagegen in allen durchgeführten Testungen kaum Aktivität gegen die getesteten Erreger, aber auch keine toxischen Effekte. Diese Ergebnisse verdeutlichen, welchen drastischen Effekt die Konfiguration an der *N,C*-Achse auf die biologischen Eigenschaften hat. So zeigte das auch in der Natur hauptsächlich vorliegende Atrop-Diastereomer **13a** äußert gute Aktivitäten, während das Minderatrop-Diastereomer **13b** keinen Einfluss auf die Hemmung des Erregerwachstums hatte.

Zur Bestätigung der beschriebenen Ergebnisse sollten weitere strukturell ähnliche Acetamide hergestellt und untersucht werden. Deshalb wurden die zur Synthese des *N*,1'-

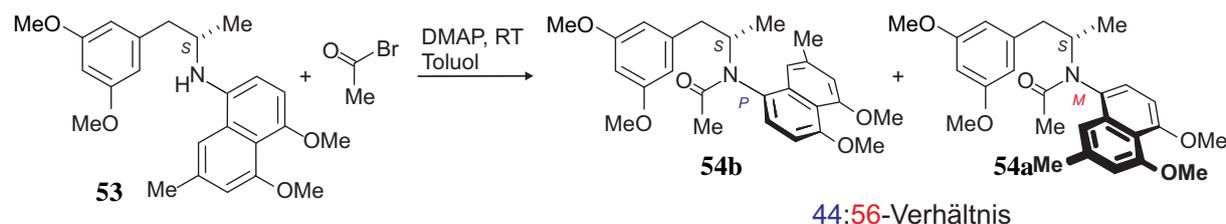
gekuppelten Naphthylisochinolins Ancistrocladinium D (**16**) benötigten Acetamide **71a** und **71b**^[78] an achiraler HPLC-Phase getrennt. Analog zur Herstellung von Diastereomer-reinem Material von Ancistrocladinium A (**13**) wurden die reinen Acetamide **71a** und **71b** zu **16a** bzw. **16b** cyclisiert, wodurch man die beiden Atrop-Diastereomere von **16** in einem (*M:P*)-Verhältnis von 10:1 bzw. 1:10 erhielt (Schema 12).



Schema 12. Trennung der Atrop-Diastereomere von **71** durch HPLC an achiraler Phase und Bischler-Napieralski-Cyclisierung der reinen Anilide zu **16a** und **16b**.

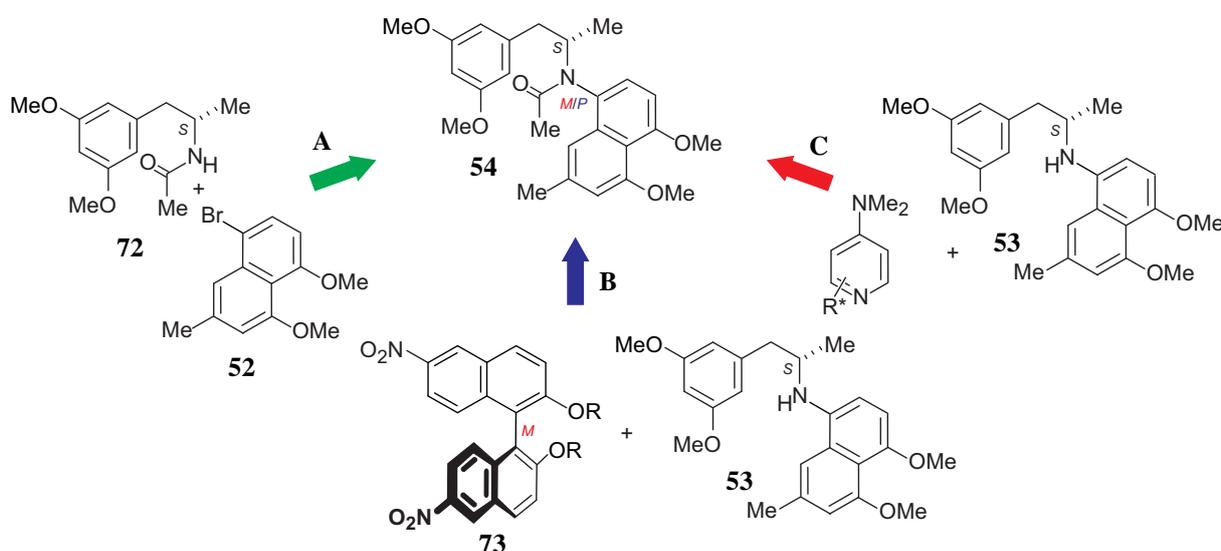
3.3.3 Beiträge zur atrop-selektiven Synthese der Acetamide **54a** und **54b**

Die Umsetzung des sekundärenamins **53** mit Acetylchlorid und DMAP erfolgte bisher stets unter drastischen Reaktionsbedingungen (>100°C).^[78,79] Zunächst sollte untersucht werden, ob die Erniedrigung der Reaktionstemperatur zu einer Erhöhung der Diastereoselektivität führte. Da sich bei einer Verringerung der Temperatur auf unter 80°C - die Schwellentemperatur für die Umwandlung der atrop-diastereomeren Acetamide **54a** und **54b** ineinander (siehe Kapitel 3.3.2) – die Reaktionszeit unverhältnismäßig verlängerte, wurde Acetylchlorid durch die reaktivere Brom-Spezies ersetzt. Allerdings führte die Umsetzung von **53** mit Acetylbromid bei Raumtemperatur erneut zu einem Diastereomeren-Verhältnis von 56:44 (*M:P*) (Schema 13).



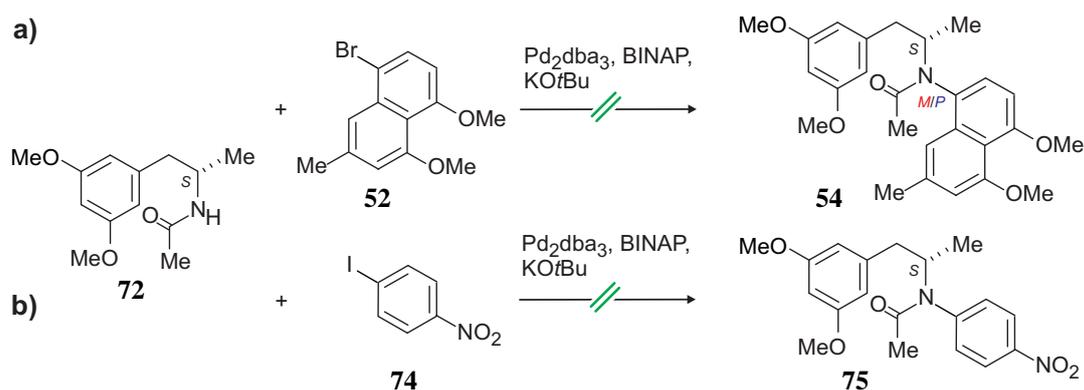
Schema 13. Umsetzung des sekundärenamins **53** mit Acetylbromid unter DMAP-Katalyse bei Raumtemperatur.

Es boten sich drei Möglichkeiten zur atrop-diastereoselektiven Synthese der Acetamide **54**. Bei der ersten Variante, **A**, sollte die *N,C*-Achse mittels Buchwald-Hartwig-Aminierung des Acetamids **72** mit dem Bromnaphthalin **52** aufgebaut werden. Eine weitere Möglichkeit, **B**, bestand in der Umsetzung des sekundären Amins **53** mit einem chiralen Acetylierungsreagenz, welches die Stereroinformation auf die Iminium-Kohlenstoff-Achse nach Abspaltung überträgt. Da durch Zusatz von DMAP Acetylierungs-Reaktionen unter Bildung eines intermediären Pyridinium-Ions katalysiert werden, erschien zudem die Umsetzung von **53** mit einem chiralen DMAP-Analogen gemäß Strategie **C** lohnenswert (Schema 14).



Schema 14. Konzepte zur atrop-selektiven Darstellung des Acetamids **54**: durch Buchwald-Hartwig-Aminierung (**A**, grüner Pfeil), durch Umsetzung mit chiralen Acetylierungsreagenzien (**B**, blauer Pfeil) oder mit chiralen DMAP-Analoga (**C**, roter Pfeil).

Zunächst wurde versucht, die *N,C*-Achse durch eine atrop-selektive Buchwald-Hartwig-Aminierung aufzubauen. In der Literatur findet dieser Reaktionstyp bei der Synthese strukturell ähnlicher Verbindungen breite Anwendung.^[95,102,103] Das Acetamid **72** wurde mit dem Bromnaphthalin **52** unter Pd-Katalyse (Pd_2dba_3) mit (*rac*)-BINAP als Ligand und $\text{KO}t\text{Bu}$ als Base umgesetzt. Allerdings konnte auch nach Veränderung der Reaktionsbedingungen - Lösungsmittel, Base und Pd-Quelle - kein Produkt nachgewiesen werden (Schema 15, a). Eine mögliche Ursache könnte die hohe Elektronendichte des Naphthalin-Bausteins sein. Deshalb sollte das Acetamid **72** zu Testzwecken mit einem elektronenarmen und sterisch weniger anspruchsvollen Substrat, wie dem Nitrobenzol **74**, umgesetzt werden. Allerdings gelang es auch bei dieser Reaktion nicht, Produkt zu isolieren, weshalb dieses Konzept nicht weiter verfolgt wurde (Schema 15, b).

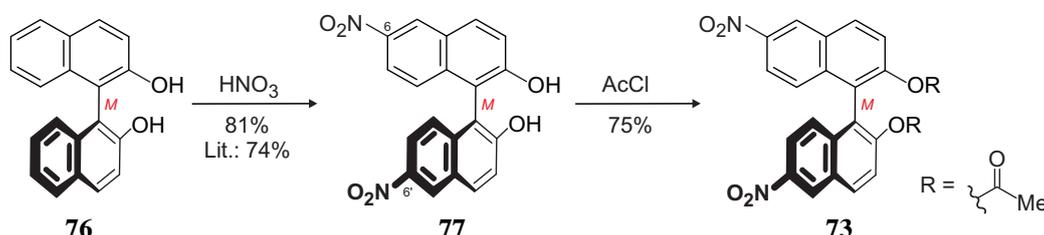


Schema 15. Versuch der Pd-katalysierten Kupplung des Amids **72** mit dem Bromnaphthalin **52** (a) oder dem Nitrobenzol **74** (b) gemäß Konzept A.

Bei Variante **B** sollte das sekundäre Amin **53** durch ein chirales Acetylierungsreagenz zum Acetamid **54** umgesetzt werden. Durch die Abspaltung des chiralen Auxiliars erhoffte man sich eine effiziente Übertragung der Stereoinformation. Bislang finden sich in der Literatur allerdings keinerlei Beispiele für solch eine Umsetzung.

Als chirales Hilfsmittel erschienen BINOL-Derivate sehr gut geeignet zu sein, da sowohl das (*M*)- als auch das (*P*)-Enantiomer gut zugänglich sind und zudem auch eine breite Substratvariabilität durch Derivatisierungen möglich ist.^[104,105] Da unsubstituiertes BINOL als Acetylierungsreagenz zu unreaktiv erschien, sollte durch die Substitution mit einem elektronen-ziehenden Liganden die Reaktivität erhöht werden.

Enantiomeren-reines (*M*)-BINOL (**76**) wurde durch HNO_3 selektiv an C-6 und C-6' mit einer NO_2 -Gruppe in 81proz. Ausbeute substituiert.^[106] Durch Umsetzung von **77** mit Acetylchlorid unter DMAP-Katalyse erhielt man das gewünschte Produkt **73** in einer Ausbeute von 75% (Schema 16).



Schema 16. Synthese des substituierten BINOL-Derivats **73**.

Die Analyse des Reaktionsverlaufs der Umsetzung desamins **53** mit **73** als chiraalem Auxiliar mittels HPLC-UV zeigte während des Erhitzens keinerlei Bildung des Produkts. Selbst die Zugabe von DMAP brachte keine Veränderung, es wurden lediglich die beiden Edukte reisoliert.

Die Variante, **C**, zur atrop-selektiven Synthese der Acetamide **54** war die Umsetzung des sekundären Amins **53** mit einem chiralen DMAP-Analogen und Acetylchlorid. Dabei sollte im ersten Schritt ein intermediär gebildetes Pyridinium-Salz entstehen, welches anschließend die Acetyleinheit auf **53** überträgt. Während dieser Additionsreaktion kann sich dann der Naphthalin-Baustein abhängig vom Auxiliar bevorzugt in eine Richtung einstellen, also *M* oder *P*.

Während des letzten Jahrzehnts wurde das Potenzial chiraler DMAP-Derivate als effektive enantio-selektive Katalysatoren entdeckt. Der Einsatz dieser Verbindungen bei der enantio-selektiven Acylierung von Alkoholen und Aminen oder auch bei Cycloadditionen zeigt das große Potenzial dieser Substanzklasse. Die größte Herausforderung bei der Entwicklung dieser Verbindungen ist es, eine effektive chirale Umgebung bei gleichbleibend hoher Nucleophilie zu schaffen. Als chirales Element kann dabei entweder ein Stereozentrum, eine Achse oder eine planarchirale Umgebung fungieren (Abbildung 14).^[107,108]

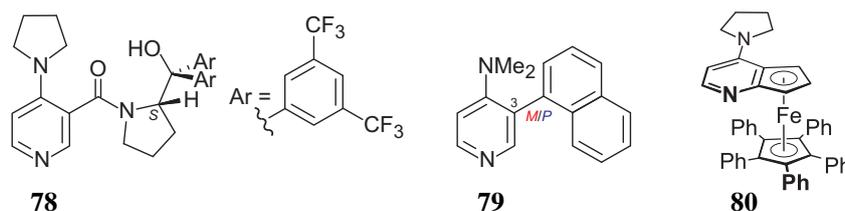
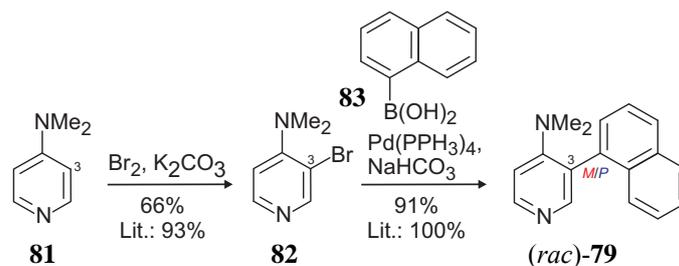


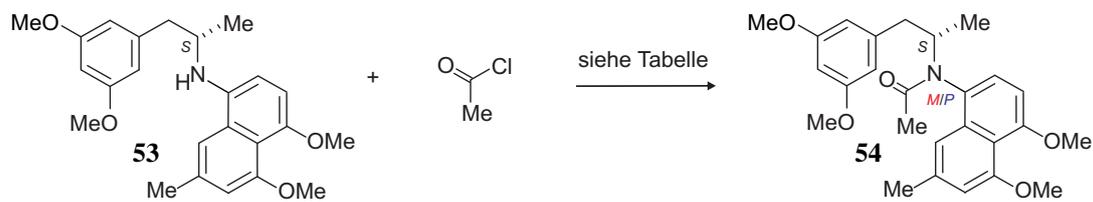
Abbildung 14. Die chiralen DMAP-Analoga **78**, **79** und **80** als Auxiliare für die atrop-selektive Herstellung der Acetamide **54a** und **54b**.

Neben dem planarchiralen Katalysator **80** und Verbindung **78** sollte das Amin **53** auch mit einem DMAP-Analogen mit einer axialchiralen Achse umgesetzt und das daraus resultierende Atrop-Diastereomeren-Verhältnis der Acetamide **54** analysiert werden. Verbindung **79** wurde ausgehend von DMAP (**81**) durch selektive Monobromierung an C₃ hergestellt.^[109] Als optimale Bedingung zur Suzuki-Kupplung von **82** mit der 1-Naphthalinboronsäure (**83**) erwies sich die von Spivey *et al.*^[110] entwickelte Methode in einem Zweiphasen-System (Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃-Lösung, Toluol). Dabei erhielt man Substanz **79** in einer exzellenten Ausbeute von 91% in einer racemischen Mischung seiner Enantiomere (Schema 17).



Schema 17. Darstellung von Verbindung **79** nach einer von Spivey *et al.* entwickelten Methode.^[110]

Die Umsetzung des sekundären Amins **53** mit dem DMAP-Derivat **78** und dem axialchiralen Analogon **79** bei RT ergab nach einer Reaktionszeit von 48 h ein Verhältnis von 65:35 zu Gunsten des (*P*)-Atrop-Diastereomers. Dieses Ergebnis bestätigte die Hypothese eines Einflusses der DMAP-Umgebung, da man somit erstmals das Acetamid **54b** im Überschuss erhielt. Durch Einsatz des planar-chiralen Liganden (*R*)-**80** erhielt man ein nahezu identisches Verhältnis (64:36), jedoch bei besserer chemischer Ausbeute (81%). Bei Verwendung des Enantiomers, (*S*)-**80**, sollte nun wieder eine deutliche Bevorzugung des (*M*)-Atrop-Diastereomers zu erwarten sein. Allerdings ergab die Umsetzung von **53** mit dem chiralen DMAP-Analogon (*S*)-**80** auch ein (*M:P*)-Verhältnis von 35:65. Somit schien die chirale Umgebung der DMAP-Derivate keinerlei Einfluss auf die gebildete Atrop-Diastereomeren-Rate im Sinne einer externen asymmetrischen Induktion zu haben. Die Begünstigung des Acetamids **54b** ist vermutlich auf sterische Faktoren im Sinne einer internen asymmetrischen Induktion zurückzuführen (Tabelle 4).

Tabelle 4. Umsetzung des sekundären Amins **53** mit Acetylchlorid unter Verwendung chiraler DMAP-Katalysatoren.

Versuch	DMAP Analogon	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	(<i>M:P</i>)-Verhältnis der Produkte	Ausbeute
1	DMAP	Toluol	RT	56:44	83
2	78	Toluol	80	41:59	83
3	78	Toluol	RT	35:65	75
4	78	CH ₂ Cl ₂	RT	40:60	77
5	(<i>R</i>)- 80	Toluol	RT	36:64	81
6	(<i>S</i>)- 80	Toluol	RT	35:65	78
7	79	Toluol	RT	34:66	75

4 Isolierung und Totalsynthese phenolischer Derivate von Ancistrocladinium A (13) sowie strukturell vereinfachter Analoga

4.1 Identifizierung und Isolierung von 6,4'-O-Didemethylancistrocladinium A (88) aus *Ancistrocladus cochinchinensis*

Ancistrocladus cochinchinensis ist eine tropische Lianenpflanze, beheimatet in den Regenwäldern Vietnams und verwandt mit der in weiten Teilen Südostasiens verbreiteten Art *Ancistrocladus tectorius*.^[72] Aus den Blättern von *A. cochinchinensis* wurden bisher nur wenige Naturstoffe isoliert, nämlich 6-O-Methylhamatinin, 6-O-Demethyl-7-*epi*-ancistrobrevin D, 7-*epi*-Ancistrobrevin D, 6-O-Demethyl-8-O-methyl-7-*epi*-ancistrobrevin D, zusammen mit einigen biosynthetisch verwandten Naphthochinon-Derivaten.^[111,112] Aus diesem Grund und weil diese Pflanzenart in der traditionellen Medizin als Diuretikum und Antiphlogistikum Verwendung findet,^[77] erschien *A. cochinchinensis* ein aussichtsreicher Kandidat für weitergehende phytochemische Untersuchungen zu sein. Deshalb wurde Pflanzenmaterial von *Ancistrocladus cochinchinensis* von M. Dreyer aus unserem Arbeitskreis und L. H. Ngoc (vom Institut für Industrielle Chemie, Vietnam) in der Region Ba Na (Provinz Da Nang, Vietnam) gesammelt. Das luftgetrocknete Blatt- und Baumrindenmaterial extrahierte man nacheinander mit *n*-Hexan, H₂O-MeOH (1:9) und CH₂Cl₂.^[113] Die vereinigten organischen H₂O-MeOH- und CH₂Cl₂-Extrakte wurden direkt durch präparative HPLC aufgearbeitet. Dabei wurden von Dr. I. Kajahn aus unserem Arbeitskreis vier bekannte *C,C*-verknüpfte Naphthylisochinoline isoliert: Ancistrobenomin A (84) und 6-O-Demethylancistrobenomin A (85), zwei komplett dehydrierte Alkaloide bekannt von der asiatischen Art *Ancistrocladus benomensis*,^[114] 4'-O-Demethylancistrocladin (86), vorher aus *Ancistrocladus tectorius* isoliert,^[36] und 5'-O-Demethylhamatin (87), früher schon in einer Zentralafrikanischen *Ancistrocladus*-Art gefunden.^[36,111] Zwei weniger polare Peaks wurden als die neuartigen *N,C*-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrocladinium A (13) und 4'-O-Demethylancistrocladinium A (14) identifiziert (Abbildung 15).^[25,41,77]

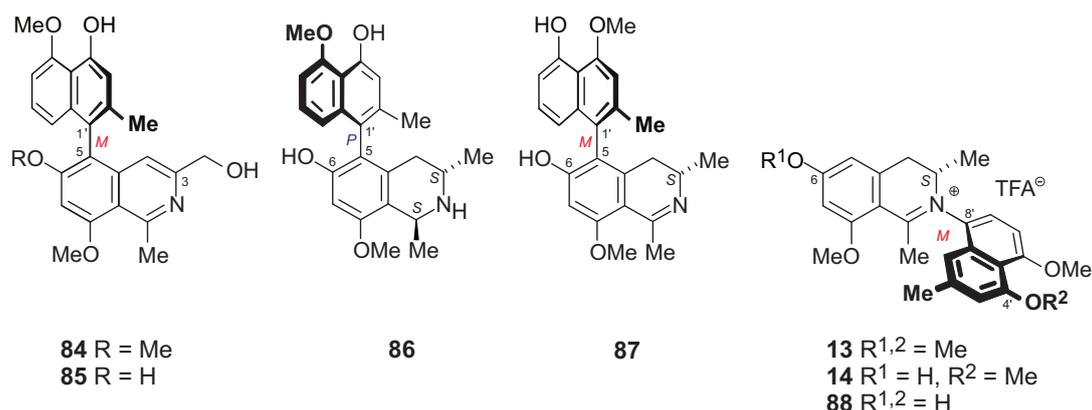


Abbildung 15. Alkaloide von *A. cochinchinensis*: Ancistrobenomin A (**84**), 6-*O*-Demethylancistrobenomin A (**85**), 4'-*O*-Demethylancistrocladin (**86**), 5'-*O*-Demethylhamatinin (**87**), Ancistrocladinium A (**13**), 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**) und 6,4'-*O*-Didemethylancistrocladinium A (**88**).

Neben 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A wurde ein weiterer, polarerer Peak im Pflanzenextrakt nachgewiesen, welcher spektroskopisch Ancistrocladinium A (**13**) und seinem *O*-Demethyl-Analog **14** sehr ähnlich war. Durch das UV-Spektrum erhielt man einen zusätzlichen Hinweis, dass es sich um ein *N,C*-verknüpftes Naphthylisochinolin-Alkaloid handelte,^[25] da das zweite UV-Maximum bathochrom um 30-40 nm im Vergleich zu den UV-Spektren analoger *C,C*-gekuppelter Alkaloide verschoben war.^[22] Die Summenformel dieser neuen Verbindung wurde mittels HREIMS zu C₂₄H₂₆NO₄⁺ bestimmt, was 28 u unter der Masse von **13** lag. Dies ließ vermuten, dass es sich hierbei um ein weiteres *N,8'*-verknüpftes Derivat handeln müsse, allerdings mit zwei freien Sauerstofffunktionen. Das ¹H-NMR-Spektrum des Alkaloids war den Spektren von **13** und **14** sehr ähnlich, was auf ein verwandtes Naphthyl-3,4-dihydroisochinolin hindeutete. Der Hochfeld-verschobenen Methoxygruppe bei 3.94 ppm wurde die Position C-8 im Isochinolin-Teil zugewiesen, da eine NOE-Wechselwirkung zu H-7 beobachtet wurde, während die zu H-5 fehlte. Deshalb musste sich die zweite Hydroxyfunktion an Position C-6 befinden (Abbildung 16).

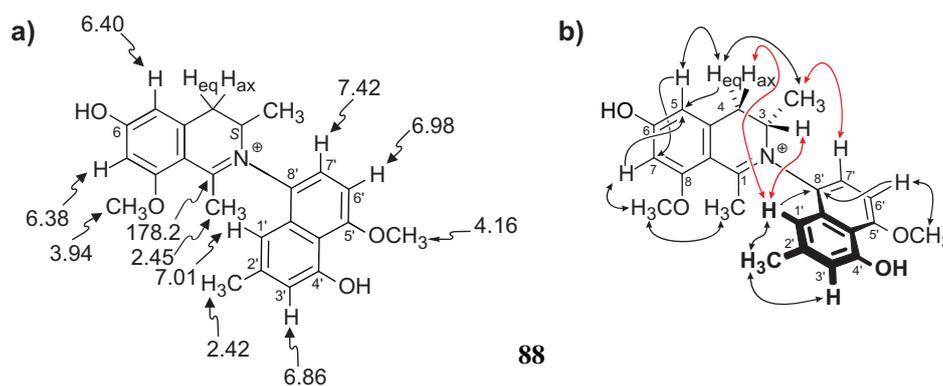


Abbildung 16. Ausgewählte NMR-Daten zur Bestimmung der Konstitution von 6,4'-O-Didemethylancistrocladinium A (**88**) und seiner Konfiguration an der *N,C*-Achse: ¹H- und ¹³C-NMR-Verschiebungen (a, δ in ppm), HMBC- (b, einzelne Pfeile) und NOESY- (doppelte Pfeile) Interaktionen.

Durch den in unserer Arbeitsgruppe etablierten oxidativen Ruthenium-vermitteltem Abbau^[115] wurde die Absolutkonfiguration des Stereozentrums an C-3 mit *S* bestimmt, ebenso wie bei Ancistrocladinium A (**13**).^[25] Durch dieses Ergebnis und NOE-Wechselwirkungen zwischen H-3 und H-4_{ax} zu H-1' und CH₃-3 und H-7' wurde die Konfiguration an der Achse als *M* bestimmt. Diese Annahme wurde durch die Übereinstimmung des CD-Spektrums von **88** mit dem Spektrum der 'Elternverbindung' **13** bestätigt (Abbildung 17).^[25,41]

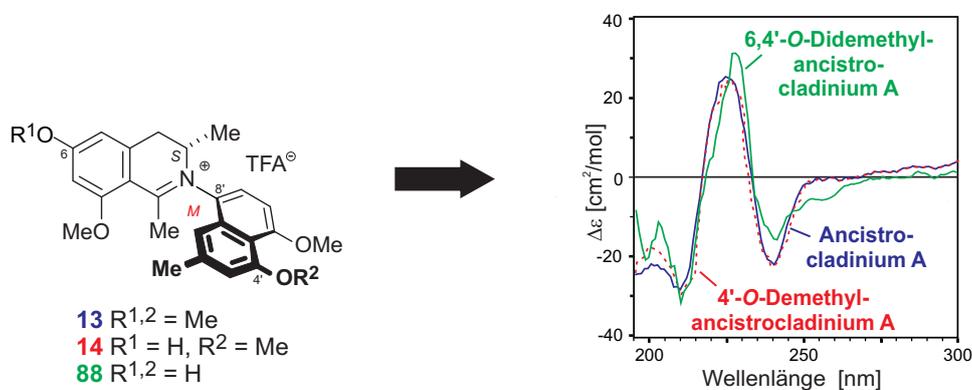


Abbildung 17. Experimentelle CD-Spektren von Ancistrocladinium A (**13**),^[25] 4'-O-Demethylancistrocladinium A (**14**) und 6,4'-O-Didemethylancistrocladinium A (**88**).^[41]

Im NMR-Spektrum des neuen *N,C*-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloids **88** wurde auch das (*P*)-konfigurierte Atrop-Diastereomer nachgewiesen, in Baumrindenmaterial in einem Verhältnis von 1:10 (*P*:*M*) und in Blattmaterial von 1:3. Genauso wie auch im Falle von Ancistrocladinium A (**13**)^[25] und im Gegensatz zu allen anderen *N,C*-Kupplungstypen – *N*-6', *N*-1' und *N*,3'^[78] – gelang es bisher nicht, die Atrop-Diastereomere von **88** zu trennen, noch nicht einmal auf chiralen HPLC-Phasen.

Wie schon bei Verbindung **13** und bei weiteren *N,C*-gekuppelten Naphthylisochinolin^[25,78] zeigten auch die beiden Verbindungen **14** und **88** ein ungewöhnliches Massenfragment von [M-16]. Zur Bestätigung, dass dies auch originäre Fragmente der *N,C*-verknüpften Naphthylisochinoline waren und nicht aus Verunreinigungen stammten, wurden ISD-ESI-Untersuchungen an den reinen Alkaloiden durchgeführt.^[116] Diese Experimente bestätigten die Abspaltung eines CH₄-Fragmentes, was durch MS/MS-Untersuchungen, am Beispiel von **13**, bestätigt wurde.^[117]

Beide Verbindungen **14** und **88** haben gemeinsam, dass der Naphthalin- und Isochinolin-Baustein durch eine ungewöhnliche Iminium-Arylachse verknüpft sind und **88** zum ersten Mal eine freie phenolische Funktion im Isochinolin-Teil aufweist. Während es viele Beispiele für mono- und diphenolische Analoga der *C,C*-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide gibt, wie z.B. *O*-Methyldioncophyllin A, Dioncophyllin A und *O*-Demethyldioncophyllin A,^[118-120] sind **14** und **88** die ersten phenolischen Vertreter des *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolins Ancistrocladinium A (**13**).

Einige der bekannten *C,C*- und *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide zeigten aussichtsreiche biologische Aktivitäten gegen die Erreger verschiedener Tropenkrankheiten, z.B. *Plasmodium falciparum* und *Trypanosoma cruzi*.^[23,26] Durch die Entdeckung der ersten *N,8'*-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide mit freien OH-Gruppen ermutigt, sollten diese Verbindungen hinsichtlich ihrer antiprotozoischen Aktivität untersucht werden (siehe Tabelle 5). Verbindung **14** zeigte gute antiplasmodiale Aktivitäten gegen den K1-Stamm von *P. falciparum* (resistent gegen Chloroquin und Primaquin), ähnlich wie Ancistrocladinium A (**13**),^[25] allerdings weit entfernt von den sehr guten Werten einiger *C,C*-verknüpfter Vertreter, während das bisphenolische Derivat **88** kaum Aktivitäten zeigte. In gleicher Weise waren die antiprotozoischen Aktivitäten von **88** moderat bis schwach gegen das Pathogen der Afrikanischen Schlafkrankheit (*Trypanosoma brucei rhodesiense* und den verwandten tierischen Erreger *Trypanosoma brucei brucei*), der Chagas-Krankheit (*T. cruzi*) und gegen Leishmaniose (*Leishmania donovani* Amastigoten und *Leishmania major* Promastigoten), wobei das monophenolische Derivat **14** eine ca. 70-fach höhere Aktivität gegen *T. cruzi* zeigte als das standardmäßig verwendete Arzneimittel Benznidazol. Des Weiteren hat das Mono-*O*-demethylierte Alkaloid **14** eine exzellente Aktivität gegen *L. donovani*, wesentlich höher als das häufig eingesetzte Medikament Miltefosin. Da sich die monophenolische Verbindung durch ihre hohen anti-infektiven Aktivitäten auszeichnete, bei vergleichsweise

geringer Cytotoxizität, wurden weitere monophenolische Analoga für Struktur-Aktivitäts-Studien synthetisiert (siehe Kapitel 4.2).^[41]

Tabelle 5. Bioaktivitäten (IC₅₀-Werte) der Verbindungen **14** und **88**.^a

	14	88
<i>P. falciparum</i> (Stamm: K1)	0.5	3.7
Standard: Chloroquin 0.128		
<i>T. cruzi</i>	0.03	6.0
Standard: Benznidazol 2.04		
<i>T. brucei rhodesiense</i>	0.3	4.8
Standard: Melarsoprol 0.0012		
<i>T. brucei brucei</i>	1.5	32.7
Standard: Pentamidin 0.0029		
<i>L. donovani</i>	0.1	12.8
Standard: Miltefosin 0.76		
<i>L. major</i>	30.1	>100
Standard: Miltefosin 31.9		
Cytotoxizität (L-6 Zellen)	53.9	69.1
Standard: Podophyllotoxin 0.041		
Cytotoxizität (J774.1 Makrophagen)	79.1	>100
Standard: Miltefosin 40.8		

^aAlle Werte in µM.

4.2 Totalsynthese des phenolischen *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloids 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**) und weiterer Mono-*O*-demethylierter Analoga

Die in Kapitel 4.1 beschriebenen exzellenten Aktivitäten gegen den Erreger der Chagas-Krankheit, *Trypanosoma cruzi*,^[41] machten 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**) zu einem sehr interessanten Target, da der Naturstoff nur in sehr begrenzten Mengen aus Pflanzenmaterial isoliert werden kann. Zur Darstellung dieser neuartigen Verbindung sollte auf das bereits etablierte Synthesekonzept (Schema 5) zurückgegriffen werden. Des Weiteren erschien die Synthese aller weiteren denkbaren phenolischen Analoga von Ancistrocladinium A (**13**) und D (**16**) für weitergehende SAR-Studien lohnenswert (Abbildung 18).

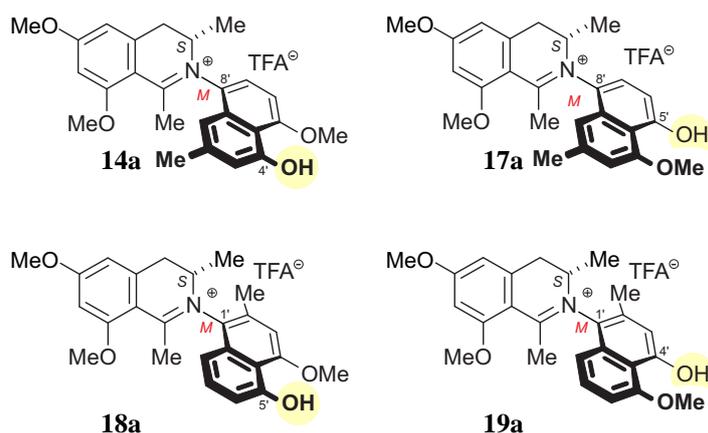
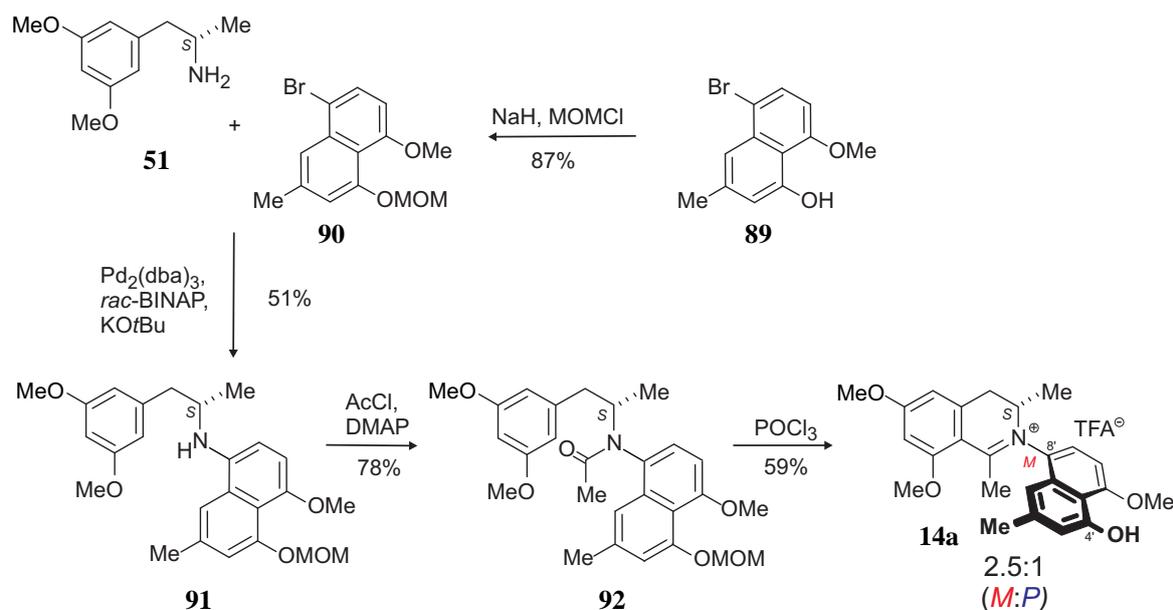


Abbildung 18. 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**) und die potenziellen Naturstoffe 5'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**17**), 4'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**18**) und 5'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**19**).

4.2.1 Darstellung von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**)

Den zur Synthese von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**) benötigten Naphthalin-Baustein **90** erhielt man ausgehend vom bekannten Hydroxynaphthalin **89**,^[81] welches analog zur Synthese von Ancistrocladinium A (**13**) durch eine Diels-Alder-Reaktion hergestellt worden war. Die Darstellung des Edukts **90** erfolgte durch eine Umsetzung von **89** mit Methoxymethylchlorid und NaH als Base (Schema 18). Das aus dieser Reaktion resultierende Naphthalin **90** wurde anschließend durch eine Buchwald-Hartwig-Aminierung mit **51** in das sekundäre Amin **91** überführt. Das Schützen der Hydroxy-Funktion im Naphthalin-Teil war essentiell, da eine Umsetzung des primärenamins **51** mit dem Hydroxynaphthalin **89** nur zu sehr ungenügenden Ausbeuten führte (< 5%), während bei Verwendung des MOM-Ethers gute Ergebnisse erzielt wurden (51%). Die Herstellung des Amids **92** erfolgte durch Umsetzung des Amins **91** mit Acetylchlorid unter DMAP-Katalyse in 78proz. Ausbeute. Nach Bischler-Napieralski-Reaktion und Aufreinigung durch HPLC erhielt man das gewünschte Produkt **14** in einer Ausbeute von 59% und einem Atrop-Diastereomeren-Verhältnis von 2.5:1 (*M:P*).



Schema 18. Synthese von 4'-O-Demethylancistrocladinium A (**14**).

Die chromatographischen, physikalischen und spektroskopischen Daten von synthetisiertem **14** waren identisch zu denen des Naturstoffes. Ähnlich wie bei isoliertem Material lag auch bei synthetischem **14** vorwiegend das (*M*)-Atrop-Diastereomer vor, so dass der einzige Unterschied das Verhältnis der Atrop-Diastereomere war. Während **14** in Blättern von *A. cochinchinensis* in einem Atrop-Diastereomeren-Verhältnis von 10:1 (*M:P*) vorlag,^[41,77] erhielt man bei synthetischem Material 2.5:1. Das CD-Spektrum des totalsynthetischen 4'-O-Demethylancistrocladiniums A (**14**) passte mit dem des Naturstoffes gut überein, was die (*M*)-Absolutkonfiguration der Iminium-Kohlenstoff-Achse für das Hauptatrop-Diastereomer, **14a**, bestätigte (Abbildung 19).

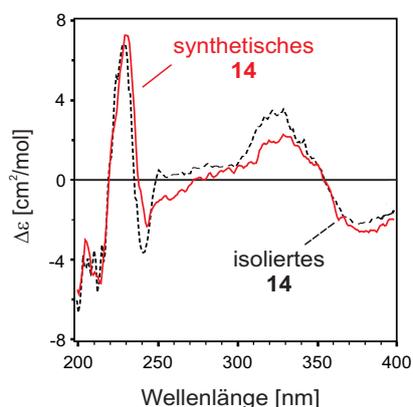
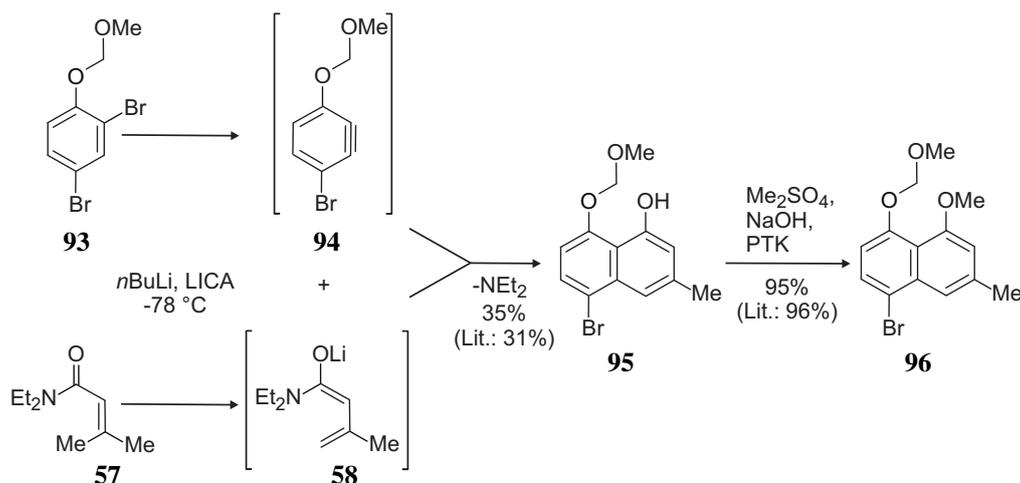


Abbildung 19. Vergleich der offline gemessenen CD-Spektren von isoliertem und synthetisiertem Material von 4'-O-Demethylancistrocladinium A (**14**).^[41,77]

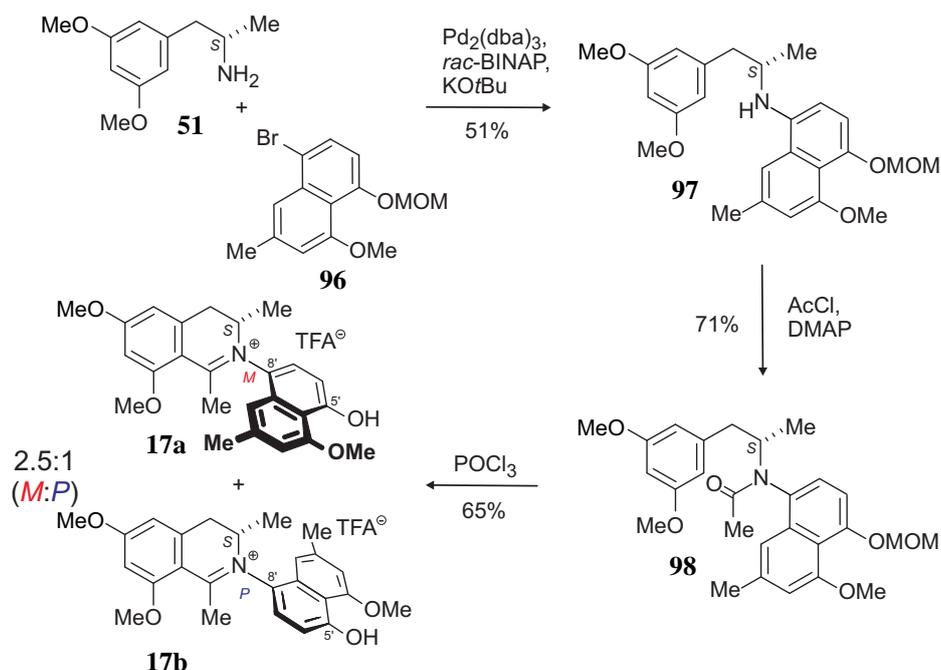
4.2.2 Darstellung weiterer phenolischer Derivate

Die Synthese der zur Darstellung von 5'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**17**) benötigten Naphthalin-Komponente **96** startete ausgehend vom geschützten Dibromphenol **93**. Analog zur Synthese der Naphthalin-Bausteine in der Herstellung der Michellamine^[121] erhielt man durch Diels-Alder-Reaktion des *in situ* generierten Arins **94** mit dem ebenfalls *in situ* erzeugten Amidienolat **58** das Naphthol **95**. Verbindung **95** wurde unter Phasentransfer-Katalyse zum Produkt **96** in 95proz. Ausbeute umgesetzt (Schema 19).^[121]



Schema 19. Darstellung des Naphthalin-Bausteins **96** durch Diels-Alder-Reaktion des *in situ* erzeugten Arins **94** mit dem Amidienolat **58** und anschließende *O*-Methylierung.^[121]

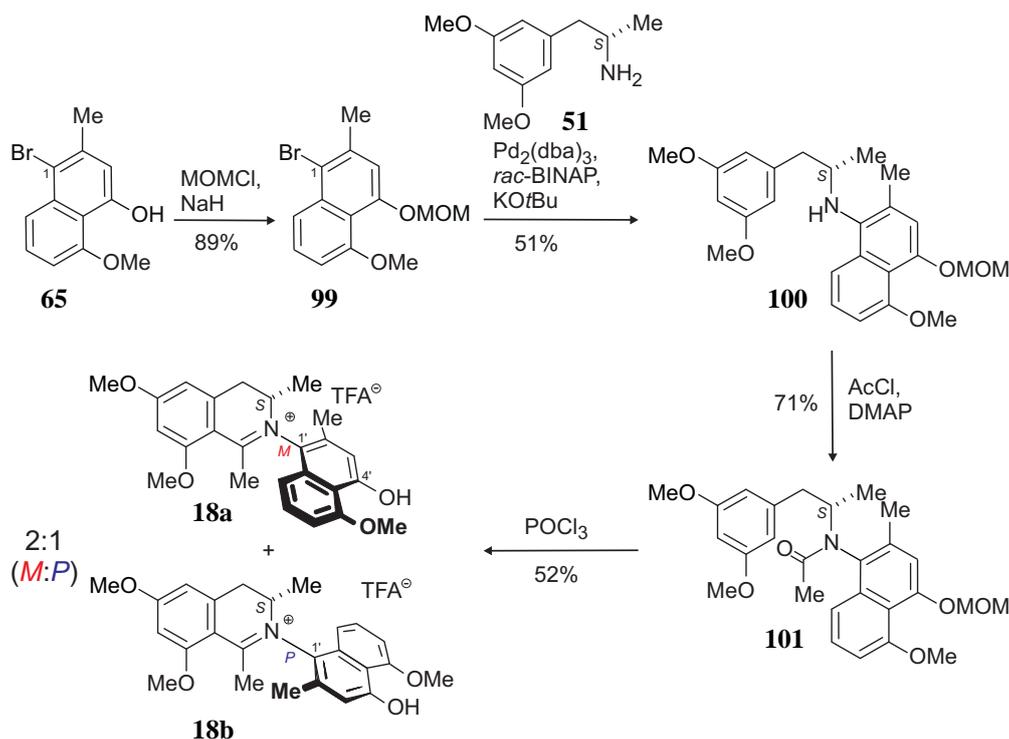
Die *N*-Arylierung des primärenamins **51** mit dem 8-Bromnaphthalin **96** lieferte das Amin **97** in 51proz. Ausbeute. Durch die erneute Zugabe von Pd_2dba_3 gelang es, anders als bei der Synthese von Ancistrocladinium D (**16**), nicht, die Ausbeute zu verbessern. Acetylierung des sekundärenamins **97** mit Acetylchlorid lieferte das Amid **98** in 71proz. Ausbeute. Durch Umsetzung des Amids **98** mit POCl_3 unter Bischler-Napieralski-Bedingungen erhielt man das gewünschte Produkt **17** in einer Ausbeute von 65% und einem (*M:P*)-Atrop-Diastereomeren-Verhältnis von 2.5:1 (Schema 20).



Schema 20. Herstellung von 5'-O-Demethylancistrocladinium A (17).

Analog zu allen bisher bekannten *N*,8'-verknüpften Naphthylisochinolinen gelang es auch bei 5'-O-Demethylancistrocladinium D (17) nicht, die Atrop-Diastereomeren voneinander zu trennen.

Die Naphthalin-Verbindung **99**, welche man zur Synthese des *N*,1'-verknüpften Naphthylisochinolins **18** benötigte, wurde ausgehend vom 1-Bromhydroxynaphthalin **65** erhalten, das bereits im Zuge der Synthese zu Ancistrocladinium D (**16**) hergestellt worden war (Schema 9). Das gewünschte Edukt **99** wurde durch MOM-Schützen der Hydroxy-Funktion des Naphthols **65** unter Verwendung von NaH als Base in sehr guten Ausbeuten (89%) erhalten. Die Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierung des Naphthalins **99** mit **51** lieferte das sekundäre Amin **100** in 51prozent. Ausbeute. Durch Umsetzung desamins **100** mit Acetylchlorid unter DMAP-Katalyse und Cyclisierung mit POCl_3 erhielt man 4'-O-Demethylancistrocladinium D (**18**) in einer moderaten Ausbeute von 37% über zwei Stufen. Neben dem erwünschten Produkt wurden HPLC-chromatographisch noch weitere Peaks detektiert. Eine Isolierung dieser Nebenprodukte gelang allerdings nicht, da sie sich während der präparativen Aufreinigung zersetzten (Schema 21).



Schema 21. Synthese des ersten phenolischen Derivats von Ancistrocladinium D (**16**).

Im Gegensatz zu den *N*,8'-gekoppelten Naphthylisochinolinen gelang es, die Atrop-Diastereomeren von **18** an achiraler Phase chromatographisch zu trennen. Dies konnte genutzt werden zur Bestimmung der Absolutkonfiguration. Die CD-Spektren der HPLC-Peaks, aufgenommen im stopped-flow-Modus, zeigten einen nahezu spiegelbildlichen Verlauf und waren denen der 'Elternverbindung' Ancistrocladinium D (**16**)^[78] sehr ähnlich. So entsprach das experimentelle CD-Spektrum der schneller eluierenden Verbindung dem für das (*P*)-Atrop-Diastereomer **18b** berechneten CD-Spektrum,^[122] während das für Peak B aufgenommene Spektrum sehr gut mit dem für das (*M*)-Atrop-Diastereomer **18a** vorhergesagten Spektrum übereinstimmte.

Diese Zuordnung wurde zudem durch 2D-NMR-Untersuchungen bestätigt. Im Hauptdiastereomer **18a** zeigten NOESY-Untersuchungen eine Korrelation zwischen dem Proton an C-8 und H-3 als auch zwischen den Protonen der Methylgruppen an C-2' und C-3. Somit musste das Hauptdiastereomer eine (*M*)-konfigurierte Iminium-Arylachse besitzen. Die NOE-Wechselwirkungen im Minderdiastereomer **18b** zwischen H-3 und den Protonen der Methylgruppe an C-2' als auch eine Kopplung zwischen H-8' und den unterhalb der Ebene befindlichen Protonen der Methylgruppe an C-3 entsprachen einer (*P*)-Konfiguration der *N*-Arylachse (Abbildung 20).

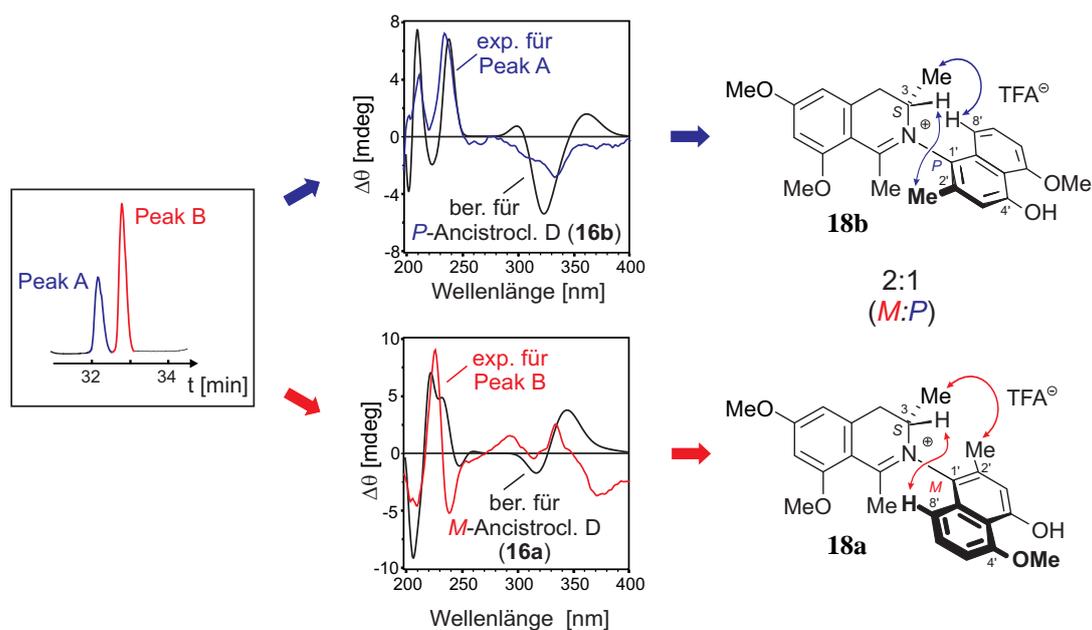
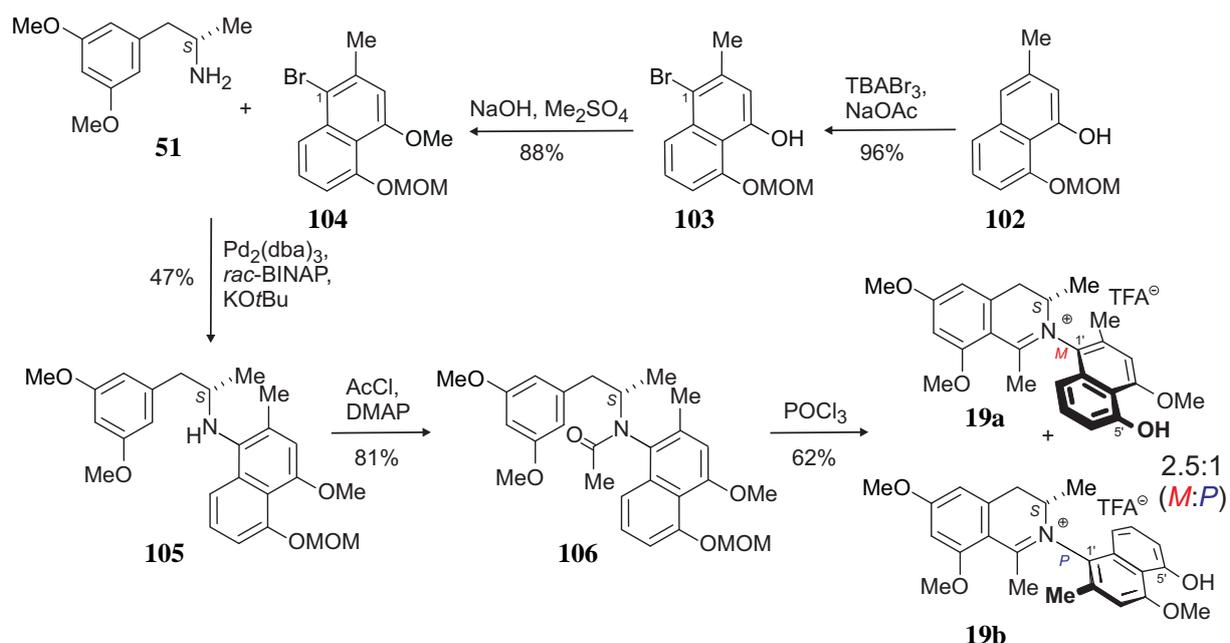


Abbildung 20. CD-Spektren der Atrop-Diastereomere von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**18**) und Bestätigung der zugeordneten Absolutkonfiguration der Iminium-Arylachse durch NOE-Wechselwirkungen.

Die Synthese von 5'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**19**) startete beim bekannten Naphthalin-Baustein **102**, welcher analog zu allen bisherigen Naphthalin-Hälften durch eine Diels-Alder-Cyclisierung hergestellt worden war (siehe Kapitel 3 und 4).^[81] Das Naphthol **102** wurde mit TBABr_3 in einer exzellenten Ausbeute von 96% regioselektiv an C-1 bromiert und unter Phasentransferkatalyse mit Me_2SO_4 an der phenolischen Funktion *O*-methyliert. Die *N*-Arylierung des Isochinolins **51** mit dem 1-Bromnaphthalin **104** lieferte das Amin **105** in einer Ausbeute von 47%. Nach der Acetylierung des sekundärenamins **106** und Bischler-Napieralski-Ringschluss erhielt man 5'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**19**) in einer moderaten Ausbeute von 62% und in einem 2.5:1-Verhältnis der (*M*:*P*-Atrop-Diastereomere (Schema 22).



Schema 22. Darstellung von 5'-O-Demethylancistrocladinium D (19).

Analog zu allen anderen *N*,1'-verknüpften Naphthylisochinolin^[78] gelang es auch in diesem Fall die Atrop-Diastereomeren von 5'-O-Demethylancistrocladinium D (19) an achiraler HPLC-Phase voneinander zu trennen. Die CD-Spektren der beiden Atrop-Diastereomere 19a und 19b, aufgenommen im stopped-flow-Modus, waren mit denen von Ancistrocladinium D (16) nahezu identisch (siehe experimenteller Teil).

4.2.3 Bioaktivitätsdaten der Verbindungen 14 und 17-19

Die neuen synthetisierten Verbindungen 17-19 und der synthetische Naturstoff 14 wurden sowohl am Schweizerischen Tropeninstitut in der Arbeitsgruppe von Prof. Brun als auch im Rahmen des SFB 630 gegen die Pathogene der Gattungen *Plasmodium*, *Leishmania* und *Trypanosoma* getestet (Tabelle 6).^[88-90]

Tabelle 6. Bioaktivitäten (IC₅₀-Werte) der Verbindungen **14** (synthetische 2.5:1-Mischung) und der potenziellen Naturstoffe **17**, **18** und **19**.^a

	14	17	18	19
<i>P. falciparum</i>	0.30	0.27	0.06	0.92
Standard: Chloroquin 0.156				
<i>T. cruzi</i>	0.06	0.20	0.04	6.13
Standard: Benznidazol 1.75				
<i>T. brucei rhodesiense</i>	0.20	0.02	0.005	0.28
Standard: Melarsoprol 0.0075				
<i>T. brucei brucei</i>	0.18	0.65	0.14	0.79
Standard: Pentamidin 0.0029				
<i>L. donovani</i>	0.25	0.46	0.22	1.52
Standard: Miltefosin 0.48				
<i>L. major</i>	1.60	1.65	1.60	3.35
Standard: Miltefosin 31.9				
Cytotoxizität (L-6 Zellen)	16.7	9.98	4.61	41.1
Standard: Podophyllotoxin 0.012				
J774.1 Makrophagen	30.5	18.7	11.0	44.2
Standard: Miltefosin 40.8				

^aAlle Werte sind in μM angegeben.

Während die *N*,8'-gekuppelten Substanzen **14** und **17** gegen *Plasmodium falciparum* nur eine moderate Wirkung zeigten, war die Aktivität gegen die Erreger der Leishmaniose bei beiden Verbindungen sehr gut. Außerdem erwiesen sich **14** und **17** zusätzlich aktiv gegen *Trypanosoma brucei rhodesiense* und *Trypanosoma cruzi*. Bei den *N*,1'-verknüpften Verbindungen war nur das 4'-*O*-Derivat von Ancistrocladinium D (**18**) sehr aktiv gegen nahezu alle getesteten Erreger, während 5'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**19**) nur sehr moderate biologische Aktivitäten zeigte. Die Werte der getesteten Verbindungen (mit Ausnahme von **19**) lagen im Bereich der komplett *O*-methylierten Substanzen Ancistrocladinium A (**13**)^[25] und D (**16**). Aufgrund dieser vielversprechenden biologischen Eigenschaften sollen exemplarisch mit dem Naturstoff **14** weiterführende *In-vivo*-Untersuchungen durchgeführt werden. Zudem sollen weitere Testungen zur Analyse der Cytotoxizität in der AG von Prof. Sendtner gemacht werden.

4.3 Totalsynthese dimerer und doppelter Naphthylisochinolinium-Salze

Neben den bisher erwähnten monomeren Vertretern der Naphthylisochinolinium-Salze^[123] wurden auch dimere und doppelte Repräsentanten dieser interessanten Klasse in unserem Arbeitskreis von T. Gulder^[79] und C. Albert^[124] synthetisiert. Dabei zeigten insbesondere die Substanzen **107-109** hervorragende antibakterielle Aktivitäten (Abbildung 21). Die monomeren Vertreter dieser Verbindungen waren hingegen komplett inaktiv.^[79] Besonders hervorzuheben war dabei die Aktivität der Naphthylisochinoline **107-109** gegen die multiresistenten Staphylokokken-Stämme *S. aureus* 325 und *S. epidermidis* RP62A, gegen welche gegenwärtig kaum wirksame Antibiotika verfügbar sind.^[79]

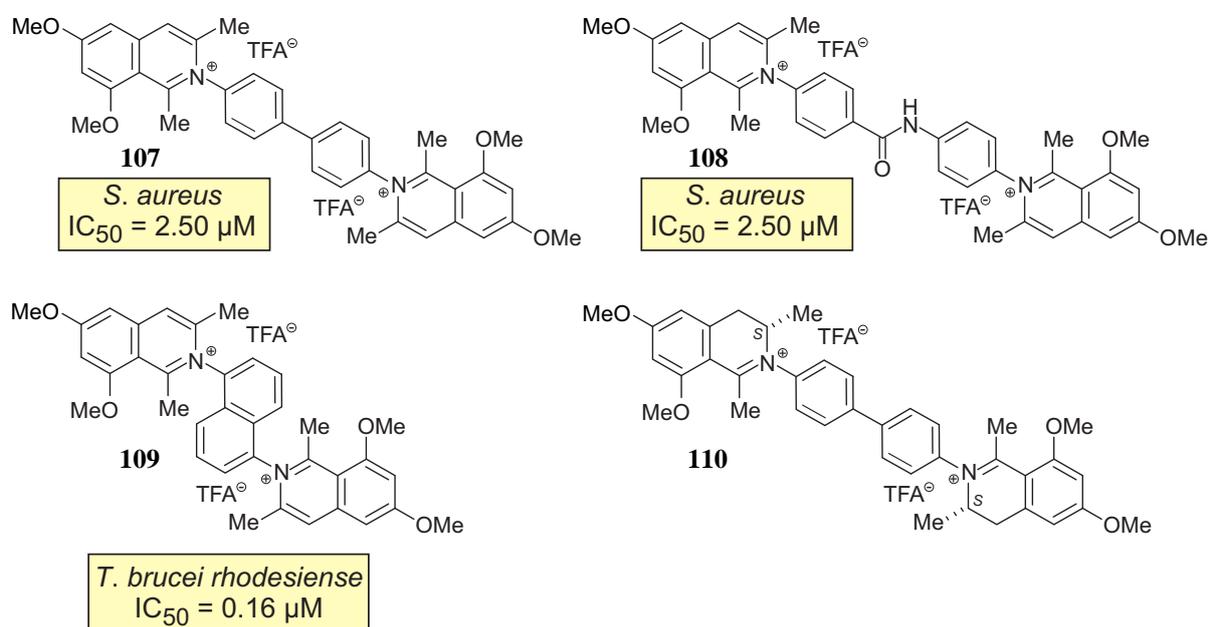
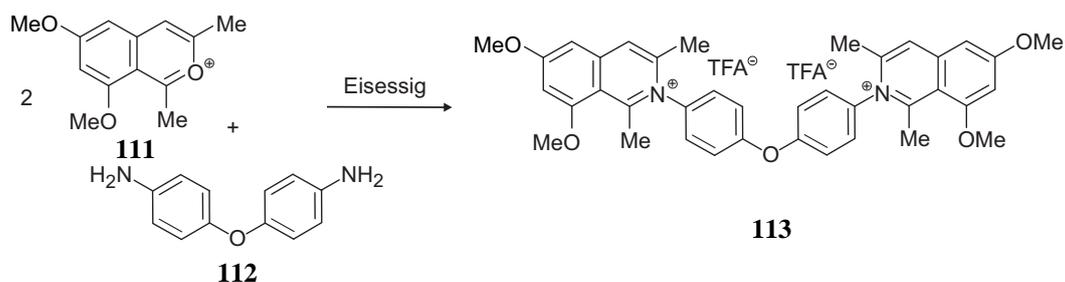


Abbildung 21. Strukturen und *In-vitro*-Aktivitäten der aktivsten dimeren Naphthylisochinolinium-Salze **107-109** und der Zielstruktur **110**.

Ermutigt durch die sehr guten Aktivitäten der oben beschriebenen Vertreter erschien es lohnenswert, größere Mengen der bisher besten Verbindungen für weitergehende *In-vivo*-Untersuchungen in Zusammenarbeit mit der AG Ohlsen bereitzustellen. Die Synthese der Verbindungen erfolgte dabei durch die Umsetzung des Benzopyrylium-Salzes **111** mit dem entsprechenden Amin **112** (Schema 23).^[79,125] Die während der Reaktion ausgefallenen Naphthylisochinolinium-Salze wurden anschließend durch präparative HPLC aufgereinigt.

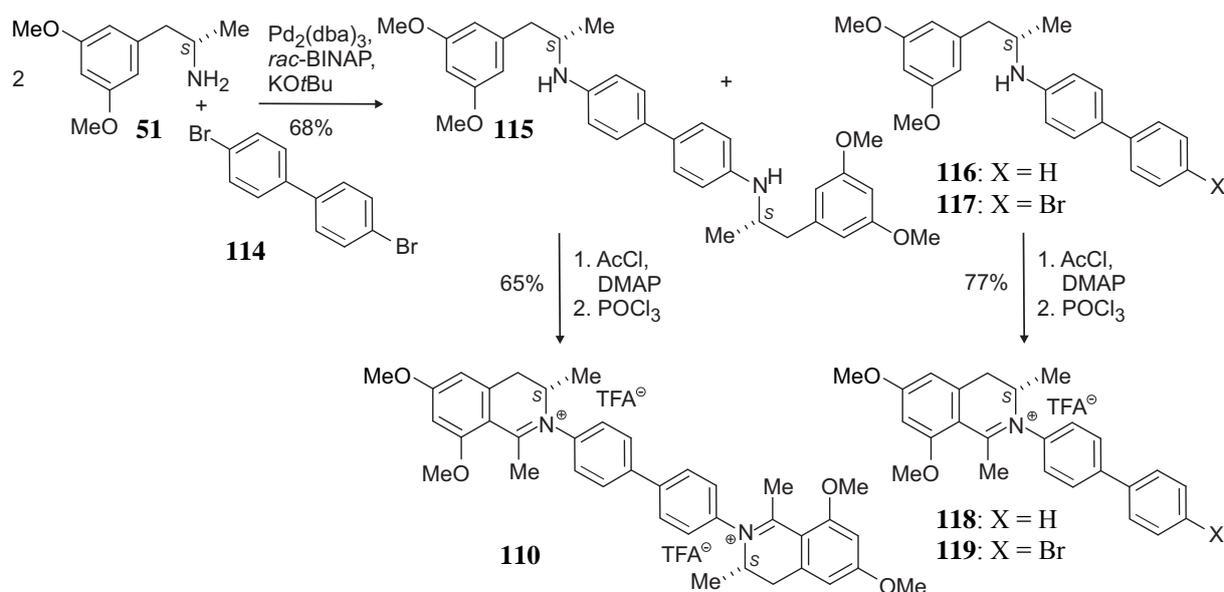


Schema 23. Synthese doppelter Naphthylisochinolinium-Salze am Beispiel der Verbindung **113**.

Leider verliefen erste *In-vivo*-Untersuchungen erfolglos, da die infizierten Mäuse bereits kurz nach der Applikation der Substanz **113** verstarben.

Da die dargestellten Verbindungen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* deutlich zu toxisch waren,^[79,126] erhoffte man durch die Synthese dimerer Naphthyl*dihydroisochinolinium*-Salze, wie z.B. **110**, das Aktivitäts-Cytotoxizitäts-Verhältnis stetig zu verbessern.

Durch Umsetzung des Benzidin-Derivats **114** mit dem bekannten Amin-Baustein **51**^[78] unter Pd-Katalyse erhielt man das sekundäre Amin **115** in einer moderaten Ausbeute von 41%. Neben dem erwünschten Produkt wurden zwei weitere Verbindungen isoliert, welche als die Amine **116** (17%) und **117** (10%) identifiziert wurden. Das dimere Amin **115** wurde unter DMAP-Katalyse acetyliert und mit POCl₃ cyclisiert. Dabei erhielt man das gewünschte dimere Naphthyl*dihydroisochinolin* **110** in einer Ausbeute von 65% über zwei Stufen. Die Nebenprodukte **116** und **117** wurden durch die gleiche Synthesesequenz zu den entsprechenden Naphthylisochinolininen **118** und **119** umgesetzt (Schema. 24).



Schema 24. Synthese des ersten dimeren Naphthyldihydroisochinolins **110** zu den Aminen **116** und **117** und deren Umsetzung zu den Verbindungen **118** und **119**.

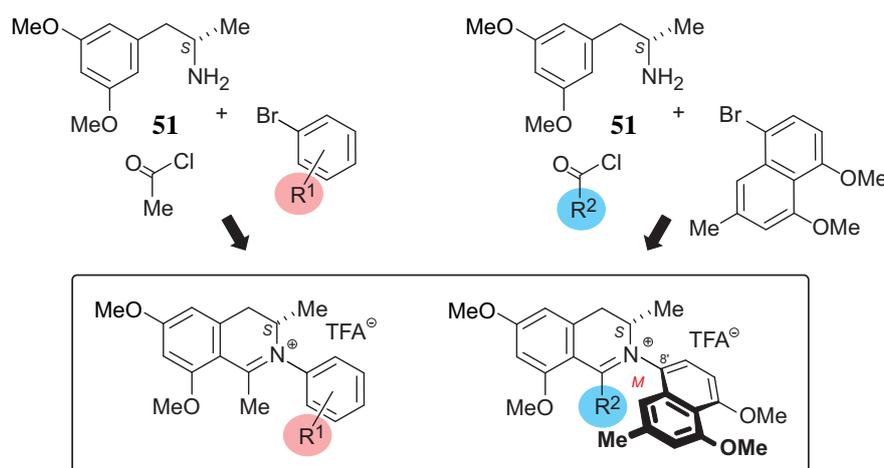
Die Synthese weiterer dimerer Naphthyldihydroisochinolinium-Salze und die Optimierung der Reaktionsbedingungen ist gegenwärtig Bestandteil einer Masterarbeit in unserem Arbeitskreis.^[127]

4.4 Synthese strukturell vereinfachter Naphthylisochinolinium-Derivate

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Moll (Infektionsbiologie) wurde das Potential der *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrocladinium A (**13**) und B (**50**) sowie weiterer synthetischer Naphthylisochinolinium-Salze hinsichtlich der Inhibierung des Parasitenwachstums von *L. major*-infizierten Makrophagen untersucht. Insbesondere die beiden Naturstoffe **13** und **50** zeigten dabei einen vergleichbaren IC_{50} -Wert wie das zur Therapie eingesetzte Medikament Amphotericin B.^[25,27] Für eine genauere Untersuchung der Wirkungsweise dieser Alkaloide erschien es deshalb lohnenswert, weitergehende SAR-Untersuchungen, mit Fokus auf dem Aryl-Teil, durchzuführen. Insbesondere sollte untersucht werden, ob durch das Einfügen bestimmter Gruppen eine Erhöhung der Aktivität bei gleichzeitigem Absenken der Toxizität erreicht werden kann.

Neben den in Kapitel 3 und 4 beschriebenen Verbindungen wurde eine Serie von Naphthyldihydroisochinolinen des Typs R^1 synthetisiert, welche sich von den Naturstoffen nur durch den Aryl-Baustein unterscheiden. Diese Substanzen wurden entsprechend der Synthesesequenz Buchwald-Hartwig-Aminierung – Acetylierung – Bischler-Napieralski-

Cyclisierung in guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt (Schema 25). Durch die sehr späte Verknüpfung der beiden Molekül-Bausteine stand eine Vielzahl unterschiedlicher Verbindungen in kurzer Zeit für Bioaktivitätstestungen zur Verfügung. Dabei wurden nur Aryl-Reste verwendet, welche bei den Naphthylisochinolinium-Salzen zu einer deutlichen Aktivitätsverbesserung geführt hatten (z.B. *i*Pr) oder keinerlei Aktivität gezeigt hatten (z.B. NO₂).^[79,123] Des Weiteren sollten auch noch Verbindungen des Typs R² synthetisiert werden, welche an C-1, z.B. durch Einführen einer Et-Gruppe, verändert wurden. Dabei wurde das bekannte Amin **51** mit den entsprechenden Säurechloriden umgesetzt (Schema 25).



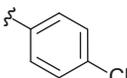
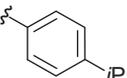
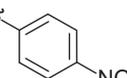
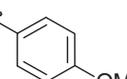
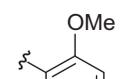
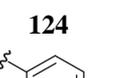
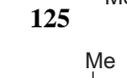
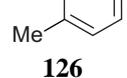
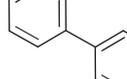
Schema 25. Synthesestrategie zur Herstellung strukturell vereinfachter (links) bzw. an C-1 veränderter (rechts) Naphthylidihydroisochinoline.

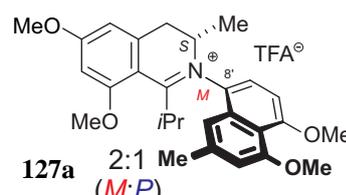
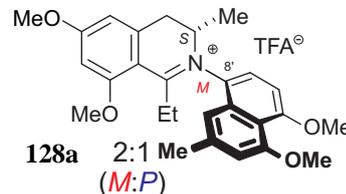
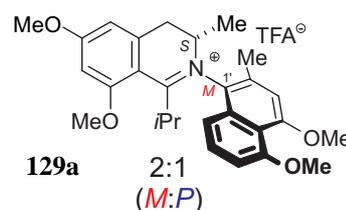
Erste Testungsergebnisse der Verbindungen mit verändertem Aryl-Baustein zeigten, dass die Aktivitätswerte z.T. deutlich verbessert wurden, allerdings bei gleichzeitiger Erhöhung der Toxizität. Ähnlich wie bei den komplett dehydrierten Vertretern^[79,123] wurde durch den Einbau von lipophilen, schwach elektronenschiebenden Substituenten, z.B. von Me-Gruppen, eine Aktivitätssteigerung insbesondere gegen den Erreger *Leishmania major* erzielt. Wichtig war hierfür allerdings die Position der Substituenten, da nur durch eine *ortho*- oder *para*-Positionierung eine Verbesserung der Aktivität erreicht wurde.^[79,123] Naphthylidihydroisochinoline mit elektronenschiebenden Substituenten, wie z.B. NO₂ (**122**), wiesen nur eine sehr moderate Aktivität auf bei gleichzeitigem Absinken der Cytotoxizität um den Faktor 20-30.

Eine deutliche Verbesserung der Aktivität gegen den Erreger *Leishmania major* wurde durch die Veränderung der C-1-Einheit erzielt. Durch die Substitution der Me- mit einer Et-Gruppe verbesserte sich der IC₅₀-Wert um den Faktor 7, während die Verbindung mit einer

*i*Pr-Einheit im gleichen μM -Bereich wie der Naturstoff Ancistrocladinium A (**13**) lag (Tabelle 6).

Tabelle 6. Vergleich der Bioaktivitäten (IC_{50} -Werte, Angabe in μM) der synthetisierten Naphthyl*di*hydroisochinoline mit den Daten der entsprechenden komplett dehydrierten Vertretern (in Klammern).

Aryl-Baustein	<i>P.</i> <i>falciparum</i>	<i>L.</i> <i>donovani</i>	<i>L.</i> <i>major</i>	J447.1	L-6
 120	2.30 (0.15) ^a	>100 (0.31) ^a	>100 (18.9) ^a	>100 (3.05) ^a	>100 (17.3) ^a
 121	0.04 (0.20) ^a	0.45 (n.b.)	1.10 (0.84) ^a	11.1 (14.8) ^a	2.07 (21.8) ^a
 122	9.09 (n.b.)	31.7 (n.b.)	60.2 (n.b.)	>100 (n.b.)	61.0 (n.b.)
 123	0.42 (0.07) ^a	17.1 (0.53) ^a	29.1 (4.87) ^b	49.9 (32.5) ^b	52.8 (22.9) ^a
 124	0.57 (0.23) ^c	1.96 (n.b.)	3.80 (16.0) ^c	41.8 (41.2) ^c	1.19 (37.5) ^c
 125	0.35 (5.87) ^a	9.93 (7.59) ^a	27.2 (2.87) ^b	43.3 (31.9) ^b	33.9 (47.8) ^a
 126	0.68 (2.02) ^a	1.00 (0.27) ^a	5.85 (2.02) ^a	41.6 (33.8) ^a	54.3 (112.5) ^a
 118	0.26 (n.g.)	2.30 (n.g.)	4.10 (n.g.)	8.40 (n.g.)	11.6 (n.g.)
 119	0.13 (n.g.)	1.21 (n.g.)	2.23 (n.g.)	8.20 (n.g.)	3.22 (n.g.)

 <p>127a 2:1 (M:P)</p>	0.73 (n.g.)	3.39 (n.g.)	9.95 (n.g.)	36.6 (n.g.)	34.5 (n.g.)
 <p>128a 2:1 (M:P)</p>	0.60 (n.g.)	0.24 (n.g.)	1.0 (n.g.)	19.2 (n.g.)	16.6 (n.g.)
 <p>129a 2:1 (M:P)</p>	0.09 (n.g.)	0.26 (n.g.)	3.80 (n.g.)	13.2 (n.g.)	5.00 (n.g.)

^aBF₄-Salz; ^bClO₄-Salz; ^cTFA-Salz; n.b. = nicht bestimmt (keine Messung des IC₅₀-Wertes aufgrund zu hoher Toxizität und/oder zu geringer Aktivität); n.g. = nicht gemessen (kein Material verfügbar).

Insgesamt konnte die Aktivität der synthetisierten Verbindungen zwar in fast allen Fällen im Vergleich zu den Dehydroisochinolininen verbessert werden, allerdings ging damit auch eine deutliche Toxizitätssteigerung einher. Somit erschien die Herstellung weiterer Derivate nicht lohnenswert. Lediglich die Synthese von Verbindungen mit einem veränderten C-1-Baustein könnte zusätzliche Hinweise auf einen möglichen Wirkmechanismus geben.^[79,123]

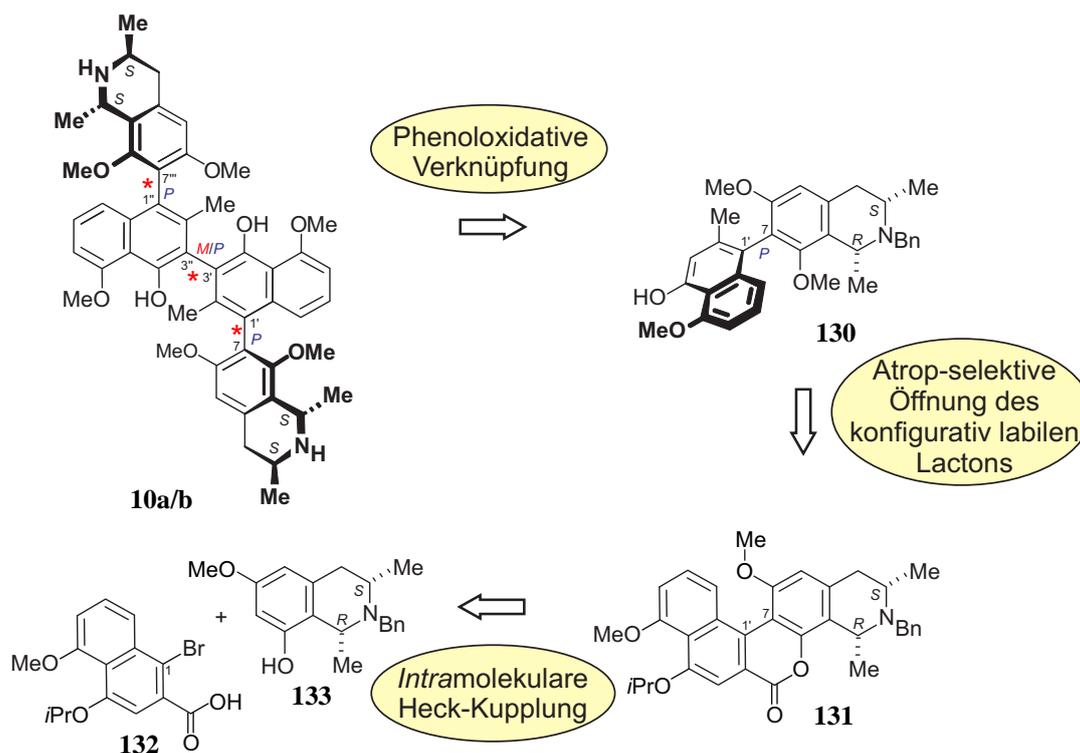
5 Beiträge zur Totalsynthese dimerer C,C-gekuppelter Naphthylisochinoline

5.1 Synthese von Shuangancistrotoxin A (10a) und B (10b)

5.1.1 Retrosynthetische Überlegungen

Sowohl die ungewöhnliche dimere Struktur mit der 3,3'-verknüpften zentralen Achse als auch exzellente anti-infektive Eigenschaften machten die dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloide Shuangancistrotoxin A-C (**10a**, **10b**, **11**) zu sehr interessanten Synthesezielen.^[39] Zum einen sollte durch die Entwicklung einer effizienten Synthesestrategie größere Mengen der Naturstoffe für *In-vivo*-Untersuchungen hergestellt werden, zum anderen sollten auch Derivate für SAR-Studien bereitgestellt werden. Des Weiteren erschien die Synthese dieser neuen Alkaloide auch als eine große Herausforderung, da alle anderen bisher synthetisierten dimeren Naphthylisochinoline^[121,128-138] eine weit weniger gehinderte zentrale Achse – 6,6'-Verknüpfung und somit nur zwei *ortho*-Substituenten – besaßen.

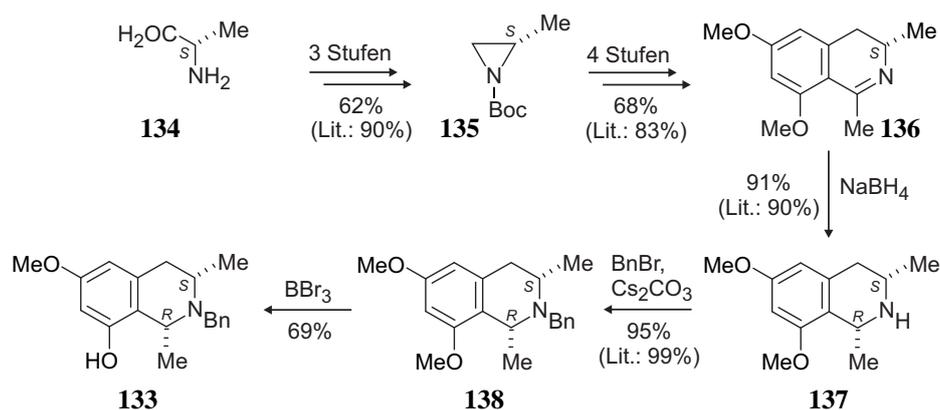
In Anbetracht der hohen sterischen Hinderung sollte die zentrale Achse der Zielmoleküle durch eine phenoloxidative Kupplung der entsprechenden monomeren Vorstufen hergestellt werden. Die Synthese des monomeren Naphthylisochinolin-Bausteins **130**, bisher in der Natur noch nicht entdeckt, erfolgt durch die Öffnung des Schlüsselintermediats **131** mit chiralen Nucleophilen.^[45] Verbindung **131** sollte durch Umsetzung des monophenolischen Isochinolins **133** mit der 1-Bromnaphthalincarbonsäure **132** und Pd-katalysierte Kupplung mit Hilfe der in unserem Arbeitskreis etablierten Lacton-Methode^[45] erhalten werden (Schema 26). Die Darstellung des Lactons **131** sollte ausgehend vom *cis*-konfigurierten Isochinolin gestartet werden, da somit die Möglichkeit einer späteren Derivatisierung durch Oxidation zum Dihydroisochinolin gegeben war. Durch diese Syntheseroute sollten mehrere neue Verbindungen für SAR-Studien zur Verfügung gestellt werden.



Schema 26. Retrosynthetische Betrachtungen zur Synthese der 3,3'-verknüpften Dimere, exemplarisch dargestellt für Shuangancistroretorin A (**10a**) und B (**10b**).

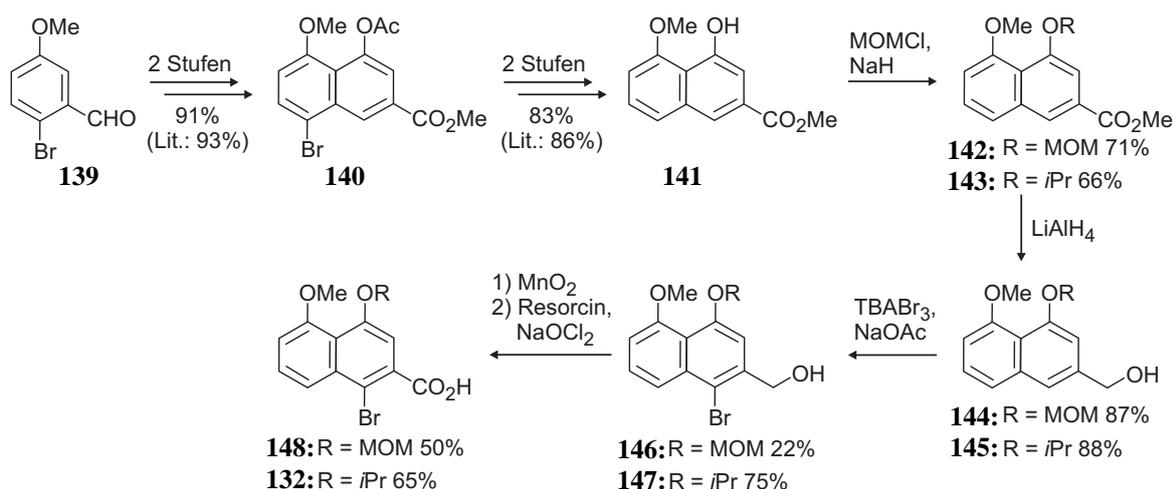
5.1.2 Synthese des monomeren Bausteins

Die Synthese des literaturbekannten Tetrahydroisochinolins **133**^[80] erfolgte durch die in unserem Arbeitskreis etablierte Aziridinroute^[78] und ergab **133** in zehn Stufen und einer Gesamtausbeute von 25% (Schema 27). Das Aziridin **135** wurde durch eine Grignard-Reaktion regioselektiv geöffnet, der Ring unter Bischler-Napieralski-Bedingungen geschlossen und das Dihydroisochinolin **136** stereoselektiv mit NaBH₄ zu **137** reduziert. Nach *N*-Benzilylierung und *O*-Demethylierung an C-8 erhielt man das gewünschte Produkt **133**.^[80]



Schema 27. Synthese des monophenolischen, *cis*-konfigurierten Tetrahydroisochinolins **133** zur Totalsynthese von Shuangancistroretorin A (**10a**).

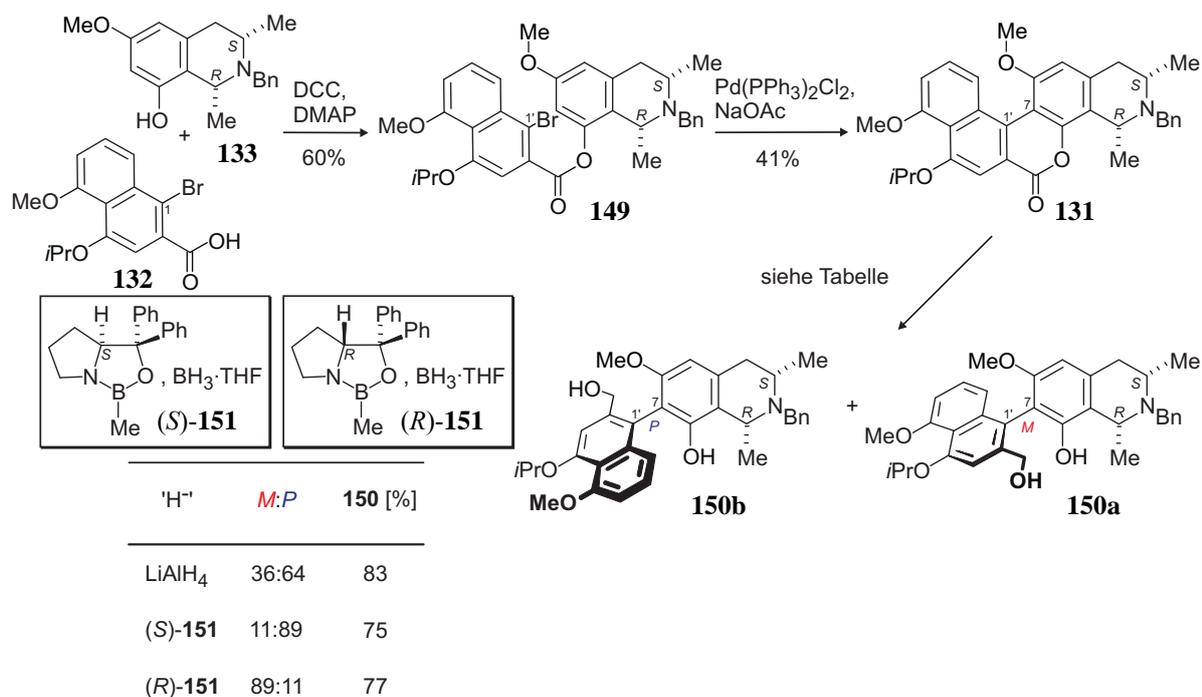
Der Aufbau der 1-Bromnaphthalincarbonsäure **132** startete ausgehend von 4-Bromanisaldehyd (**139**) durch Stobbe-Kondensation.^[139] Nach Ringschluss zum Naphthalin **140** und Hydrodebromierung erhielt man Verbindung **141** in einer exzellenten Ausbeute von 76% über vier Stufen.^[140] MOM-Schützen der freien OH-Funktion und Reduktion des Esters in **142** ergab den sekundären Alkohol **144**. Die regioselektive Bromierung des Naphthalins **146** zur benötigten Verbindung **148** erfolgte allerdings nur in einer wenig zufriedenstellenden Ausbeute von 22%. Durch den Austausch der MOM-Schutzgruppe durch eine Isopropylfunktion gelang es, die Ausbeute deutlich zu erhöhen (von 22% auf 75%). Die zweistufige Oxidation^[141] des Alkohols **145** lieferte schließlich die Carbonsäure **132** in einer Gesamtausbeute von 21% über neun Stufen (Schema 28).



Schema 28. Herstellung der 1-Bromnaphthalincarbonsäure **132**.

Die beiden zur Synthese des 7,1'-verknüpften Naphthylisochinolins **130** benötigten und nun verfügbaren Edukte, das monophenolische Isochinolin **133** und die 1-Bromnaphthalincarbonsäure **132**, wurden mittels DCC und DMAP^[142] zum Ester **149**

umgesetzt. Die intramolekulare Heck-Reaktion unter Pd-Katalyse ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) lieferte das gewünschte konfigurativ labile Lacton **131** in einer moderaten Ausbeute von 41% (Schema 29). Neben dem Produkt erhielt man eine Vielzahl gelb fluoreszierender Zersetzungsprodukte, allerdings gelang es nicht, diese zu isolieren und zu charakterisieren. Der Grund hierfür könnte in der literaturbekannt^[80,121,143] Instabilität *cis*-konfigurierter Isochinoline liegen.

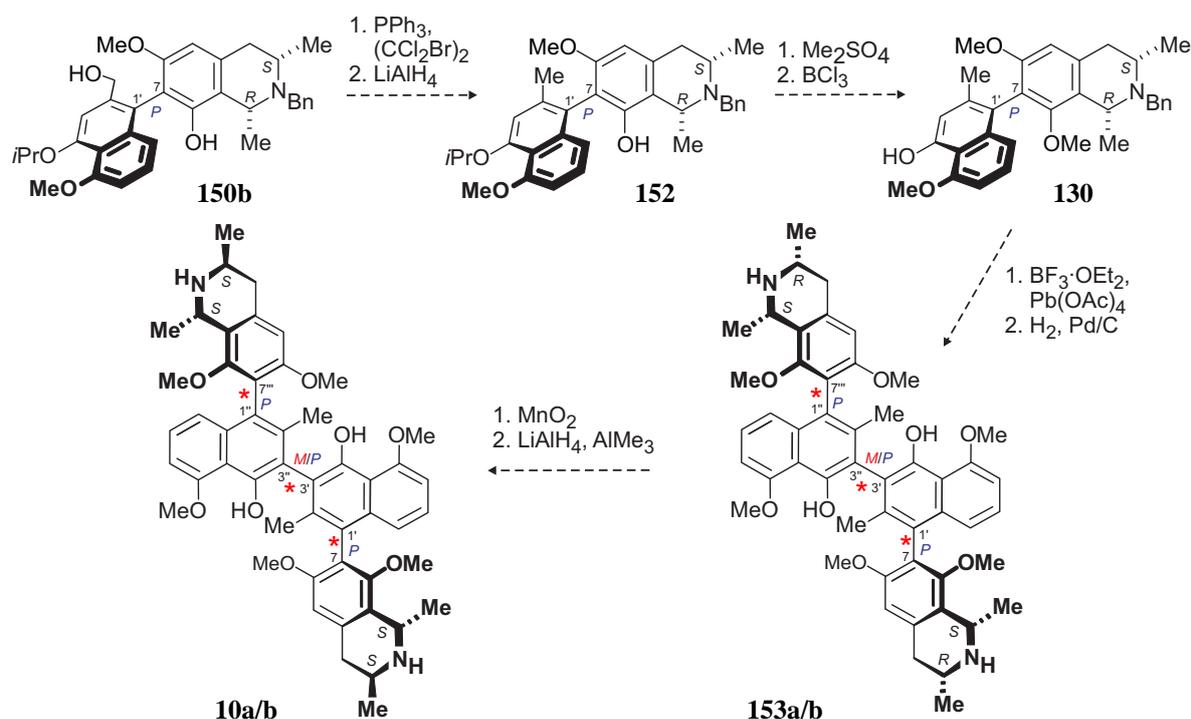


Schema 29. Synthese des Alkohols **150b** durch atropselektive Öffnung des Lactons **131**.

Zur Öffnung des konfigurativ labilen Lactons **131** wurden die zueinander enantiomeren Oxazaborolidin-Boran-Systeme (*R*)-**151** und (*S*)-**151** verwendet. So erhielt man wahlweise den (*M*)- oder den (*P*)-konfigurierten Alkohol **150** in exzellenten Diastereomenüberschüssen. Die Ringöffnung mit einem achiralen Reagenz resultierte zwar in einer sehr guten chemischen Ausbeute von 83%, allerdings in einem (*M:P*)-Atrop-Diastereomen-Verhältnis von 64:36 (Schema 29).

Aufgrund der geringen erhaltenen Quantitäten der Alkohole **150a** und **150b** konnte die Synthese zu den Alkaloiden Shuangancistrotoectorin A (**10a**) und B (**10b**) im Rahmen dieser Arbeit leider nicht vollendet werden. Die nächsten Schritte in dieser Route wären die zweistufige Reduktion des Alkohols **150**, *O*-Methylierung an C-8 und Entschützen der OH-Funktion an C-4' mittels BCl_3 zur Verbindung **130**. Die phenoloxidative Verknüpfung^[144] von **130** gefolgt von *N*-Debenzylierung sollte das dimere Naphthylisochinolin **153** in einem 1:1-

Verhältnis seiner Atrop-Diastereomere erzeugen. Durch Oxidation des Isochinolin-Bausteins und abschließende diastereoselektive Reduktion durch $\text{LiAlH}_4/\text{AlMe}_3$ sollte man die beiden Alkaloide Shuangancistrovectorin A (**10a**) und B (**10b**) erhalten. Neben den beiden Naturstoffen stünden zudem die *cis*-konfigurierten Verbindungen **153a** und **153b** als auch die intermediär gebildeten dimeren Naphthyl*dihydro*isochinoline (nicht abgebildet) für Bioaktivitäts- und SAR-Untersuchungen zur Verfügung (Schema 30).



Schema 30. Geplante Syntheseroute zur Darstellung der Naphthylisochinolin-Alkaloide **10a** und **10b**.

5.2 Darstellung weiterer 3,3'-verknüpfter neuartiger Dimere

Neben den bisher beschriebenen dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloiden sollten weitere, bis jetzt in der Natur noch nicht identifizierte Verbindungen für SAR-Studien synthetisiert werden. Außer den aus *A. tectorius* isolierten 3,3'-Dimeren, welche 7,1'-verknüpfte monomere Hälften besitzen, sind bisher keine Verbindungen bekannt, welche eine z.B. 3,3'-gekuppelte zentrale Achse und einem 5,8'-verknüpften monomeren Baustein aufweisen (Abbildung 22). Dieser Kupplungstyp erschien gerade deshalb so interessant, da viele 5,8'-verknüpfte Naphthylisochinolin-Alkaloide, wie Korupensamin A (nicht abgebildet), exzellente Aktivitäten gegen den Erreger der *Malaria tropica*, *Plasmodium falciparum*, besitzen.^[145,146] Der entsprechende dimere Vertreter Michellamin B (**9**), mit einer konfigurativ instabilen zentralen 6,6'-Achse, erwies sich sehr potent gegen den HIV-Virus.^[30]

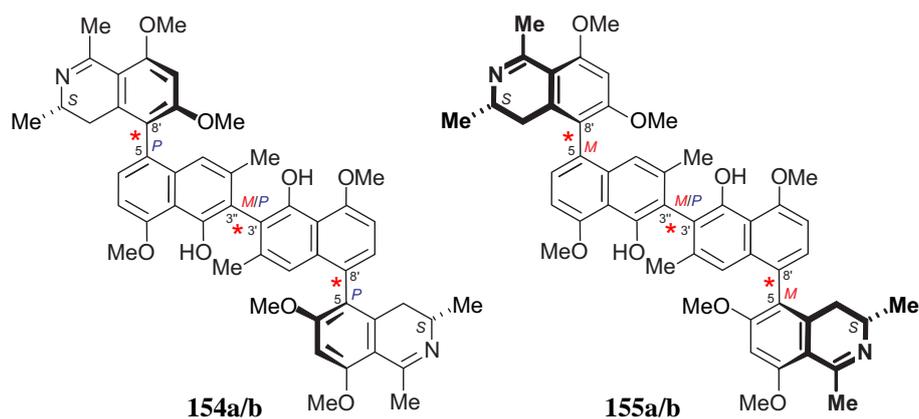
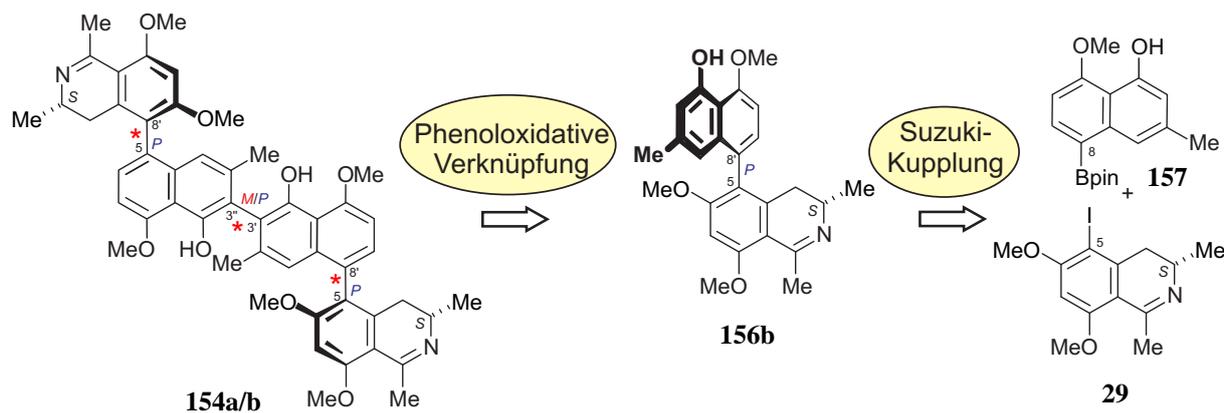


Abbildung 22. Weitere, bisher in der Natur noch nicht identifizierte, dimere Naphthylisochinoline mit 5,8'-verknüpften monomeren Bausteinen.

Wie in Kapitel 2 erläutert, ist das bedeutendste *intramolekulare* Verfahren zur atropselektiven Synthese von Naphthylisochinolinen das Lacton-Konzept,^[45] welches in unserer Arbeitsgruppe entwickelt wurde. Die Synthese 5,8'-verknüpfter Naphthylisochinoline durch dieses C,C-Verknüpfungsverfahren ist aber aufgrund der fehlenden C-1-Einheit erschwert, allerdings nicht unmöglich (siehe Totalsynthese von Korupensamin A und B).^[145]

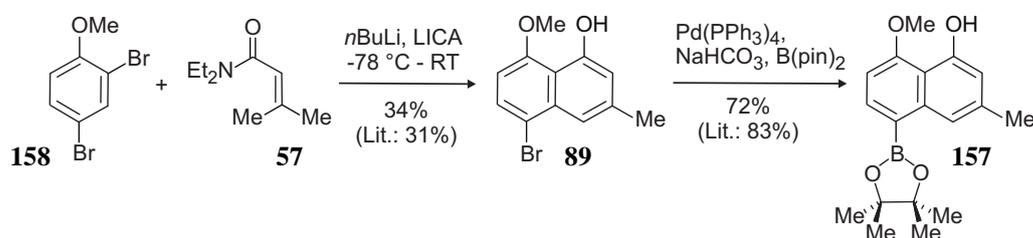
Alternativ bietet sich auch die regioselektive Herstellung der gewünschten Produkte durch eine *intermolekulare* Synthesesequenz an. Ein Beispiel für solch eine intermolekulare Verknüpfungsreaktion wäre die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung, welche aufgrund ihrer nichttoxischen und leicht zugänglichen Edukte breite Anwendung in der Literatur findet.^[147,148] Ein Nachteil dieser Pd-katalysierten Reaktion liegt darin, dass bei der Verwendung sterisch anspruchsvoller Substrate mit enormen Ausbeuteverlusten gerechnet werden muss^[149] – im Gegensatz zum Lacton-Verfahren.^[45] So sind in der Literatur bisher kaum Synthesen mit vier *ortho*-Substituenten an der Biarylachse bekannt.

Durch dieses Konzept wurden schon verschiedene Naphthylisochinolin-Alkaloide hergestellt, wie z.B. Ancistroealain A^[54] und 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C^[55]. Im vorliegenden Falle sollten die bisher in der Natur noch nicht identifizierten Naphthylisochinoline **154** und **155** durch das gleiche Verfahren hergestellt werden und anschließend durch eine phenoxidative Kupplung^[144] zum 3,3'-verknüpften Dimer umgesetzt werden (Schema 31). Die Vorteile dieser hoch konvergenten, schutzgruppenfreien Syntheseroute lagen zudem in der schnellen Verfügbarkeit der Monomere.



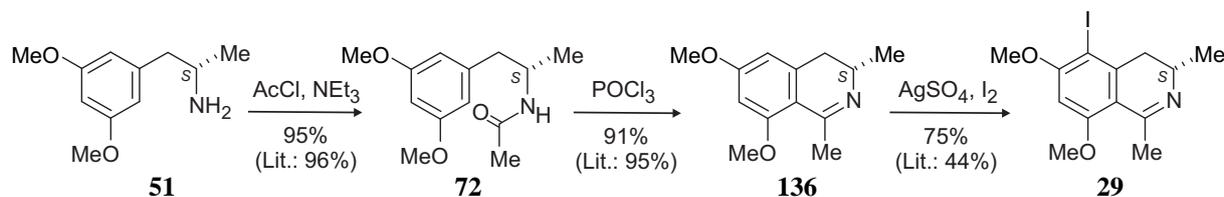
Schema 31. Retrosynthetische Überlegungen zur Herstellung 5,8'-verknüpfter dimerer Naphthylisochinoline (exemplarisch dargestellt für Verbindung **154**).

Die Synthese des Naphthalin-Teils, bekannt aus der Herstellung von 5-*epi*-4'-O-Demethylancistrobertsonin C,^[55] startete ausgehend vom Säureamid **57**. Dieses wurde in einer Diels-Alder-Reaktion mit 2,4-Dibromanisol (**158**) zum Naphthol **89** in einer moderaten Ausbeute von 34% umgesetzt. Diese geringe Ausbeute ist auf die Bildung zusätzlicher regioisomerer Strukturen zurückzuführen.^[121] Die unter Standardbedingungen^[150,151] durchgeführte Borylierung lieferte den gewünschten Boronsäureester **157** in einer exzellenten Ausbeute von 72% (Schema 32).



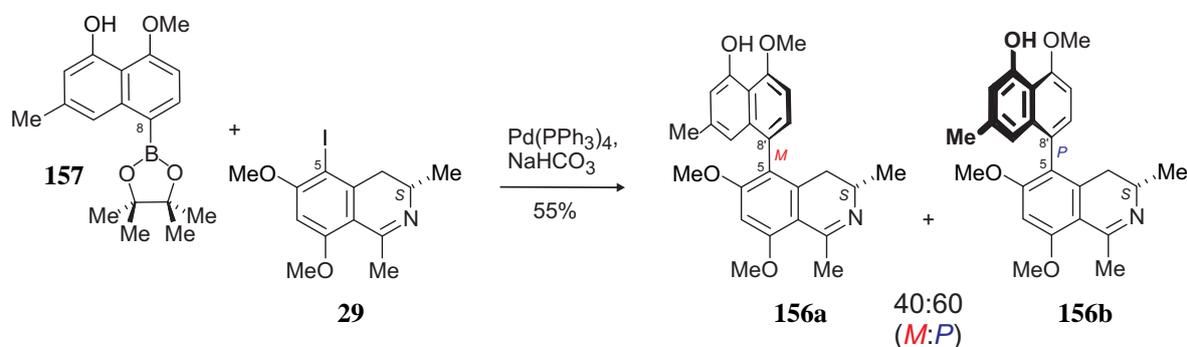
Schema 32. Synthese der Naphthalin-Komponente **157**.

Die Darstellung des iodierten Naphthyldihydroisochinolins **29**^[54] startete mit der Acetylierung des Amins **51** und Bischler-Napieralski-Cyclisierung zu **136**.^[80] Durch Iodierung des Dihydroisochinolins **136** unter AgSO_4 -Katalyse mit I_2 erhielt man das erwünschte Produkt **29** in sehr guten Ausbeuten (75%) (Schema 33).



Schema 33. Darstellung des iodierten Dihydroisochinolins **29**.

Analog zur Synthese des 5,8'-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloids Ancistroalain A (**31b**)^[54] wurde zur Verknüpfung des Naphthalin- mit dem Isochinolin-Baustein ein Zweiphasensystem aus Toluol und NaHCO₃-Lösung verwendet. Diese Bedingungen lieferten die beiden Naphthylisochinoline **156a** und **156b** in einer guten Ausbeute von 55% und einem (*M:P*)-Atropdiastereomeren-Verhältnis von 40:60 (Schema 34). Wurde die Reaktion unter wasserfreien Bedingungen, z.B. durch den Einsatz der Base K₃PO₄ in DMF, durchgeführt, erhielt man das Produkt nur in ungenügenden Ausbeuten (<10%). Ähnlich wie für 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C und sein (*P*)-Atrop-Diastereomer beschrieben gelang es,^[55] **156a** und **156b** säulenchromatographisch zu trennen, was auf Wechselwirkungen der phenolischen OH-Gruppe mit Kieselgel zurückzuführen ist. Eine Trennung der beiden Atrop-Diastereomeren an achiralen HPLC-Phasen schlug allerdings fehl.



Schema 34. Synthese der Naphthylisochinoline **156a** und **156b** durch Pd-katalysierte Verknüpfung des Naphthalinboronesters **157** und des iodierten Isochinolins **29**.

Die offline erhaltenen CD-Spektren der Atrop-Diastereomere von **156** zeigten einen nahezu spiegelbildlichen Verlauf. Dabei stimmte das Spektrum des langsamer eluierenden Isomers **156a** sehr gut mit dem für das strukturell ähnliche Alkaloid 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C (**159a**) berechneten Spektrum überein.^[55] Somit musste **156a** eine (*M*)-konfigurierte Achse besitzen. Für das schneller eluierende Isomer **156b** ergab sich daraus eine (*P*)-konfigurierte *C,C*-Achse, was durch die Übereinstimmung des experimentellen mit dem berechneten CD-Spektrum bestätigt wurde (Abbildung 23).

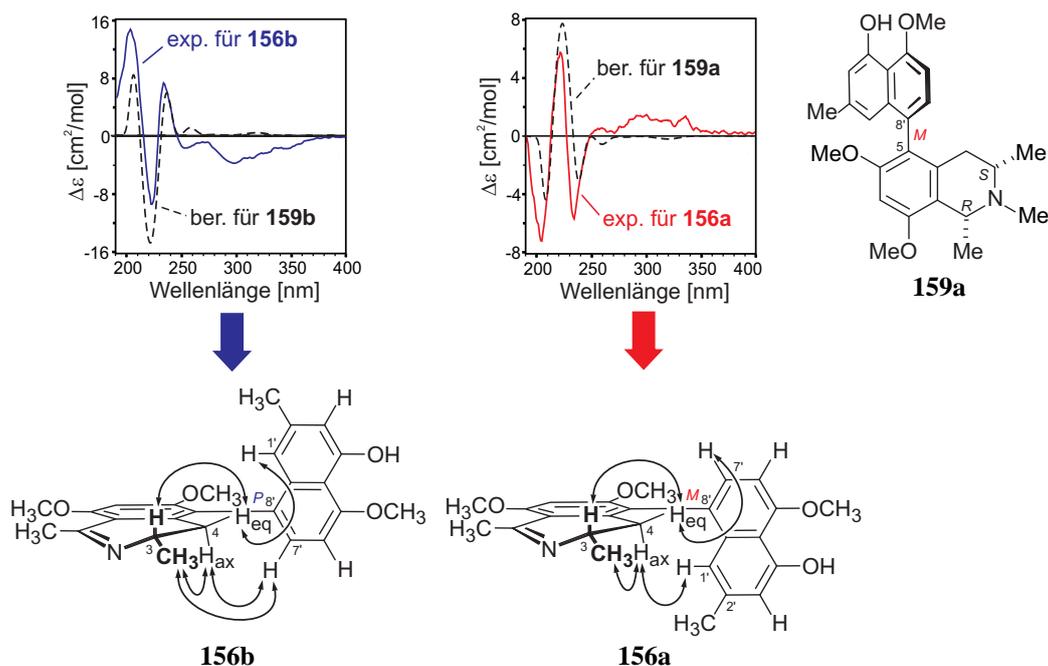
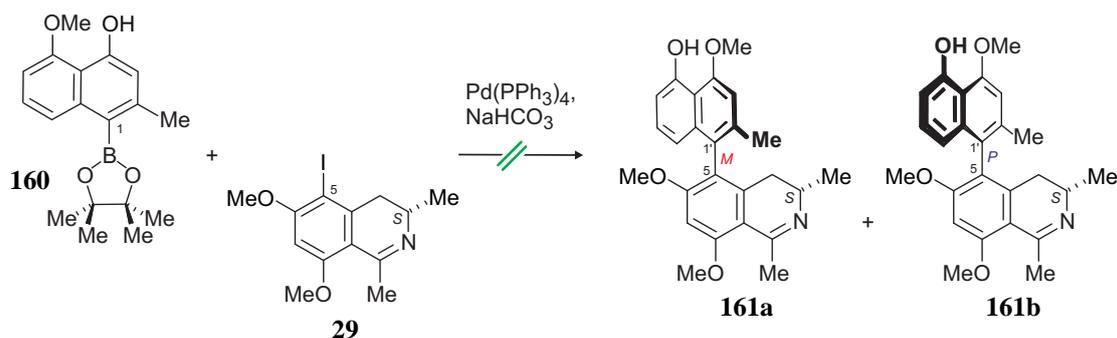


Abbildung 23. Vergleich der experimentellen CD-Spektren von **156a** und **156b** mit den für das strukturell ähnliche Alkaloid **159** berechneten Spektren^[55] und wichtige NOE-Wechselwirkungen zur Bestimmung der Achsenkonfiguration.

Die durch den Vergleich der CD-Spektren erhaltene Zuordnung der Achsenkonfiguration wurde durch NOE-Experimente bestätigt. NOE-Wechselwirkungen zwischen H-7' und den unter der Molekülebene stehenden Proton H-4_{ax} und den Protonen der Methylgruppe an C-3 machten deutlich, dass diese Systeme auf derselben Seite liegen müssen und somit eine (*P*)-konfigurierte Achse vorliegt. Dies wurde durch eine Korrelation zwischen H-4_{eq} und H-1' bestätigt. Analog wurde dem zweiten Atropdiastereomer durch Wechselwirkungen zwischen den Protonen H-4_{ax} und H-1' und den oberhalb der Molekülebene liegenden Protonen H-4_{eq} und H-7' eine *M*-Konfiguration zugeordnet.

Nach der erfolgreichen Synthese der beiden Naphthylisochinoline durch intramolekulare Suzuki-Kupplung sollten diese Methode zur Synthese von Shuangancistroctorin C (**11**) eingesetzt werden. Der dazu benötigte Baustein, der Boronester **160**, wurde analog zu **157** synthetisiert. Die Pd-katalysierte Suzuki-Kupplung des Boronesters **160** mit dem halogenierten Naphthylisochinolin **29** zeigte allerdings keine Produktbildung (Schema 35). Auch durch Veränderung der Reaktionsbedingungen, wie z.B. der Base oder des Lösungsmittels, erhielt man in keinem Versuch das erwünschte Produkt. Stattdessen wurden stets die Edukte **160** und **29** reisoliert.



Schema 35. Versuch der intramolekularen Suzuki-Verknüpfung des Boronesters **160** mit dem Dihydroisochinolin **29** zum Naphthylisochinolin **161**.

Eine Ursache für die Unreaktivität lag vermutlich in der hohen sterischen Hinderung an C-1 des Boronesters. Somit fand keine Pd-Insertion und dementsprechend auch keine Kupplung statt. Diese Annahme wurde auch durch das Abwesenheit des Hydrodeborylierungsproduktes bestätigt.

Die Synthese dimerer Naphthylisochinolin-Alkaloide durch biomimetische oxidative Kupplung mit Ag_2O oder $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ war schon am Beispiel der Michellamine erfolgreich durchgeführt worden.^[128] Zudem gelang vor kurzem die Synthese eines ersten 3,3'-verknüpften Dimers, Jozimin A-2, in unserer Arbeitsgruppe durch das gleiche Konzept.^[144] Der Vorteil dieser Syntheseroute liegt in der schnellen Zugänglichkeit der erwünschten Produkte in nur einer Stufe und in der hohen Substratvariabilität, wodurch z.B. auch Hetero-Dimere denkbar sind.

Die Umsetzung von **161a** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ als Oxidationsmittel lieferte allerdings nicht die gewünschten Dimere **154a** und **154b**, es wurden lediglich blau fluoreszierende Zersetzungsprodukte und Edukt isoliert. In künftigen Arbeiten soll die Untersuchung der günstigsten Kupplungsbedingungen u.a. durch den Einsatz anderer Reagenzien, wie z.B. Ag_2O , im Vordergrund stehen.

6 Isolierung und Strukturaufklärung neuartiger Naturstoffe

6.1 *Cyclodysidin A-D (162-165)*

Sämtliche in diesem Kapitel beschriebenen Strukturaufklärungen wurden in Zusammenarbeit mit G. Zhang aus unserem Arbeitskreis durchgeführt. Die schon vollständig aufgereinigten Schwammisolate und die z.T. vorfraktionierten Extrakte wurden von Dr. U. Ramadan (AK Prof. U. Hentschel) zur Verfügung gestellt.

Der *Streptomyces*sp. RV15 Stamm wurde zunächst in einem ISP-Medium 2 fermentiert. Anschließend wurde der Rohextrakt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel und Sephadex LH-20 aufgereinigt. Durch präparative HPLC gelang die Isolierung von vier neuen Verbindungen. Für Cyclodysidin A (**162**) erhielt man durch HREIMS eine Summenformel von $C_{45}H_{71}N_{11}O_{15}$. Die Anwesenheit einiger Dubletts und Dubletts von Dubletts bei 4-5 ppm ließ auf α -Protonen von Aminosäuren schließen und die charakteristische chemische Verschiebung der Amid-Kohlenstoffe (170-180 ppm) auf eine peptidische Struktur. Diese Vermutung wurde durch die Anwesenheit charakteristischer Banden im IR-Spektrum bei 3345 und 1638 cm^{-1} unterstützt. Bei Behandlung der Verbindung mit Ninhydrin-Reagenz und anschließender Hydrolyse mit 6 M HCl veränderte sich die Farbe nach lila, was auf eine cyclische Struktur hindeutete. Das ^{13}C -NMR-Spektrum enthielt elf Ester/Amid-Kohlenstoffe (172.4, 172.9, 173.0, 173.7, 174.1, 174.3, 174.4, 174.5, 174.9, 175.1 und 176.6 ppm), sieben α -Methin-Kohlenstoffe (52.3, 52.4, 55.6, 56.9, 57.2, 57.4 und 60.0), zwei primäre Carbinole (62.3 und 62.4), einen sekundären Carbinol (67.3), aromatische Signale für einen disubstituierten Phenylring (131.3, 129.0, 157.3 und 116.4) und weitere Signale bei 23.6, 30.1-30.4, 35.7 und 14.4, die zu einer terminalen Kohlenstoffwasserstoff-Seitenkette passten. Durch COSY-, HSQC-, ROESY- und HMBC-Untersuchungen wurden folgende Partialstrukturen aufgeklärt: zwei Asparagin- (Asn), eine Glutamin- (Gln), zwei Serine- (Ser), eine Tyrosine- (Tyr) und eine Threonin- Einheit (Thr). Die Seitenkette wurde durch 2D-NMR-Experimente als eine Aminofettsäure (β -AFA) identifiziert. Weiterhin waren HMBC-Wechselwirkungen von jedem einzelnen α -Proton (β -Proton im Falle der β -Aminotridecansäure) zum Kohlenstoff der benachbarten Aminosäure und zu den eigenen Carbonylkohlenstoffen vorhanden. Daraus resultierte, dass die neue Verbindung **162** eine cyclische Struktur aufwies (Abbildung 24).

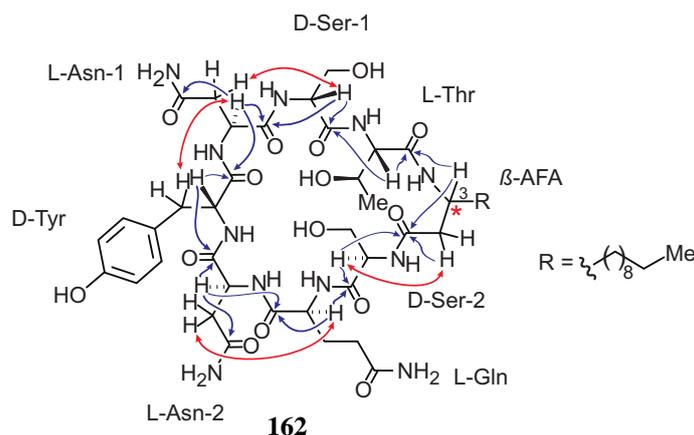


Abbildung 24. Relevante HMBC- (einzelne Pfeile, blau) und ROESY- (doppelte Pfeile, rot) Interaktionen für die Bestimmung der Konstitution von Cyclodysidin A (**162**).

Durch CID-MS/MS-Untersuchungen (collision-induced dissociation), durchgeführt von Dr. Werner Schmitz, gelang es die Aminosäuresequenz festzulegen.^[152,153] Die Struktur von Cyclodysidin A (**162**) wurde somit als cyclo-(β -AFA-Ser-Gln-Asn-Tyr-Asn-Ser-Thr) aufgeklärt.^[153]

Zusätzlich wurden drei weitere Verbindungen durch reversed-phase-HPLC isoliert, welche alle sehr ähnliche chromatographische und spektroskopische Eigenschaften aufwiesen. Die HRMS-Analyse für Verbindung **163** ergab eine Summenformel von $C_{46}H_{73}N_{11}O_{15}$, für Metabolit **164** von $C_{47}H_{75}N_{11}O_{15}$ und für das Peptid **165** erhielt man $C_{49}H_{79}N_{11}O_{15}$. Somit waren diese Verbindungen höhere Homologe von Cyclodysidin A (**162**), welche sich nur durch die Anzahl der CH_2 -Gruppen in der Seitenkette differenzieren. Der einzige Unterschied in den NMR-Spektren dieser neuartigen Cyclopeptide zeigte sich im Bereich der Signale, welche zur β -Aminosäure gehörten (1.25-1.28 ppm). Die UV-Spektren aller Verbindungen waren annähernd gleich, was auf die Anwesenheit eines identischen Chromophors hindeutete. Die Reihenfolge der Verknüpfung der einzelnen Aminosäuren wurde erneut durch CID-Experimente in Kombination mit 2D-NMR-Untersuchungen für alle Substanzen zu cyclo-(β -AFA-Ser-Gln-Asn-Tyr-Asn-Ser-Thr) bestimmt (Abb. 25).^[153]

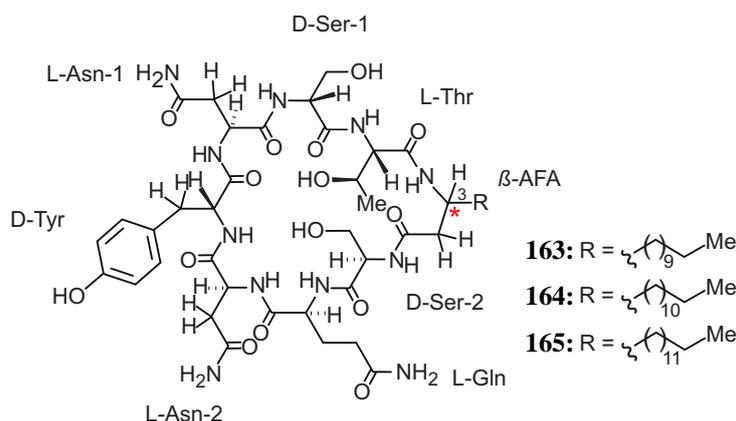


Abbildung 25. Struktur der neuen Verbindungen **163-165**.

Nachdem die Konstitution der neuen Metabolite **163-165** aufgeklärt worden war, bestimmte man die Absolutkonfiguration der entsprechenden Aminosäuren durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen und anschließende chirale Derivatisierung mit Marfeys Reagenz.^[154] Die HPLC-Analyse der so erhaltenen Fragmente im Vergleich zu den entsprechenden Aminosäuren-Analoga ergab, dass alle neuen Cyclopeptide aus L-Asparagin, D-Serin, L-Glutamin, L-Threonin und D-Tyrosin bestanden. Die Absolutkonfiguration des Stereozentrums der β -Aminosäure wurde durch die Synthese von Vergleichsmaterial durch A. Philippe aus unserem Arbeitskreis mit *R* bestimmt. Für eine detaillierte Beschreibung der Synthesesequenz soll auf die Literatur verwiesen werden.^[153,155-159]

6.2 Preussianon (166)

Alle in diesem Kapitel beschriebenen Strukturaufklärungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Dr. K. Ndjoko Ioset (Universität Genf) durchgeführt. Dort wurden auch die hier beschriebenen Verbindungen aus Blattmaterial von *Garcinia preussii* isoliert.

Die Absolutkonfiguration des neuen, gemischten 'Flavon-Chromon-Dimers' **166** wurde durch eine Offline-CD-Messung und Interpretation des erhaltenen Spektrums durch die Gaffield-Regel ermittelt.^[160] Diese Regel besagt, dass ein positiver $n \rightarrow \pi^*$ -Cotton-Effekt bei einer höheren Wellenlänge (ca. 300-340 nm) auf eine (*2'R*)-Konfiguration hindeutet, während ein negativer $n \rightarrow \pi^*$ -Cotton-Effekt für *2'S* spricht.^[160] Das experimentelle CD-Spektrum von **166** zeigte einen positiven Cotton-Effekt bei 340 nm und einen negativen Ausschlag bei 296 nm (Abb. 26). Somit wurde die Absolutkonfiguration von **166** zu *2'S,3'S* bestimmt. Dieses Ergebnis wurde durch die Übereinstimmung des experimentellen CD-Spektrums von **166** mit dem des strukturell ähnlichen, aber monomeren Flavons (*2R,3R*)-Taxifolin bestätigt.^[161,162]

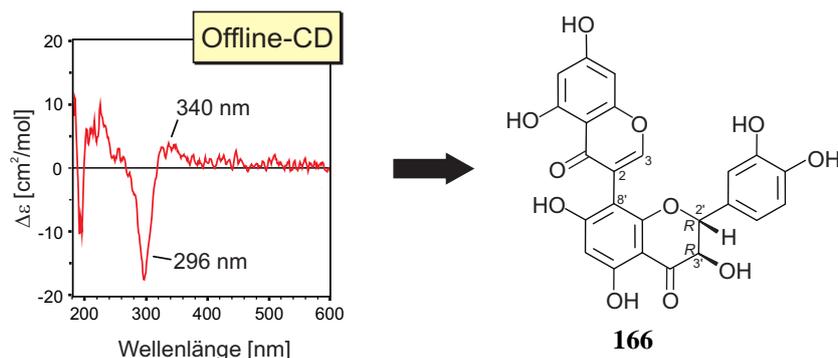


Abbildung 26. Experimentelles CD-Spektrum und daraus resultierende Absolutkonfiguration von Preussianon (**166**).

Neben **166** wurden noch vier weitere, literaturbekannte Verbindungen isoliert. Die Strukturen der Biflavonoide **167-170** wurden durch verschiedene spektroskopische, chromatographische und physikalische Methoden aufgeklärt. Über die Bestimmung der Absolutkonfiguration an den Positionen C-3 und C-8'' von Biflavonoiden dieser Art wurden kürzlich in der Literatur kontroverse Diskussionen geführt, welche zu unterschiedlichen Ergebnissen führten. Yuanqing *et al.* zeigte, dass empirische Regeln, welche für monomere Flavonoide angewendet werden, bei komplexeren 3,8''-Biflavonoiden nicht eingesetzt werden können.^[163] So wurden die Absolutkonfigurationen von GB-2 (**169**) und GB-1 (**168**) bereits in der Literatur revidiert.^[164,165] Für Manniflavanon (**167**) und GB-2a (**170**) waren allerdings noch keine CD-Spektren in der Literatur bekannt, weshalb offline-CD-Messungen durchgeführt wurden.

Die experimentelle CD-Kurve von Manniflavanon (**167**) war identisch zu denen von **168** und **169**. Entsprechend der Regel von Gaffield^[160] erhielt man durch einen positiven $n \rightarrow \pi^*$ -Effekt bei 330 nm und einen negativen $\pi \rightarrow \pi^*$ -Effekt bei 320 nm eine (2''R,3''R)-Konfiguration im 3-Hydroxyflavon-Teil für Manniflavanon (**167**), GB-2 (**169**) und GB-1 (**168**). Der negative $n \rightarrow \pi^*$ -Ausschlag bei 302 nm und der positive $\pi \rightarrow \pi^*$ -Ausschlag bei 292 nm des 3-substituierten Flavanon-Teils deutete auf eine (2R,3S)-Konfiguration hin. Die Daten von Manniflavanon (**167**), GB-2 (**169**) und GB-1 (**168**) waren somit identisch, woraus sich für **168**, im Einklang mit der Literatur,^[164,165] eine (2R,3S,2''R,3''R)-Konfiguration ergab (Abbildung 27).

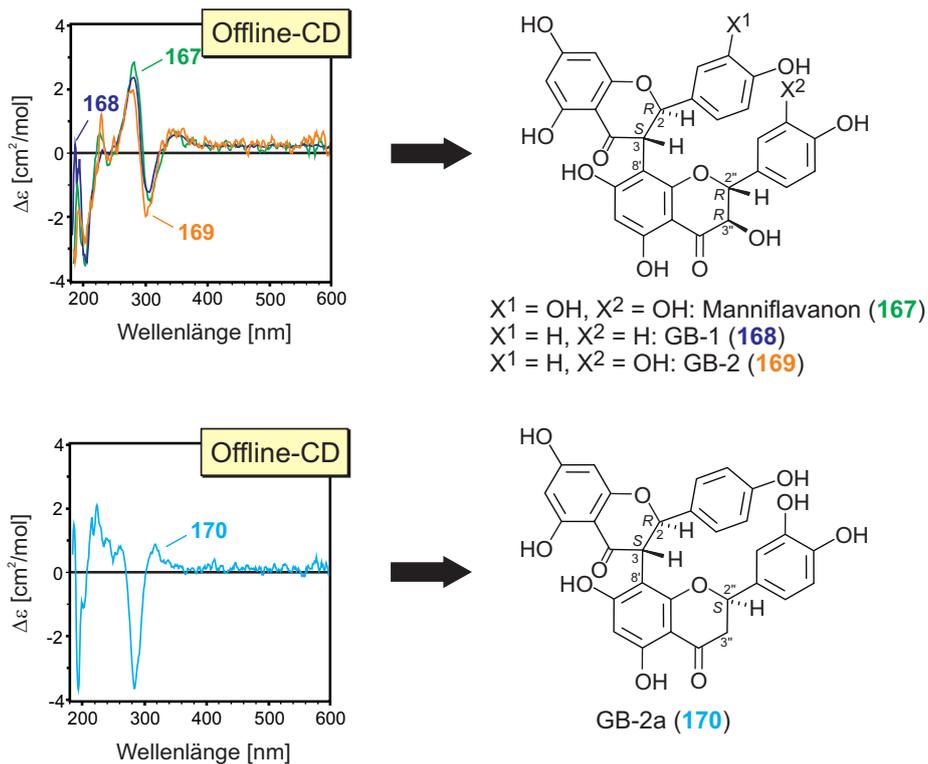


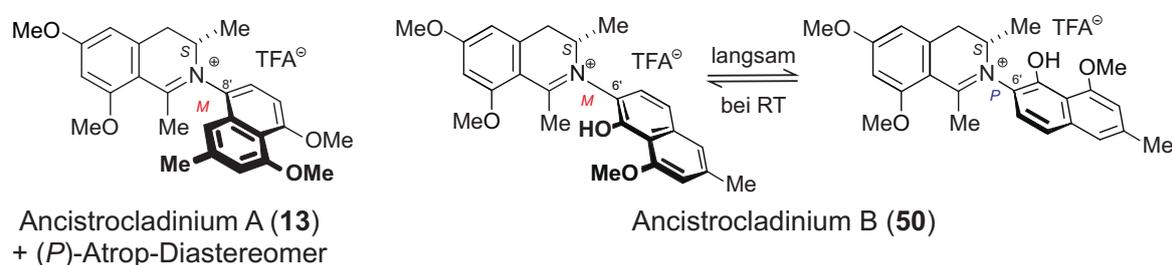
Abbildung 27. Offline-CD-Untersuchung der bekannten Verbindungen **167-170**.

Das experimentelle CD-Spektrum von GB-2a (**170**) war identisch mit dem Spektrum des verwandten Biflavons *ent*-NaringeninyI-(I-3 α ,II-8)-4'-*O*-methylnaringenin.^[166] Somit wurde **170** die Absolute Konfiguration 2*R*,2"*S*,3*S* zugeordnet (Abbildung 27).

7 Zusammenfassung

Nach wie vor ist die Zahl der Malaria-Neuerkrankungen mit ca. 500 Millionen Menschen weltweit sehr besorgniserregend.^[1,2] Durch zunehmende Resistenzen der Erreger gegen zahlreiche Arzneimittel wird die Situation zusätzlich verschärft.^[9] Daher ist die Suche und Entwicklung neuartiger Medikamente wichtiger denn je.

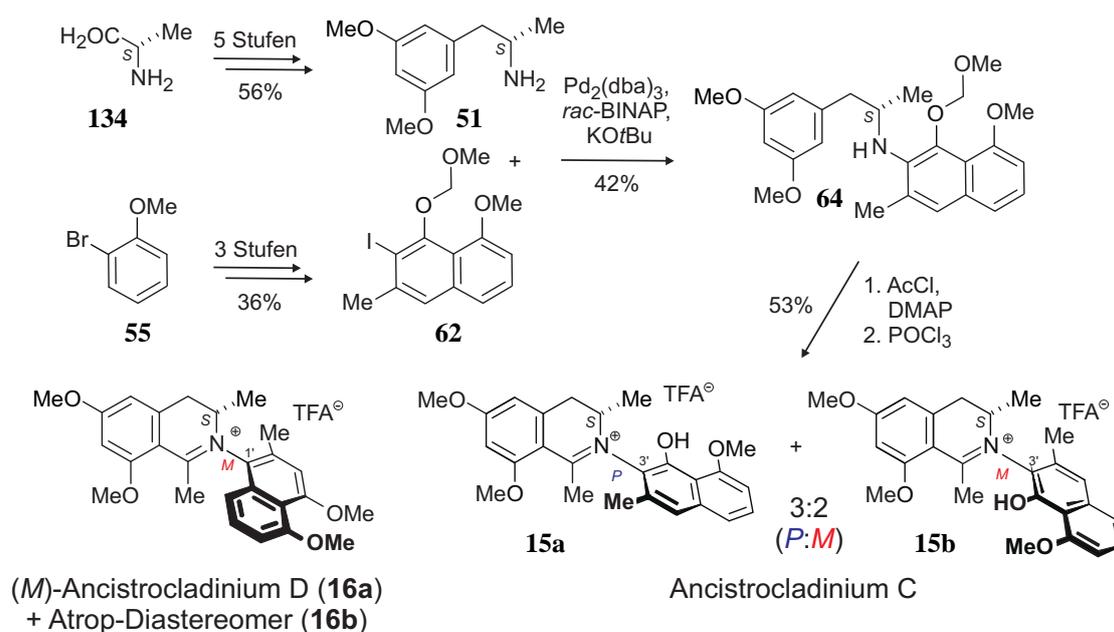
Die Natur ist immer noch das größte Reservoir an neuen Wirkstoffen, welche als Leitstrukturen für Arzneistoffe fungieren. In den letzten Jahren wurde eine große Zahl neuartiger, biologisch aktiver Naturstoffe identifiziert und hinsichtlich ihres Potenzials für eine pharmazeutische Weiterentwicklung analysiert.^[12,17-20] Die Naphthylisochinolin-Alkaloide gehören zu solch einer vielversprechenden Wirkstoffklasse, da sie sich v.a. durch ihre hervorragenden pharmakologischen Eigenschaften auszeichnen.^[22,23,26] Kürzlich wurden die ersten *N,C*-gekoppelten Naphthylidihydroisochinolin-Alkaloide, Ancistrocladinium A (**13**) und B (**50**), entdeckt.^[25] Diese Verbindungen weisen als strukturelle Besonderheit eine außergewöhnliche Iminium-Aryl-Achse auf und besitzen zudem exzellente anti-infektive Aktivitäten, insbesondere gegen den Erreger der Orientbeule, *Leishmania major*.^[25,27]



Ziel der vorliegenden Dissertation war die Synthese neuartiger sterisch gehinderter und strukturell vereinfachter Naphthylisochinoline für weiterführende Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR-Studien) und die stereochemische Analyse dieser Verbindungen. Zudem sollte eine Syntheseroute zu den neuartigen dimeren *C,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden Shuangancistrocladinium A (**10a**) und B (**10b**) entwickelt werden.

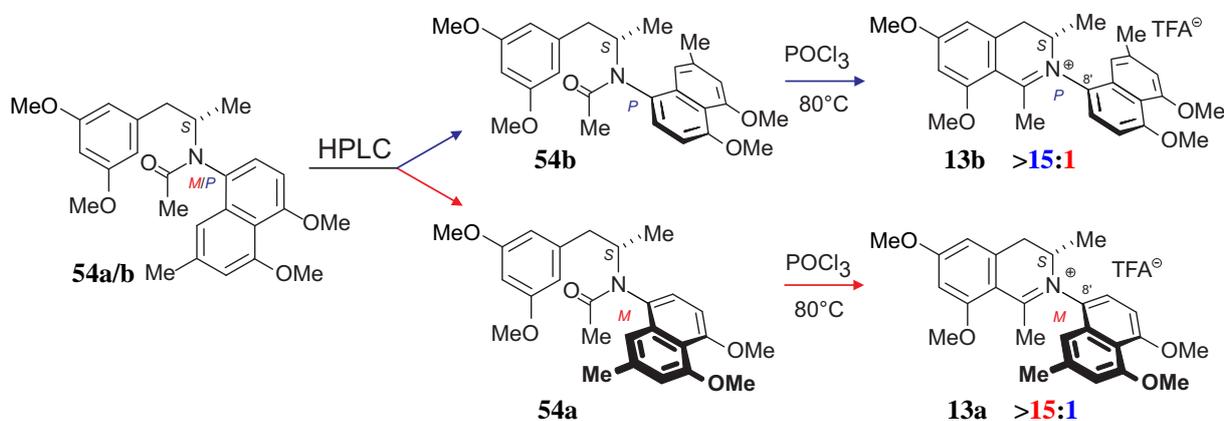
Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- Das zur Synthese des sterisch anspruchsvollen *N*,3'-verknüpften Naphthyldihydroisochinolins Ancistrocladinium C (**15**) benötigte sekundäre Amin **64** wurde durch Buchwald-Hartwig-Aminierung des Iodnaphthalins **62** mit dem primären Amin **51** hergestellt. Nach Acetylierung und Bischler-Napieralski-Cyclisierung erhielt man die Naphthylisocholinolium-Salze **15a** und **15b** in einem Atrop-Diastereomeren-Verhältnis von 2:3 (*M*:*P*). Die eindeutige Zuordnung der Absolutkonfiguration gelang durch 2D-NMR-Untersuchungen und durch den Vergleich der experimentell erhaltenen CD-Spektren mit den von Y. Hemberger quantenchemisch für **15a** und **15b** berechneten Kurven. Des Weiteren wurde die *N*,1'-verknüpfte Verbindung **16** anhand der gleichen Syntheseroute synthetisiert und stand somit erstmals in Form der reinen Atrop-Diastereomere für Bioaktivitätstestungen zu Verfügung.^[78]

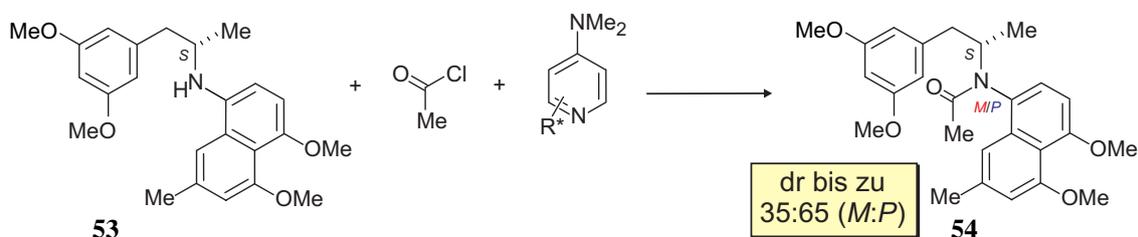


- Da man durch Synthese immer bevorzugt das auch in der Natur dominierende (*M*)-Atrop-Diastereomer von Ancistrocladinium A (**13**) erhielt, wurden Untersuchungen zur Atropselektivität der Bischler-Napieralski-Reaktion durchgeführt. Diese Analysen ergaben, dass bereits die Vorstufe **54** aus zwei konfigurativen stabilen Atrop-Diastereomeren bestand. Die Acetamide **54a** und **54b** wurden HPLC-chromatographisch an achiraler Phase getrennt und die daraus resultierenden reinen Verbindungen mittels NOE- und CD-Untersuchungen analysiert. Die nachfolgende Cyclisierung der einzelnen Acetamide wurde unter milden Bedingungen durchgeführt, wodurch man erstmals die (nahezu) reinen Atrop-Diastereomere

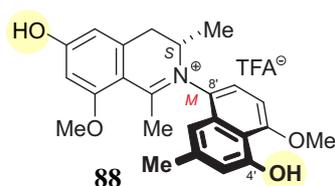
13a und **13b** von Ancistrocladinium A (**13**) in sehr guten Ausbeuten erhielt. Bioaktivitätsuntersuchungen ergaben, dass das in der Natur dominierende (*M*)-Atrop-Diastereomer **13a** gegen alle getesteten Erreger bessere Aktivitäten zeigte als die natürliche Mischung des Naturstoffs, während das (*P*)-Atrop-Diastereomer **13b** kaum aktiv war.



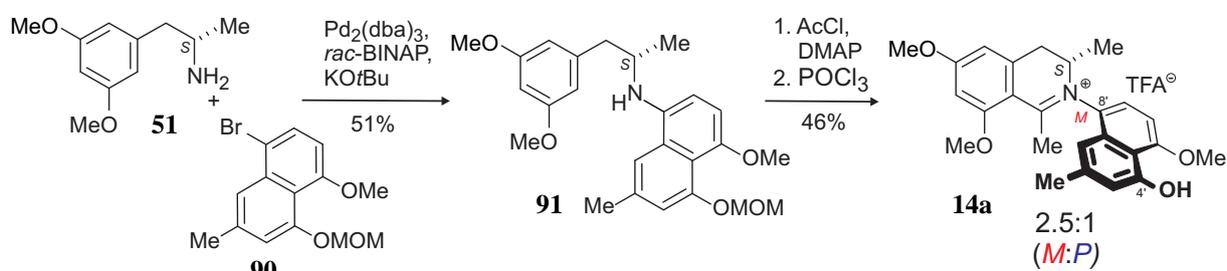
Durch den Einsatz chiraler DMAP-Analoga bei der Acetylierung des sekundären Amins **53** erzielte man erstmals eine Umkehr der geringen internen Induktion bis zu einem Diastereoselektivitäten-Verhältnis von 35:65 zu Gunsten des (*P*)-Atrop-Diastereomers **54b**, allerdings gelang es, nicht die Stereoselektivität in Richtung des (*M*)-Isomers **54a** zu verbessern.



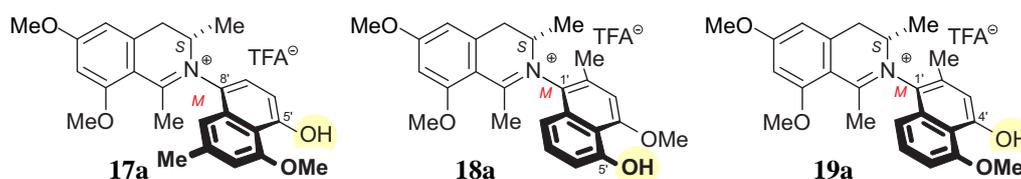
- Aus Rindenmaterial der vietnamesischen Liane *Ancistrocladus cochinchinensis* (Ancistrocladaceae) wurde ein neuartiges *N,C*-gekoppeltes Naphthylisochinolin, 6,4'-*O*-Didemethylancistrocladinium A (**88**), im 10:1-Verhältnis der Atrop-Diastereomere (*M:P*) isoliert. Die Strukturaufklärung gelang durch verschiedene spektroskopische Methoden und den Vergleich des gemessenen CD-Spektrums des neuen Alkaloids mit dem des verwandten Naturstoffs Ancistrocladinium A (**13**). Verbindung **88** ist das erste *N,C*-verknüpfte Naphthylisochinolin mit einer freien phenolischen Funktion im Isochinolin-Baustein.^[41]



- Der Schlüsselschritt in der Totalsynthese des antitrypanosomal wirksamen Naphthylisochinolin-Alkaloids 4'-O-Demethylancistrocladinium A (**14**) war die Buchwald-Hartwig-Aminierung des Naphthalins **90** mit dem primären Amin **51**. Nach Acetylierung und Bischler-Napieralski-Ringschluss erhielt man den Naturstoff **14** in einem 2.5:1-Verhältnis (*M:P*) der Atrop-Diastereomere. Dadurch stand dieses Alkaloid nun erstmals in größeren Mengen für weiterführende *In-vivo*-Untersuchungen zur Verfügung.

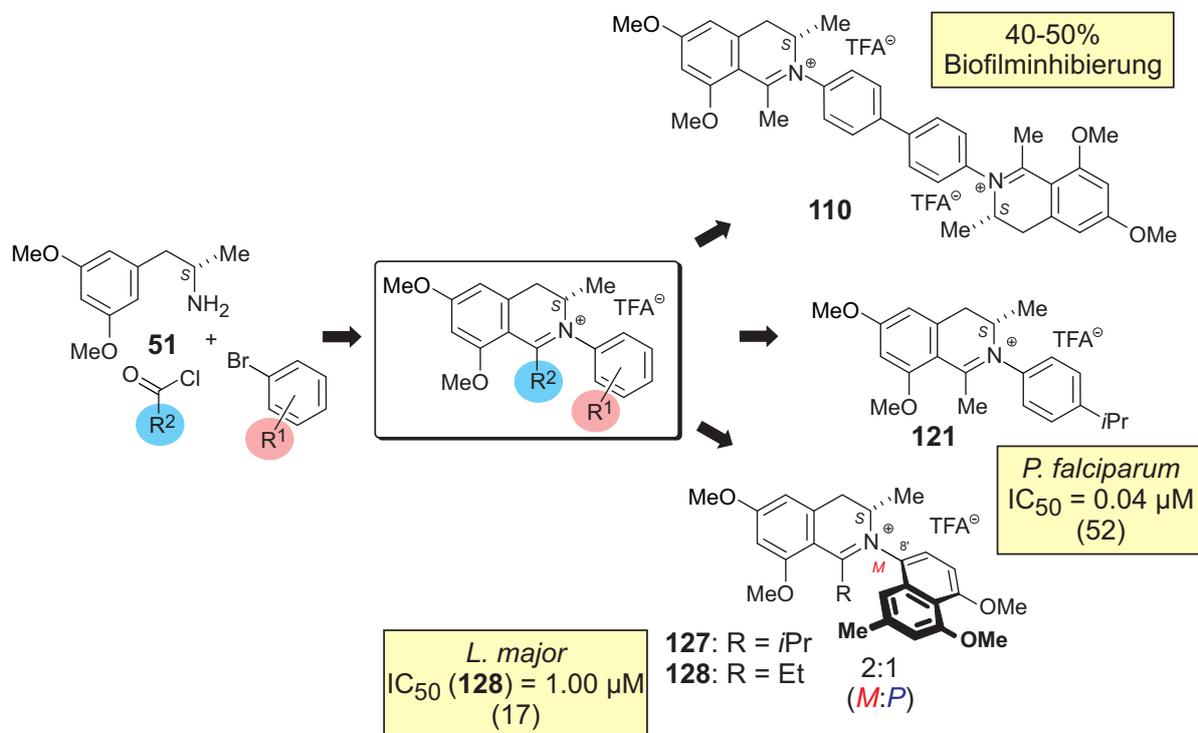


Neben dem Naturstoff selbst wurden auch noch alle weiteren Derivate von Ancistrocladinium A (**13**) und D (**16**) mit je einer freien phenolischen Funktion im Naphthalin-Baustein, **17**, **18** und **19**, mittels der gleichen Synthesesequenz – Buchwald-Hartwig-Aminierung – Acetylierung – Bischler-Napieralski-Cyclisierung – hergestellt.

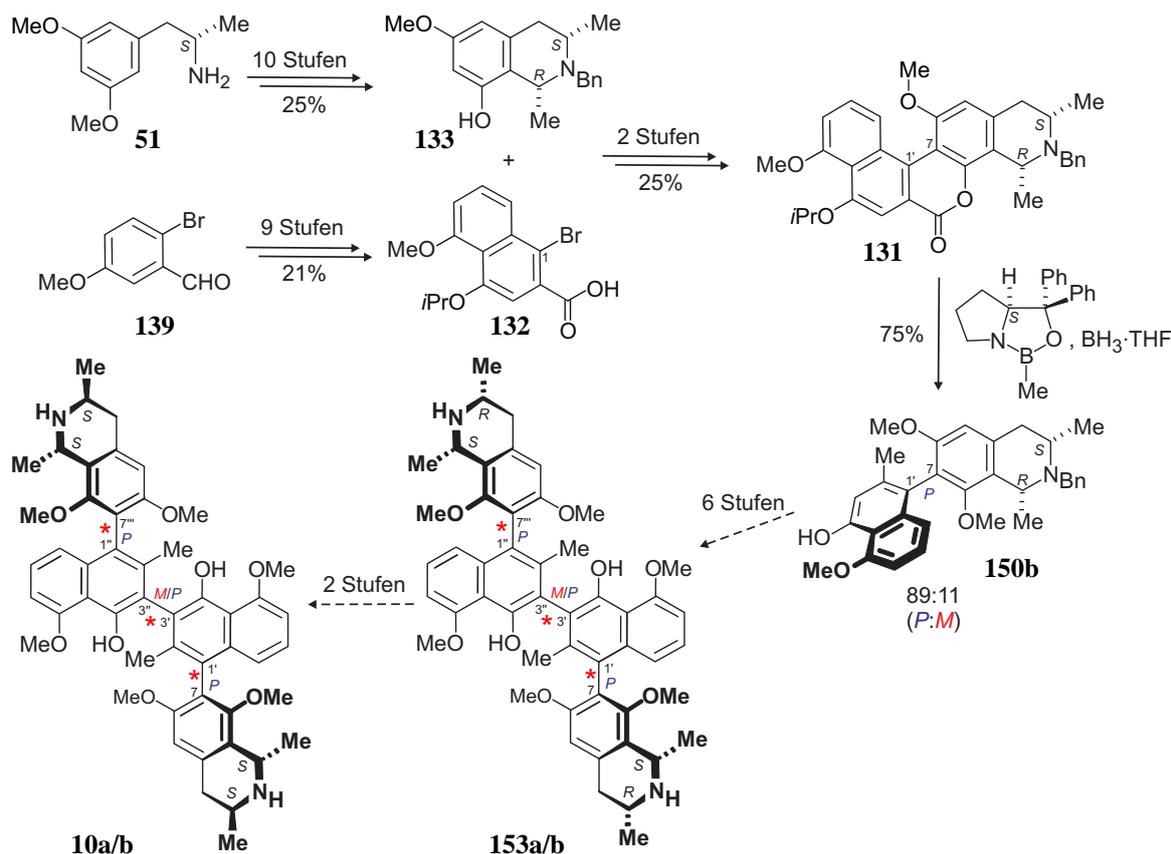


Da alle *N,C*-gekuppelten Naphthylidihydroisochinolin-Alkaloide charakteristische antileishmaniale Aktivitäten bei gleichzeitig geringer Cytotoxizität besitzen, wurden weitere strukturell vereinfachte Derivate dieser neuartigen Verbindungsklasse mit einer Iminium-Aryl-Achse hergestellt. Insgesamt wurden ca. 20 Verbindungen synthetisiert, zum ersten Mal auch ein dimeres Naphthylidihydroisochinolinium-Salz, und im Rahmen des Sonderforschungsbereichs SFB 630 und dem Tropeninstitut in Basel hinsichtlich ihrer biologischen Eigenschaften gegen verschiedene Erreger von Infektionskrankheiten getestet.

Insbesondere die an C-1 substituierten Verbindungen, wie z.B. **128**, zeigten ein sehr gutes und selektives Aktivitäts-Toxizitäts-Verhältnis von 17 gegen *Leishmania major*, den Erreger der Orientbeule.

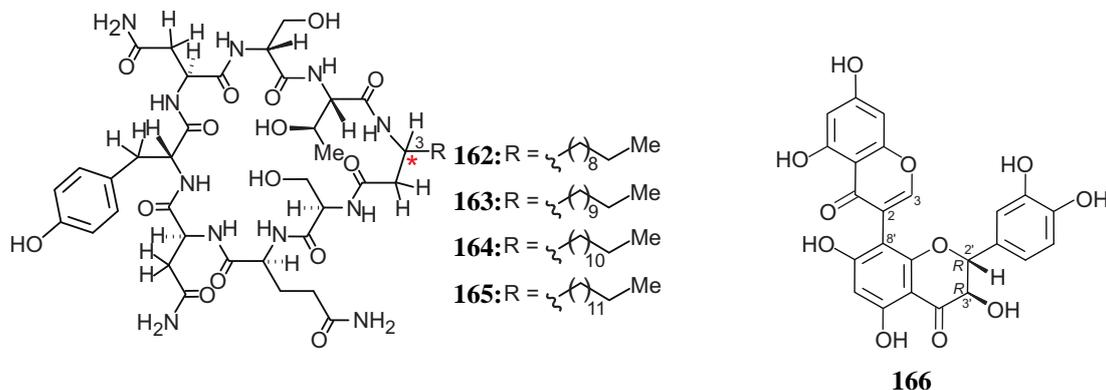


- Das zur erstmaligen Synthese der antimalaria-aktiven Naphthylisochinoline Shuangancistrojectorin A (**10a**) und B (**10b**) benötigte Monomer **130** wurde unter Anwendung des Lacton-Konzepts hergestellt. So wurden das monophenolische Isochinolin **133** und die 1-Bromnaphthalincarbonsäure **132** verestert, der Ring mittels einer Pd-katalysierten Heck-Reaktion geschlossen und das Lacton **131** mit dem CBS-Katalysator **151** geöffnet. In einer zukünftigen Masterarbeit soll die Synthese der Dimere ausgehend vom *trans*-Isochinolin durchgeführt werden.



• Vier neuartige Cyclopeptide, welche in der Arbeitsgruppe von Prof. Hentschel (Universität Würzburg) isoliert worden waren, wurden durch 2D-NMR-Experimente strukturell aufgeklärt. Die Absolutkonfiguration von Cyclodysidin A-D (**162-165**) erhielt man durch die Synthese einzelner Fragmente (durchgeführt von A. Philippe aus unserer Arbeitsgruppe).

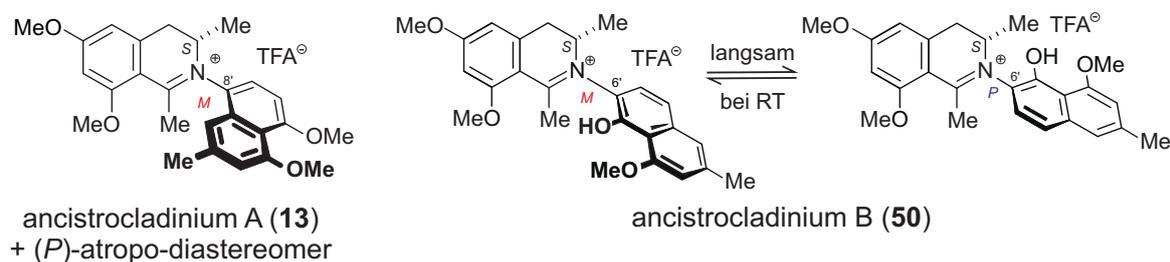
Des Weiteren wurde in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Dr. Ndjoko Ioset (Universität Genf) die Struktur des neuen 'Flavon-Chromon-Dimers' **166** bestimmt. Die Stereostruktur dieser Verbindung und weiterer Biflavonoide erhielt man durch die Analyse von experimentellen CD-Spektren mit der Gaffield-Regel.^[153,162]



8 Summary

The number of malaria new affection with ca. 500 million people all over the world is still distressing.^[1,2] By the increasing resistance of the pathogens against numerous drugs the situation is tightened in addition.^[9] The search for novel lead structures is therefore more important than ever.

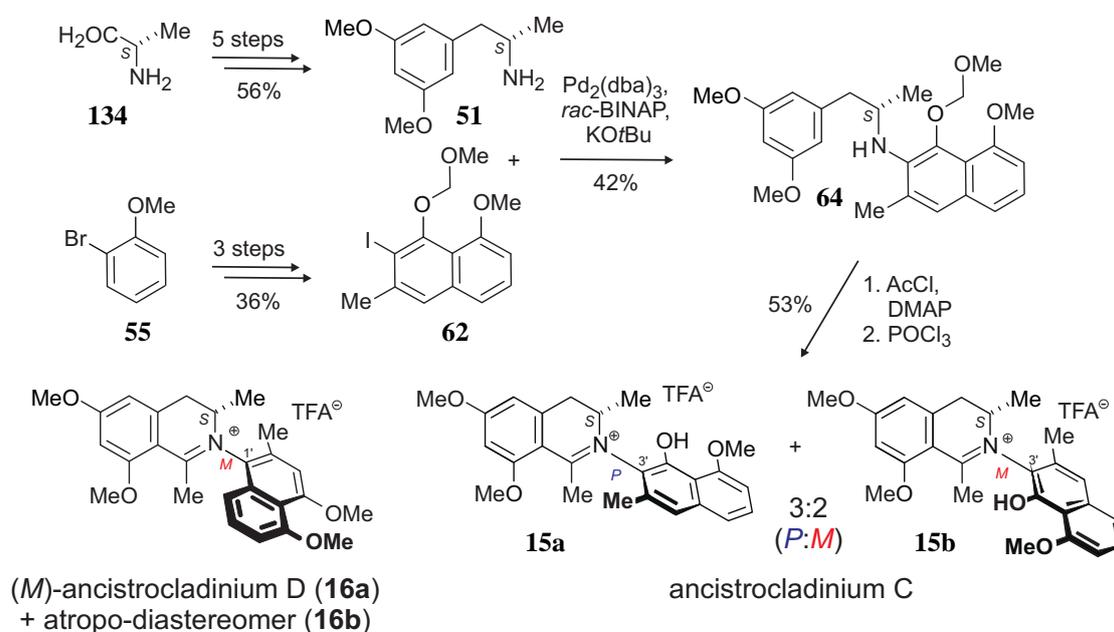
Nature is still the largest reservoir of active agents which act as promising lead structures for drugs. During the past years a large number of novel biological active natural products have been discovered and analyzed concerning their potential for a further pharmaceutical development.^[12,17-20] The naphthylisoquinoline alkaloids are such a promising class of agents since they show pronounced pharmacological activities.^[22,23,26] Recently the first *N,C*-coupled naphthylidihydroisoquinoline alkaloids, ancistrocladinium A (**13**) and B (**50**), have been discovered.^[25] These compounds possess as structural feature an unprecedented iminium-aryl axis and moreover they display excellent anti-infective activities, especially against the pathogen of the cutaneous leishmaniasis, *Leishmania major*.^[25,27]



The aim of this thesis was the synthesis of novel sterically demanding and structurally simplified naphthylisoquinolines for ongoing structure-activity relationship studies (SAR studies) and their stereochemical analysis. In addition, a synthetic route to the novel dimeric *C,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloids shuangancistrocladines A (**10a**) and B (**10b**) were to be developed.

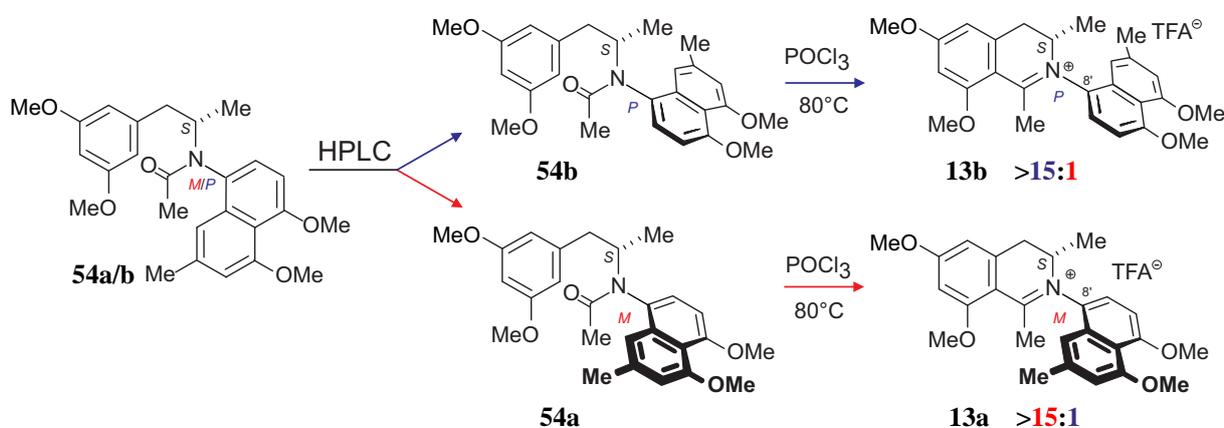
In detail, the following results were achieved:

- The required secondary amine **64**, necessary for the synthesis of the sterically demanding *N*,3'-coupled naphthyldihydroisoquinoline ancistrocladinium C (**15**), was prepared by Buchwald-Hartwig amination of the iodonaphthalene **62** with the primary amine **51**. After acetylation and Bischler-Napieralski cyclization the naphthylisoquinolinium salts **15a** and **15b** were obtained in a atropo-diastereomeric ratio of 2:3 (*M*:*P*). The unambiguous assignment of the absolute configuration succeeded by 2D-NMR investigations and the comparison of the experimental CD spectra with those received by quantum-chemical calculations for **15a** and **15b** by Y. Hemberger. Furthermore the *N*,1'-coupled compound **16** was prepared by the same synthetic strategy and thus the pure atropo-diastereomers were available for the first time for the biological tests.^[78]

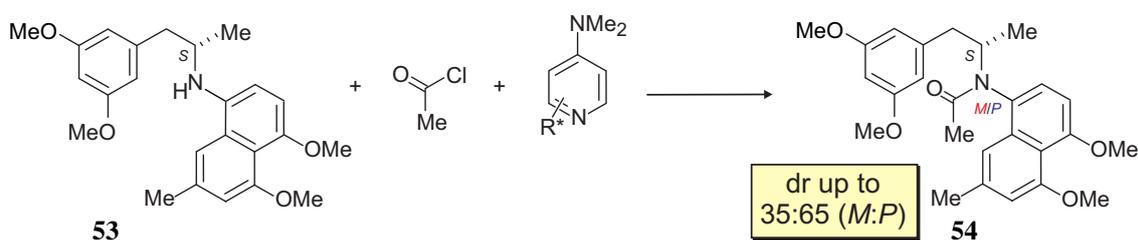


- Since the also naturally predominating (*M*)-atropo-diastereomer of ancistrocladinium A (**13**) always was obtained preferentially by synthesis, the atropo-selectivity during the Bischler-Napieralski was investigated. These analyses showed that already the precursor **54** consists of two configurationally stable atropo-diastereomers. Therefore, the acetamides **54a** and **54b** were separated by HPLC on an achiral phase and the resulting pure compounds were analyzed by NOE and CD investigations. The subsequent cyclization was executed under mild conditions, for the first time leading the (almost) pure atropo-diastereomers **13a** and **13b** of ancistrocladinium A (**13**) in excellent yields. The naturally predominating (*M*)-atropo-

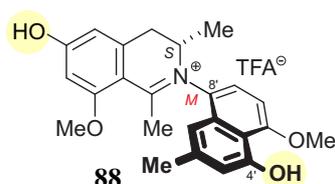
diastereomer **13a** exhibits improved activities against all tested pathogens in comparison to the mixture of the natural product, while the (*P*)-atropo-diastereomer **13b** was less active.



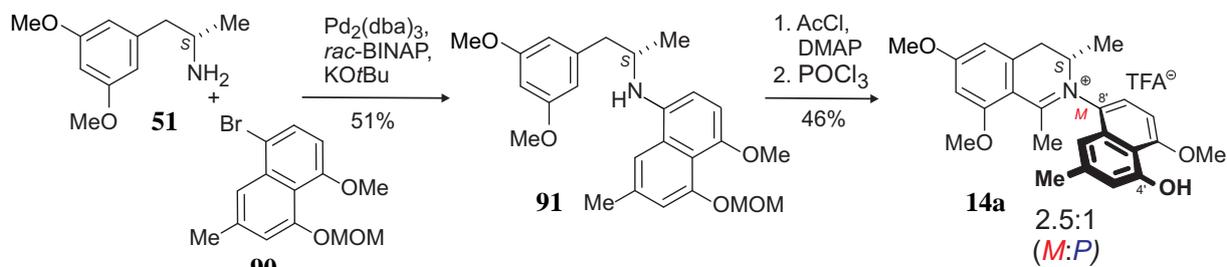
By using chiral DMAP analogs during the acetylation of the secondary amine **53** an inversion of the slight internal induction to a diastereoselectivity ratio of 35:65 in favor of the (*P*)-atropodiastereomer **54b** was achieved, although the stereoselectivity in favor of the (*M*)-isomer **54a** was not improved.



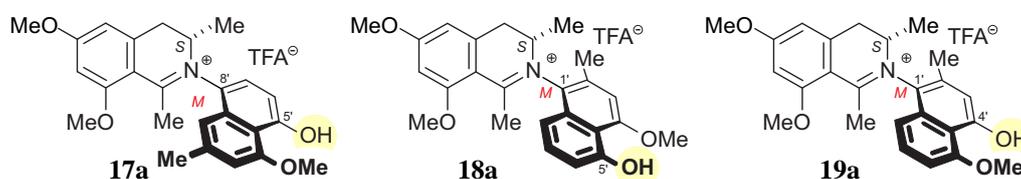
- A novel *N,C*-coupled naphthylisoquinoline, 6,4'-*O*-didemethylancistrocladinium A (**88**), was isolated from the bark of the Vietnamese liana *Ancistrocladus cochinchinensis* in a 10:1 ratio of its atropo-diastereomers (*M*:*P*). The structure elucidation was achieved by several spectroscopic methods and the comparison of the experimental CD spectra of the new alkaloid **88** with that of the 'parent compound' ancistrocladinium A (**13**). Compound **88** was the first *N,C*-coupled substance with a free oxygen function in the isoquinoline portion.^[41]



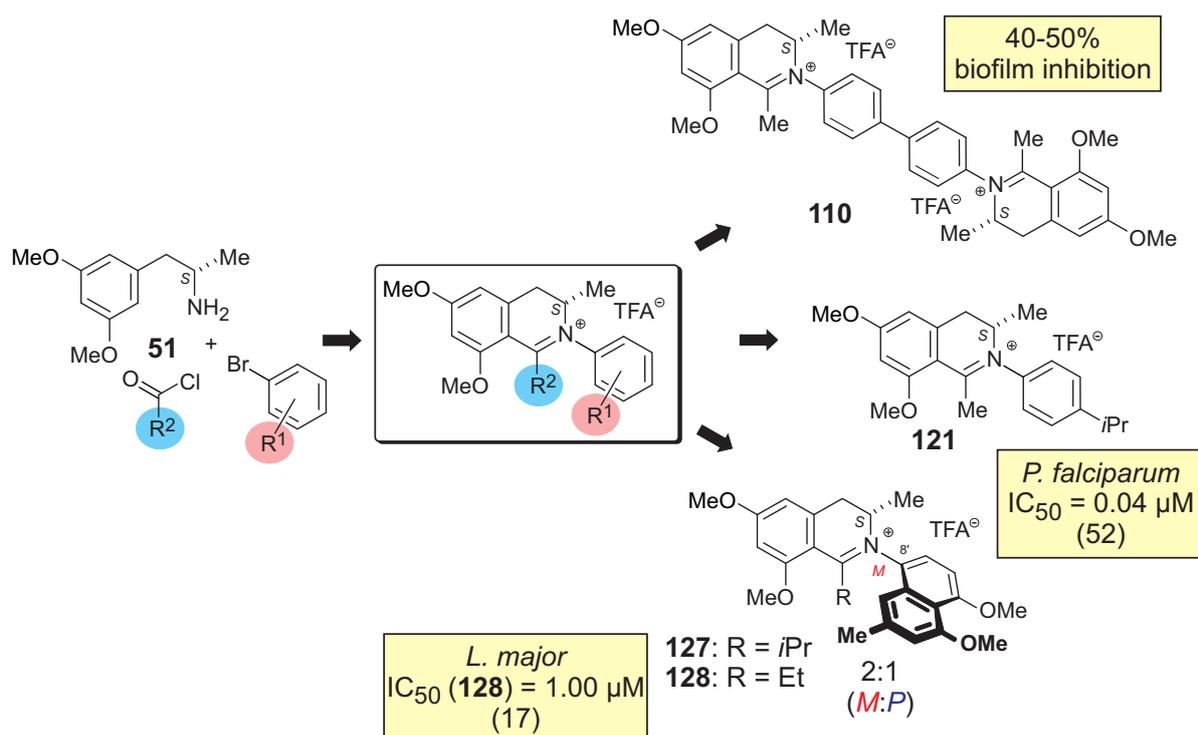
• The key step in the total synthesis of the antitrypanosomal naphthylisoquinoline alkaloid 4'-*O*-demethylancistrocladinium A (**14**) was the Buchwald-Hartwig amination of the naphthalene **90** with the primary amine **51**. Acetylation and Bischler-Napieralski ring closure resulted in the natural product **14** in a 2.5:1 ratio (*M:P*) of the atropo-diastereomers. Thereby this alkaloid was available for the first time in larger quantities for *in vivo* investigations.



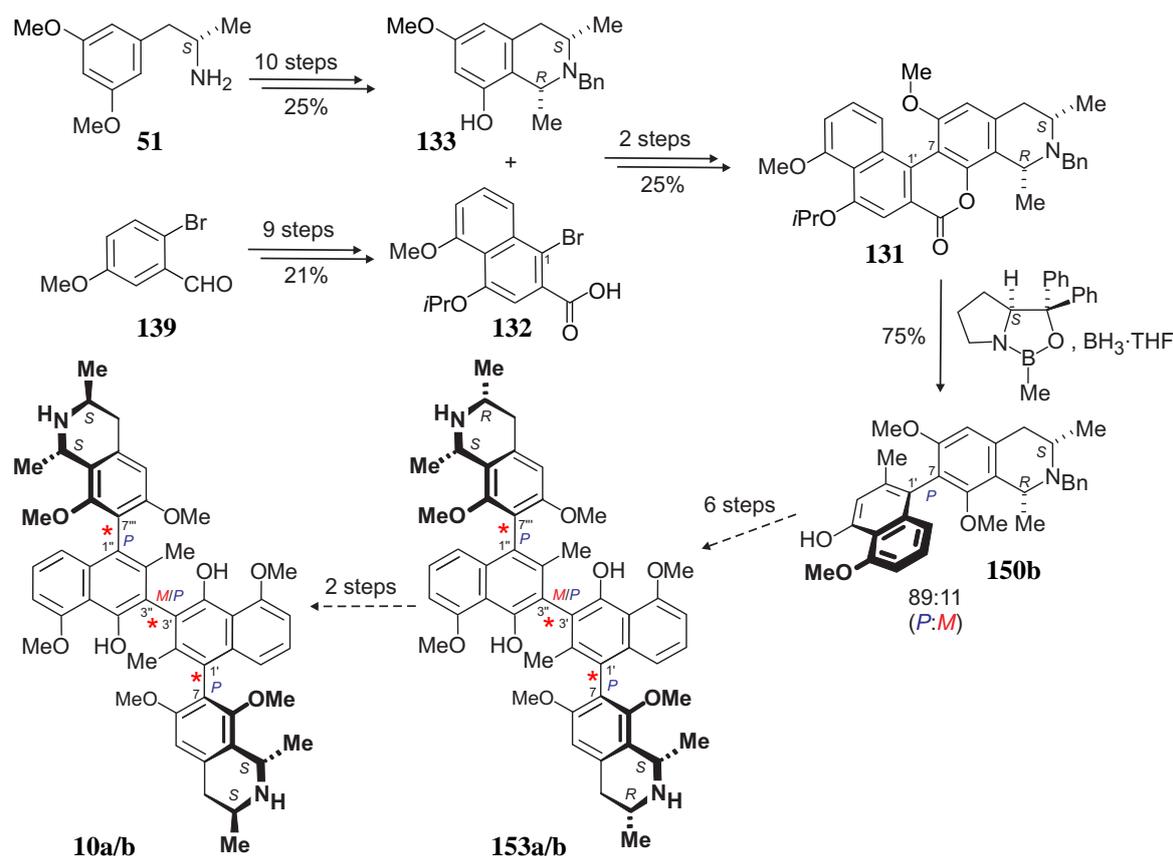
Besides the natural product all further derivatives of ancistrocladinium A (**13**) und D (**16**) with one free phenolic function in the naphthalene moiety, the phytochemically unknown compounds **17**, **18**, and **19**, were prepared by the same synthetic sequence Buchwald-Hartwig amination – acetylation – Bischler-Napieralski cyclization.



Since all *N,C*-coupled naphthyl*di*hydroisoquinoline alkaloids have characteristic antileishmanial activities besides low cytotoxicity, further structurally simplified derivatives of this novel class of compounds with an iminium-aryl axis were synthesized. Altogether about 20 substances were prepared, for the first time also a dimeric naphthyl*di*hydroisoquinolinium salt, and tested within the SFB 630 and at the Swiss tropical institute in Basel concerning their biological activities against different pathogens of infectious diseases. In particular the *C*-1 substituted compounds, *e.g.* **128**, showed an excellent and specific activity-cytotoxicity ratio against *Leishmania major*, the causative organism of the cutaneous leishmaniasis.

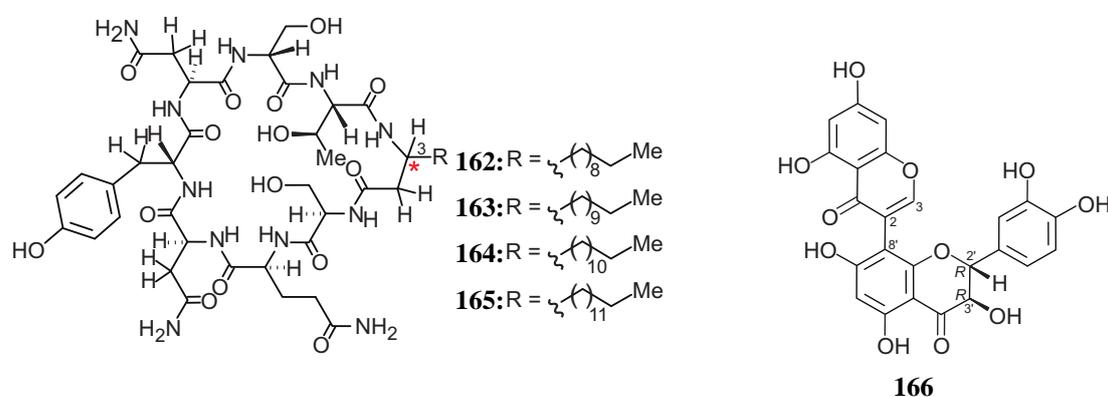


- The monomeric compound **130**, required for the first synthesis of the antimalarial-active naphthylisoquinolines shuangancistrotoectorines A (**10a**) and B (**10b**), was built up by applying the 'lactone concept'. Thus the monophenolic isoquinoline **133** and the 1-bromonaphthalenecarboxylic acid **132** were esterified, the ring closed by Pd-catalyzed Heck reaction and the lactone **131** opened by the CBS catalyst **151**. In a future master thesis the synthesis will be executed by starting from the *trans* isoquinoline.



• The structures of four novel cyclic peptides, which had been isolated in the research group of Prof. Hentschel (University of Würzburg), were established by 2D-NMR experiments. The absolute configurations of cyclodysidin A-D (**162-165**) were determined by the synthesis of the particular fragments (performed by A. Philippe in our research group).

In addition, in cooperation with the group of Dr. Ndjoko Ioset (University of Geneva), the structure of the novel mixed flavanone-chromone dimer **166** was assigned. The stereostructures of this compound and further biflavonoids were elucidated by the analysis of experimental CD spectra with the Gaffield rule.^[153,162]



EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

1.1 Verwendete Apparaturen und Messgeräte

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

Drehwerte: Zur Drehwert-Bestimmung diente ein Polarimeter P-1020 der Fa. *Jasco*. Die Messungen wurden bei der Wellenlänge der Natrium-D-Line ($\lambda = 589 \text{ nm}$) durchgeführt. Die Angabe der ermittelten Drehwerte erfolgt in $^{\circ}$.

Infrarotspektroskopie (IR): Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Spektrometer FT-IR-410 der Fa. *Jasco*. ' $\tilde{\nu}$ ' bezeichnet die Wellenzahl. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel und w = schwach. Alle IR-Spektren wurden bei Raumtemperatur gemessen. Der Analyt wurde dabei entweder in Reinform (Öl, Feststoff) mit Hilfe eines ATR-Aufsatzes vermessen.

Kernresonanzspektroskopie (^1H NMR, ^{13}C NMR): Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur an den Spektrometern Avance-400 oder DMX-600 (400 bzw. 600 MHz für Protonenspektren und 100 bzw. 150 MHz für ^{13}C -Spektren) der Fa. *Bruker* aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit den Software-Paketen 'Win-NMR' oder 'Topspin' (beide Fa. *Bruker*). Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben und beziehen sich auf δ (TMS) = 0. Zur Kalibrierung der ^1H -NMR-Spektren dienten die Resonanzsignale der Restprotonen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel und bei den ^{13}C -NMR-Spektren die entsprechenden ^{13}C -Resonanzsignale als interner Standard: δ (CDCl_3) = 7.26 / 77.0, δ (MeOD) = 3.31 / 49.15. Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: Singulett = s, Dublett = d, doppeltes Dublett = dd, Triplett = t, doppeltes Triplett = dt, Quartett = q, doppeltes Quartett = dq, Multiplett = m. Die Angabe der Kopplungskonstanten nJ erfolgt in Hertz (Hz), wobei 'n' die Anzahl der zwischen den Kopplungspartnern liegenden Bindungen angibt.

Massenspektrometrie (MS): Elektronenstoß-Massenspektren (EI) wurden mit dem Spektrometer *Finnigan* MAT-8200 bei einem Ionisationspotenzial von 70 eV aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Werte geben die Intensität der entsprechenden Signale relativ zum Basis-

peak ($I = 100\%$) an. Zur Aufnahme von Elektrosprayionisations-Massenspektren (ESI) wurde, sowohl in Kopplung mit der HPLC (HPLC-MS mit *Agilent*-1100-HPLC-System) als auch im 'stand-alone'-Betrieb, entweder eine *Agilent* Ionenfalle 1100SL (Kapillartemperatur: 210 °C; ESI-Spannung: 3.5–4.0 kV; N₂ als Trägergas) oder ein 'time-of-flight'-Massendetektor (micrOTOF, Fa. *Bruker*) verwendet. Die zu vermessenden Analyten wurden hierzu in der Regel in MeOH gelöst.

Ultraviolett-Spektroskopie (UV-Vis): Die Messung der UV-Vis-Spektren wurde an den Spektrometern CARY-50-Conc-UVvis oder V570-UV/Vis/NIR der Firmen *Varian* bzw. *Jasco* in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt.

Circular dichroismus-Spektroskopie (CD): Offline-CD-Spektren wurden an einem J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*) aufgenommen und mit der dazugehörigen *Jasco*-Software verarbeitet. Die Scangeschwindigkeit betrug in der Regel 200 nm/min bei einer Bandbreite von 1.0 nm sowie einer Antwortzeit von 0.25 s. Die differentiellen Absorptionskoeffizienten $\Delta\epsilon$ [cm² mol⁻¹] bei einer gegebenen Wellenlänge λ [nm] wurden im angegebenen Lösungsmittel bestimmt. Zur Korrektur der gemessenen Spektren wurde jeweils das Spektrum des verwendeten reinen Lösungsmittels subtrahiert. Die erhaltenen CD-Kurven wurden mit einem Smoothing-Faktor von 5-7 geglättet.

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Aluminiumfolien-60-F₂₅₄ (Fa. *Merck*) mit einer Schichtdicke von 0.2 mm verwendet. Die Detektion erfolgte je nach Anforderung durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, Anregung der Eigenfluoreszenz bei 366 nm, durch Bedampfung mit Iod, sowie Anfärben mit Anisaldehyd-Lösung. Zum Anschärfen des Startflecks wurde Methanol verwendet.

Säulenchromatographie (SC) und Säulenfiltration (*SF*): Als Säulenfüllmaterial wurde Kieselgel (Korngröße: 0.063–0.200 mm oder 0.032–0.063 mm) sowie Aluminiumoxid (neutral, Korngröße: 0.063–0.200 mm) der Fa. *Merck* verwendet. Die Säulen wurden nass befüllt. Die Angabe der Fließmittelzusammensetzungen erfolgt in allen Fällen in Volumenprozent.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die Analyse von Proben mittels HPLC wurde auf einer computergesteuerten Anlage der Firma *Jasco* durchgeführt (Entgasungseinheit DG-2080, Mischer LG-2080, Pumpe PU-2080, Probengeber AS-2050, Diodenarray-

Detektor MD-1510, Säulenofen CO-1560). Zur Auswertung der Messergebnisse wurde die Programmpakete 'Borwin' oder 'Chrompass' der Fa. *Jasco* verwendet. Die verwendeten Lösungsmittelsysteme, Gradienten und Säulen sind in den entsprechenden Kapiteln detailliert beschrieben. Die Abkürzung ' t_R ' bezeichnet die Retentionszeit einer Verbindung.

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

HPLC-CD-Kopplung: Das HPLC-System der Fa. *Jasco* bestand aus einer PU-1580-Pumpe, einem DG-2080-53-Entgaser, einem LG-980-02S-Gradientenmischer, einem AS-2055-Probengeber und einem Diodenarray-Detektor MD-2010. Als CD-Detektor wurde ein J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*) verwendet, das mit einer über ein Motorventil 7010 (Fa. *Besta*) geschalteten 5-mm-Standard-Flusszelle der Fa. *Jasco* betrieben wurde. Säulen, Lösungsmittelsysteme und UV-Messbereich wurden den Analyten entsprechend angepasst und sind in den jeweiligen Kapiteln detailliert beschrieben. Die Messung der Online-CD-Spektren erfolgte im 'stopped-flow'-Modus mit drei bis zehn Akkumulationen im angegebenen Wellenlängenbereich, bei einer Scangeschwindigkeit von 500nm/min, einer Antwortzeit von 0.5–1.0 s und einer Bandbreite von 0.5–1.0 nm. Das aus diesen Messungen gemittelte Spektrum wurde durch Subtraktion des CD-Spektrums des jeweiligen Laufmittelgemisches basislinienkorrigiert und mit einem Smoothing-Faktor von 5-7 geglättet.

1.3 Quantenchemische Rechnungen

Die in der Arbeit beschriebenen quantenchemischen Berechnungen wurden in unserer Arbeitsgruppe von Torsten Bruhn, Y. Hemberger oder Anu Schaumlöffel mit den Programmpaketen Gaussian03,^[167] ORCA^[168] oder Turbomole^[169] durchgeführt. Die im Einzelnen verwendeten Funktionale und Basissätze sind – zusammen mit entsprechender Literatur – in den jeweiligen Kapiteln angeführt.

1.4 Chemikalien

Lösungsmittel: H₂O für die HPLC wurde mit einer Milli-Q-Anlage der Fa. *Millipore* gereinigt und deionisiert. Dichlormethan, Isopropanol, *n*-Hexan und Acetonitril für die HPLC (Chromasolv[®], HPLC gradient grade, Fa. *Sigma-Aldrich*) sowie Methanol, Isopropanol und Dichlormethan für UV-Messungen, CD-Messungen und die Drehwertbestimmung (Uvasol[®], Fa. *Merck*) wurden ebenso wie Trifluoressigsäure (TFA, Fa. *Sigma-Aldrich*) gekauft und ohne weitere Reinigung verwendet. Für die HPLC wurden die Laufmittel entweder durch vorheriges 15-minütiges Einleiten, durch permanenten Eintrag von Helium während der Messung oder durch Verwendung von mechanischen Entgaser-Einheiten entgast. Die für die Säulenchromatographie eingesetzten Lösungsmittel Dichlormethan (CH₂Cl₂), Diethylether (Et₂O), Methanol (MeOH) und *n*-Hexan wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Petrolether (PE, 40–60 °C) und Essigsäureethylester (EtOAc) wurden vor Verwendung destilliert. In allen Experimenten verwendete man destillierte oder absolutierte Lösungsmittel. Die Reinigung und Trocknung erfolgte nach Standardverfahren und unter Schutzgas. Die absolutierten Lösungsmittel wurden über Molekularsieb (3.6 Å) und unter Argonatmosphäre gelagert. Tetrahydrofuran (THF) wurde, nach Vortrocknung über CaH₂, unmittelbar vor Gebrauch über Kalium destilliert. Versuche mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre und unter Anwendung der Schlenktechnik durchgeführt.

Sonstige Chemikalien: Die für die Synthesen verwendeten Reagenzien wurden bei den Firmen *Sigma-Aldrich*, *Merck* oder *Fluka* erworben.

2 Synthese und stereochemische Untersuchung neuartiger *N,C*-verknüpfter Naphthylisochinoline

2.1 Darstellung von *Ancistrocladinium C* (15)

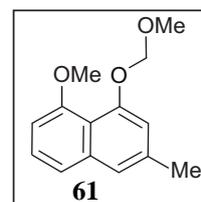
4-Methoxymethoxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (61)

Unter Stickstoff gab man das Naphthol **59**^[81] (300 mg, 1.59 mmol) in abs. Et₂O (10 mL) zu einer Suspension von NaH (42.0 mg, 1.75 mmol) in abs. Et₂O (25 mL) und abs. DMF (5 mL) und ließ 15 min bei RT rühren. Dann gab man Methoxymethylenchlorid (266 mg, 1.91 mmol) gelöst in abs. Et₂O (10 mL) zu. Anschließend wurde weitere 20 min lang gerührt. Nach Wasserzugabe wurde die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wusch man nacheinander mit 10% NaOH-Lösung, Wasser und NaCl-Lösung und trocknete über MgSO₄. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1) aufgereinigt. Dabei erhielt man **61** (110 mg, 0.39 mmol, 87%) als beigen Feststoff.

Beiger Feststoff.

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

Schmp.: 47 °C (PE/EtOAc).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3403 (w), 3053 (w), 2947 (br), 2835 (w), 1627 (w), 1605 (w), 1578 (s), 1505 (w), 1463 (m), 1375 (m), 1354 (m), 1276 (s), 1240 (w), 1207 (w), 1150 (m), 1120 (m), 1099 (s), 1051 (s), 996 (s), 941 (m), 837 (w), 797 (w), 754 (m), 727 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 5.22 (s, 2H, OCH₂O), 6.75 (t, ³J = 4.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.88 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (d, ⁴J = 0.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.72, 56.39, 56.57, 97.18, 105.6, 116.0, 117.1, 120.6, 122.3, 126.4, 136.4, 137.8, 153.9, 156.9 ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 232 (56) [M]⁺, 202 (51) [M-OCH₃+1]⁺, 188 (100) [M-CH₂OCH₃+1]⁺, 173 (62), 145 (53), 128 (19), 115 (22), 45 (71).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₄H₁₆NaO₃ 255.0992; gem. 255.0991.

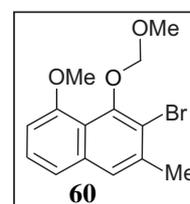
3-Brom-4-methoxymethoxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (60)

Eine Lösung aus *n*-BuLi (16.3 mg, 0.25 mmol) und TMEDA (29.1 mg, 0.25 mmol) in abs. Pentan (2 mL) wurde tropfenweise zu **61** (40.0 mg, 0.17 mmol) in abs. *n*-Pentan (2 mL) bei -10°C unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Nachdem man 1 h bei RT gerührt hatte, wurde die Reaktionsmischung auf -10°C abgekühlt, (CCl₂Br)₂ (83.2 mg, 0.26 mmol) portionsweise zugegeben und die Lösung innerhalb von 12 h auf RT aufgewärmt. Nachdem das Lösungsmittel destillativ entfernt worden war, erhielt man **60** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1) als gelben Feststoff (44.1 mg, 0.14 mmol, 82%).

Gelber Feststoff.

Ausbeute: 44.1 mg (0.14 mmol, 82%).

Schmp.: 128 °C (PE/EtOAc).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3409 (br), 2934 (br), 2834 (w), 1617 (w), 1567 (s), 1456 (w), 1435 (w), 1370 (m), 1331 (m), 1270 (s), 1240 (w), 1208 (w), 1159 (m), 1098 (s), 1065 (w), 1046 (m), 1024 (w), 997 (s), 927 (s), 848 (w), 797 (w), 755 (s) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.55 (d, ⁴*J* = 0.6 Hz, 3H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 5.13 (s, 2H, OCH₂O), 6.83 (dd, *J* = 1.5, 5.7 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H) ppm.

Tabelle E1. NMR-Daten (400 MHz, CDCl₃) von 3-Brom-4-methoxymethoxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (**60**).

Pos.	NOESY
1	CH ₃ -2, 8
6	7, OCH ₃ -5
7	6, 8
8	1,7
CH ₃ -2	1
OCH ₂ OCH ₃	OCH ₂ OCH ₃ , OCH ₃ -5
OCH ₂ OCH ₃	OCH ₂ OCH ₃
OCH ₃ -5	6, OCH ₂ OCH ₃

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.94 (CH₃), 56.03, 58.43 (OCH₃), 100.75, 105.80, 119.1, 119.3, 120.4, 124.9, 126.5, 135.8, 136.8, 149.5, 155.0 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (30)/310 (35) [M]⁺, 282 (20)/280 (21) [M-OCH₃]⁺, 266 (13) [M-MOM]⁺, 232 (9) [M-Br]⁺, 186 (16) [M-MOM-Br]⁺, 158 (14), 128 (17), 45 (100).

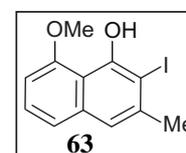
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₄H₁₅BrNaO₃ 333.0097; gem. 333.0097.

2-Iod-4-hydroxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (**63**)

Zu einer Lösung von **59**^[81] (800 mg, 4.25 mmol) und *N*-Morpholin (1.12 ml, 12.8 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) gab man bei 0 °C eine Lösung bestehend aus I₂ (1.19 g, 4.68 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL). Nachdem 30 min bei RT gerührt worden war, gab man eine gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung zu, trennte die Phasen und trocknete die organische Phase über MgSO₄. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck reinigte man das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/Et₂O, 4:1-2:1) auf. Dabei erhielt man **63** (1.20 g, 3.83 mmol, 90%) als beigen Feststoff.

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 1.20 g (3.83 mmol, 90%).



Schmp.: 89 °C (PE/Et₂O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3374 (w), 2939 (w), 2842 (w), 1613 (m), 1599 (m), 1574 (m), 1449 (m), 1429 (s), 1353 (s), 1264 (s), 1235 (s), 1182 (m), 1089 (s), 986 (m), 961 (s), 850 (m), 793 (m), 736 (s), 703 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.59 (s, 3H, CH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 6.74 (dd, ³J = 3.1, 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (d, ³J = 12.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (m, 2H, Ar-H), 10.33 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.9, 56.3, 86.3, 103.9, 112.6, 118.8, 121.1, 126.3, 135.9, 140.3, 153.1, 154.7 ppm.

Tabelle E2. Wichtige NOE-Korrelationen von **63**.

Pos.	NOESY
1	8, CH ₃ -2
3	CH ₃ -2
6	7, OCH ₃ -5
7	6, 8
8	1, 7
CH ₃ -2	1
OCH ₃ -5	6

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 315 (13), 314 (100) [M]⁺, 299 (20), 271 (11), 254 (14), 219 (12), 188 (30), 173 (14), 172 (22), 145 (18), 115 (18).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₂H₁₀IO₂ 314.98820; gem. 314.98659.

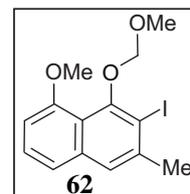
2-Iod-4-methoxymethoxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (62)

Zu einer Lösung von **61** (120 mg, 0.51 mmol) in abs. *n*-Hexane (5 mL) gab man bei -10 °C eine Lösung bestehend aus *n*-BuLi (48.9 mg, 0.75 mmol) und TMEDA (87.3 mg, 0.75 mmol)

in abs. *n*-Hexan (3 mL). Nachdem 1 h bei RT gerührt worden war, kühlte man die Reaktionsmischung auf -10 °C ab, gab I₂ (380.7 mg, 1.50 mmol) in abs. *n*-Hexan (5 mL) zu und ließ innerhalb von 4 h auf RT aufwärmen. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck reinigte man das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/Et₂O, 2:1) auf. Dabei erhielt man **62** (82.2 mg, 0.23 mmol, 45%) als gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 82.2 mg (0.23 mmol, 45%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3360 (br), 2918 (br), 2850 (w), 1616 (w), 1564 (s), 1454 (s), 1433 (s), 1366 (m), 1326 (m), 1267 (s), 1236 (w), 1207 (w), 1157 (s), 1089 (s), 1063 (s), 1042 (s), 1016 (w), 993 (s), 950 (w), 918 (s), 877 (w), 843, (w), 796 (w), 752 (s), 625 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 5.11 (s, 2H, OCH₂O), 6.82 (dd, *J* = 1.5, 5.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.48 (s, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.28 (CH₃), 55.90, 58.91 (OCH₃), 98.75, 100.8, 105.6, 118.1, 120.3, 124.1, 126.7, 136.8, 139.5, 152.0, 154.5 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 358 (100) [M]⁺, 328 (11) [M-OCH₃]⁺, 327 (15), 232 (14), 231 (62), 203 (11), 186 (11), 171 (12), 128 (11), 115 (10).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₄H₁₅INaO₃ 380.9964; gem. 380.9958.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-methoxy-5''-methoxymethoxy-3''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**64**)

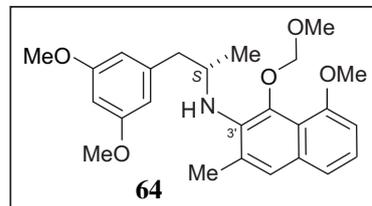
Eine Lösung aus **62** (115 mg, 0.32 mmol), dem Amin **51**^[78] (73.8 mg, 0.38 mmol) und KO^tBu (8.44 mg, 0.44 mmol) in abs. Toluol (12 mL) wurde mittels Stickstoff und einem Ultraschallbad 15 min lang entgast. Nach der Zugabe von Pd₂(dba)₃ (2.90 mg, 3.17 μmol) und *rac*-BINAP (3.94 mg, 6.34 μmol) wurde die Suspension für 3 d unter Rückfluss erhitzt. Anschließend filterte man die Suspension über Celite, entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch auf (Kieselgel,

PE/EtOAc, 5:1). Dabei erhielt man das sekundäre Amin **64** (55.4 mg, 0.13 mmol, 42%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 55.4 mg (0.13 mmol, 42%).

$[\alpha]_D^{21} = +51^\circ$ ($c = 0.01$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3382$ (br), 2921 (s), 2022 (w), 1621 (w), 1568 (m), 1456 (m), 1421 (w), 1369 (m), 1340 (w), 1267 (s), 1204 (w), 1159 (m), 1100 (s), 1060 (w), 1043 (w), 927 (m), 857 (w), 801 (w), 738 (s), 707 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.15$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.45 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.63 (dd, $J = 5.3, 7.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.87 (dd, $J = 5.1, 8.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 5.08 (s, 2H, OCH_2O), 6.33 (t, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.88 (dd, $J = 0.9, 6.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.22 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (dd, $J = 0.7, 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 19.57, 20.95$ (CH_3), 45.20 (CH_2), 54.77, 55.62, 55.72, 56.43 (OCH_3), 57.92 (CH), 99.11, 102.8, 106.5, 106.8, 108.5, 108.6, 120.0, 121.6, 125.0, 127.0, 132.2, 133.9, 139.0, 142.9, 144.4, 155.9, 162.2 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 425 (23) $[\text{M}]^+$, 409 (32), 408 (20), 381 (25), 380 (92), 274 (22), 230 (26), 229 (40), 228 (30), 214 (38), 179 (38), 178 (45), 151 (37), 91 (25) 59 (39), 57 (33), 45 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ 426.2202, gem. 426.2275.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-methoxy-5''-methoxymethoxy-3''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**171**)

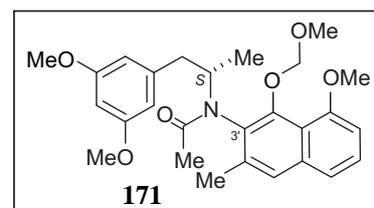
Zu einer Lösung aus dem sekundären Amin **64** (10.0 mg, 23.5 μmol) und DMAP (8.61 mg, 70.4 μmol) in abs. Toluol (10 mL) gab man unter Stickstoff frisch destilliertes Acetylchlorid

(13.8 mg, 70.4 μmol). Nachdem die Suspension 1 h refluxiert worden war, wusch man die Mischung mit ges. wässriger K_2CO_3 -Lösung, trocknete die organische Phase über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel in *vacuo*. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 1:1 bis 1:0) erhielt man die Acetamide **171** in einer 1.2:1-Mischung der Atrop-Diastereomere als farbloses Öl (8.52 mg, 18.2 μmol , 78%).

Farbloses Öl.

Ausbeute: 8.52 mg (18.2 μmol , 78%).

$[\alpha]_D^{21} = -14.8^\circ$ ($c = 0.11$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3363$ (br), 2951 (w), 1716 (w), 1649 (s), 1603 (s), 1462 (m), 1379 (m), 1369 (w), 1267 (s), 1156 (w), 1112 (m), 1025 (s), 951 (w), 930 (m), 850 (m), 739 (s), 614 (s) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 1.2:1-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): $\delta = 0.83$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.10 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 2.8H, CH_3), 1.90 (s, 2.6H, CH_3), 1.93 (s, 3H, CH_3), 2.34 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.38 (m, 0.8H, CH_2), 2.41 (d, $^4J = 0.8$ Hz, 2.8H, CH_3), 2.72 (dd, $J = 1.4, 11.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.38 (dd, $J = 3.0, 9.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.56 (s, 2.3H, OCH_3), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (m, 0.5H, CH_2), 3.76 (s, 5H, OCH_3), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.97 (s, 2.6H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.59 (m, 1.8H, CH), 5.07 (dd, $J = 4.6, 6.8$ Hz, 1.9H, OCH_2O), 5.18 (dd, $J = 6.9, 11.7$ Hz, 2H, OCH_2O), 6.30 (m, 1.8H, Ar-H), 6.46 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1.6H, Ar-H), 6.52 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1.9H, Ar-H), 6.85 (dt, $J = 1.7, 5.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.40 (m, 4H, Ar-H), 7.50 (dd, $J = 0.6, 4.2$ Hz, 1.9H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.48, 16.82, 19.06, 19.56, 23.25, 23.31$ (CH_3), 42.34, 42.88 (CH_2), 55.26, 55.27, 55.28, 55.29, 56.06, 56.10, 56.12, 56.98 (OCH_3), 57.45, 57.82 (CH), 98.49, 98.55, 101.4, 101.8, 105.75, 105.77, 107.27, 107.28, 118.5, 118.7, 120.5, 120.6, 125.3, 127.11, 127.12, 131.5, 131.8, 135.7, 135.9, 136.59, 136.64, 142.3, 142.6, 151.69, 151.73, 155.73, 155.77, 160.65, 160.66, 160.67 (Ar-C), 171.96, 171.98 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 467 (51) $[\text{M}]^+$, 435 (71), 420 (14), 406 (59), 392 (53), 378 (34), 316 (23), 242 (32), 230 (100), 228 (61), 214 (62), 202 (22), 191 (77), 179 (53), 163 (34), 151 (40), 138 (15), 129 (13), 45 (44), 43 (12).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NNaO}_6$ 490.2206, gem. 490.2200.

Ancistrocladinium C (15)

Frisch destilliertes POCl₃ (13.1 mg, 85.3 μmol) wurde im Stickstoffstrom tropfenweise zu einer Lösung aus dem Acetamid **171** (8.00 mg, 17.1 μmol) in abs. MeCN (3 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h zum Sieden erhitzt und anschließend mit H₂O gequenchet. Nachdem man das Lösungsmittel im Vakuum entfernt hatte, wurde die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand chromatographisch (Sephadex-LH20, MeOH + 0.05% TFA) aufgereinigt. Man erhielt Ancistrocladinium C (**15**, 5.39 mg, 13.3 μmol, 78%) als gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 5.39 mg (13.3 μmol, 78%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3310 (br), 2923 (w), 1682 (m), 1611 (s), 1457 (m), 1362 (m), 1309 (w), 1265 (s), 1201 (s), 1164 (m), 1093 (s), 936 (w), 887 (w), 800 (w), 743 (s), 611 (s) cm⁻¹.

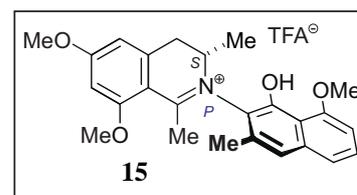
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 406 (12) [M]⁺, 405 (32), 391 (30), 390 (79), 266 (30), 240 (19), 239 (100), 211 (24), 210 (18), 204 (14).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₅H₂₈NO₄ 406.2018; gem. 406.2013.

Die beiden Atrop-Diastereomere von Ancistrocladinium C (**15**) wurden durch präparative HPLC an achiraler Phase getrennt (Symmetry-C₁₈-Säule (19 x 300 μm); *Fa.* Waters; 40% H₂O (A) / MeOH (B) + 0.05% TFA; 40% A isokratisch; Fluss: 10 mL min⁻¹; **15b** t_R = 11.5 min, **15a** t_R = 12.1 min).

(*P*)-Atrop-Diastereomer (**15b**)

$[\alpha]_D^{21} = -4.15^\circ$ ($c = 0.13$, MeOH).



¹H NMR (600 MHz, MeOD): δ = 1.33 (d^a, 3H, CH₃), 2.51 (d, ⁴ J = 0.9 Hz, 3H, CH₃), 2.66 (s,

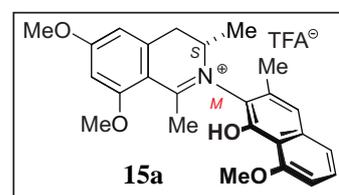
^1H -NMR (600 MHz, MeOD): δ = 3.17 (dd, J = 1.9, 16.9 Hz, 1H, CH₂), 3.68 (m, 1H, CH₂), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (m, 1H, CH), 6.78 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (d, 3J = 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.56 (t, 3J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, MeOD): δ = 15.14, 18.23, 23.74 (CH₃), 35.31 (CH₂), 56.95, 57.01, 57.02 (OCH₃), 59.77 (CH), 98.82, 106.4, 109.0, 114.5, 122.1, 122.2, 129.9, 132.4, 132.8, 133.6, 138.1, 142.4, 149.6, 158.0, 166.1, 169.3, 170.5 (Ar-C) ppm.

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 217 (+7.90), 230 (-1.29), 238 (+5.03), 328 (-3.97) cm² mol⁻¹.

(*M*)-Atrop-Diastereomer (**15a**)

$[\alpha]_D^{21} = +69.6^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



^1H -NMR (600 MHz, MeOD): δ = 1.33 (d^a, 3H, CH₃), 2.43 (d, 4J = 0.8 Hz, 3H, CH₃), 2.62 (s, 3H, CH₃), 3.15 (dd, J = 5.4, 11.2 Hz, 1H, CH₂), 3.71 (m, 1H, CH₂), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (s, 3H, OCH₃), 4.48 (m, 1H, CH), 6.78 (d, 4J = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (d, 4J = 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (d, 3J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.56 (t, 3J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^a Die Kopplungskonstanten konnten aufgrund von Überlagerung mit Verunreinigungen nicht bestimmt werden.

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOD): δ = 15.81, 18.34, 23.74 (CH₃), 35.73 (CH₂), 56.98, 57.02, 57.08 (OCH₃), 60.14 (CH), 98.82, 106.3, 108.8, 111.2, 114.8, 121.7, 122.0, 129.8, 129.85, 129.89, 130.8, 132.8, 138.0, 143.1, 158.0, 166.2, 170.6 (Ar-C) ppm.

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 208 (+1.76), 215 (-4.18), 224 (+5.67), 238 (-5.29), 332 (3.32), 368 (-2.35) cm² mol⁻¹.

Tabelle E3. NOESY-Korrelationen von **15a** und **15b**.

Pos.	15a	15b
3	4, CH ₃ -3	4, CH ₃ -3, CH ₃ -2'
4	3, 5, CH ₃ -3	3, 5, CH ₃ -3, CH ₃ -2'
5	4, OCH ₃ -6	4, OCH ₃ -6
7	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8
1'	CH ₃ -2'	CH ₃ -2'
6'	7', OCH ₃ -5'	7', OCH ₃ -5'
7'	6', 8'	6', 8'
8'	1', 7'	1', 7'
CH ₃ -1	OCH ₃ -8	OCH ₃ -8
CH ₃ -3	3, CH ₃ -2'	3
CH ₃ -2'	1', CH ₃ -3	3, 4, 1'
OCH ₃ -6	5, 7	5, 7
OCH ₃ -8	7, CH ₃ -1	7, CH ₃ -1
OCH ₃ -5'	6'	6'

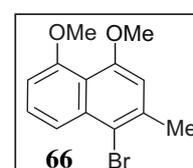
2.2 Synthese von *Ancistrocladinium D* (**16**)

1-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylnaphthalin (**66**)

Unter Lichtausschluss wurde im Stickstoffstrom Br₂ tropfenweise bei -40 °C zu einer Suspension bestehend aus 4,5-Dimethoxy-2-methylnaphthalin (**172**^[79,81], 100 mg, 0.45 mmol) und NaOAc (64.2 mg, 0.77 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) gegeben. Nachdem für 7 h bei dieser Temperatur gerührt worden war, gab man eine Na₂S₂O₃-Lösung zur Reaktionsmischung. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1) aufgereinigt. Dabei erhielt man das Produkt **66** (50.8 mg, 0.18 mmol, 41%) als weißen Feststoff.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 50.8 mg (0.18 mmol, 41%).



Schmp.: 56 °C (PE/EtOAc).

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.80 (d, 3J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (t, 3J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (dd, J = 0.9, 8.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 282 (99) / 280 (100) $[\text{M}]^+$, 268 (16) / 266 (18) $[\text{M}-\text{CH}_2]^+$, 186 (47) $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 158 (62), 128 (47), 175 (11), 40 (8).

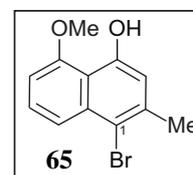
Die spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[78,79]

1-Brom-5-methoxy-2-methylnaphthalin-4-ol (65)

Man versetzte **59**^[81] (160 mg, 0.85 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) bei RT mit Tetra-*n*-Butylammoniumtribromid (409 mg, 0.85 mmol) und rührte 15 min lang bei 0 °C. Nach Zugabe von H_2O wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum reinigte man das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc, 4:1) auf. Man erhielt 210 mg (0.79 mmol, 93%) eines weißen Feststoffes.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 210 mg (0.79 mmol, 93%).



Schmp.: 129 °C (PE/EtOAc).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3369 (br), 2923 (br), 2844 (s), 1631 (s), 1607 (m), 1447 (s), 1354 (w), 1290 (w), 1258 (m), 1239 (m), 1124 (m), 740 (w), 647 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.52 (s, 3H, CH_3), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 6.78 (d, 3J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 7.38 (dd, J = 7.8, 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.89 (dd, J = 0.9, 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 9.35 (s, 1H, OH) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.20$ (CH_3), 56.34 (OCH_3), 103.9, 113.1, 113.3, 114.6, 121.1, 127.0, 134.8, 138.2, 153.7, 156.1 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 266 (100) $[\text{M}]^+$, 251 (32), 225 (38), 144 (17), 127 (13), 115 (42).

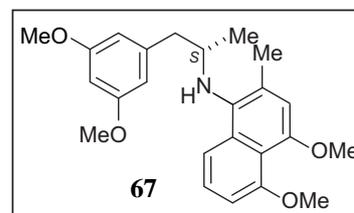
(S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-amino-propan
(67)

Eine Lösung aus dem 1-Bromnaphthalin **66** (100 mg, 0.36 mmol), dem Amin **51**^[78] (83.9 mg, 0.43 mmol) und KOtBu (9.60 mg, 0.50 mmol) in abs. Toluol (15 mL) wurde im Ultraschallbad 15 min lang entgast. Anschließend gab man $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.30 mg, 3.60 μmol) und BINAP (4.48 mg, 7.20 μmol) zur Reaktionslösung und erhitzt für 2 d unter reflux. Nach der erneuten Zugabe von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.30 mg, 3.60 μmol) und BINAP (4.48 mg, 7.20 μmol) wurde für weitere 24 h zum Sieden erhitzt. Man filtrierte die Suspension über Celite, entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch auf (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1), wodurch man das sekundäre Amin **67** (69.4 mg, 0.17 mmol, 48%) als farbloses Öl erhielt.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 69.4 mg (0.17 mmol, 48%).

$[\alpha]_D^{21} = +24^\circ$ ($c = 1.4$, MeOH).



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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3 H, CH_3), 2.64 (dd, $J = 8.1, 13.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.93 (dd, $J = 5.3, 13.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.52 (m, 1H, CH), 3.72 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 6.30 (m, 3H, Ar-H), 6.76 (s, 1H, Ar-H), 6.77 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (t, $J = 7.8, 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 396 (8) $[\text{M}+1]$, 395 (27) $[\text{M}]^+$, 244 (100), 213 (31), 198 (20).

Die Angaben stimmten mit den Literaturdaten überein.^[78,79]

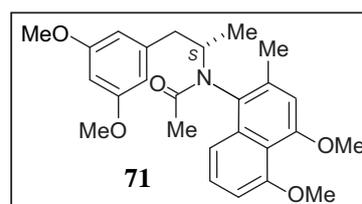
(S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-amino-propan (**71**)

Das sekundäre Amin **67** (45.0 mg, 0.11 mmol) und DMAP (40.3 mg, 0.33 mmol) wurden unter Stickstoff in abs. Toluol (7 mL) gegeben. Nach der Zugabe von frisch destilliertem Acetylchlorid (25.7 mg, 0.33 mmol) wurde für 2 h zum Sieden erhitzt. Zur Suspension gab man eine wässrige K₂CO₃-Lösung, trocknete die organische Phase über MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel in *vacuo*. Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) ergab das Acetamid **71** (35.2 mg, 0.08 mmol, 73%) in einem (3:2)-Verhältnis der Atrop-Diastereomere.

Farbloses Öl.

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

$[\alpha]_D^{21} = -11^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).



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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 3:2-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): $\delta = 0.78$ (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.80 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 2H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.68 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 2H, CH₃), 2.36 (dd, *J* = 1.1, 11.9 Hz, 1.6H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.44-3.49 (m, 1.6H, CH₂), 3.73 (s, 4H, OCH₃), 3.74 (s, 6H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 2H, OCH₃), 3.96 (s, 5H, OCH₃), 4.57 (m, 1.6H, CH), 6.23 (m, 1.6H, Ar-H), 6.41 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1.6H, Ar-H), 6.45 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1.6H, Ar-H), 6.68 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1.6H, Ar-H), 6.81 (d, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (dd, *J* = 1.9, 6.8 Hz, 0.6H, Ar-H), 7.19 (s, 1H, Ar-H), 7.36 (t, ³*J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (m, 1.6H, Ar-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 437 (17) [M]⁺, 286 (33) [M-C₁₇H₂₀NO₃]⁺, 259 (100), 245 (16), 244 (92), 179 (62) [C₁₁H₁₅O₂]⁺, 151 (12) [C₉H₁₁O₂]⁺, 97 (9), 57 (18) [C₂H₃NO]⁺, 43 (10).

Die spektroskopischen und physikalischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[78,79]

Ancistrocladinium D (16)

Unter Stickstoff wurde das Acetamid **71** (30.0 mg, 68.6 μmol) und frisch destilliertes POCl_3 (52.5 mg, 343 μmol) in abs. MeCN (5 mL) für 5 h refluxiert. Nach vorsichtiger Zugabe von H_2O und einigen Tropfen TFA wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Mittels Aufreinigung durch Gelchromatographie (Sephadex-LH20, MeOH + 0.05% TFA) erhielt man Ancistrocladinium D (**16**, 23.4 mg, 43.9 μmol , 64%) in einer 2:1-Mischung der Atrop-Diastereomere.

Intensiv-gelbes Öl.

Ausbeute: 23.4 mg (43.9 μmol , 64%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3416 (br), 2923 (s), 2852 (m), 1692 (w), 1612 (s), 1582 (m), 1462 (w), 1364 (w), 1311 (m), 1268 (m), 1203 (s), 1117 (s), 801 (w), 456 (s) cm^{-1} .

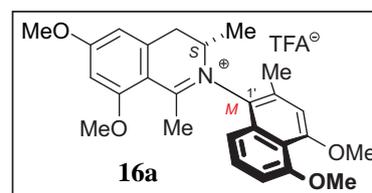
MS (EI, 70 eV): m/z = 420.3 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ 420.2169; gem. 420.2169.

Die beiden Atrop-Diastereomere von Ancistrocladinium D (**16**) wurden durch präparative HPLC an achiraler Phase getrennt (Symmetry- C_{18} (19 x 300 μm); *Fa.* Waters; 40% H_2O (A) / MeOH (B) + 0.05% TFA; 0 min 50% B, 40 min 60% B, 46 min 50% B; Fluss: 10 mL min^{-1} ; **16a** t_R = 12.1 min, **16b** t_R = 12.8 min).

(*M*)-Atrop-Diastereomer (**16a**)

$[\alpha]_D^{21} = -56.5^\circ$ ($c = 1.2$, MeOH).



$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, MeOD): δ = 1.25 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.24 (d, $J = 1.7, 6.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.77 (dd, $J = 5.9, 10.7$ Hz, 1H, CH_2), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (m, 1H, CH),

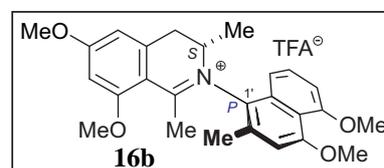
6.80 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, Ar-H), 7.14 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (dd, $J = 0.8, 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, MeOD): $\delta = 15.74, 19.20, 23.70$ (CH_3), 35.60 (CH_2), 56.79, 56.84, 57.01, 57.11 (OCH_3), 59.99 (CH), 98.91, 108.3, 108.6, 108.9, 111.2, 113.8, 118.2, 127.9, 131.2, 132.5, 134.9, 142.8, 159.9, 160.1, 166.4, 170.8, 178.6 (Ar-C) ppm.

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 207 (-2.06), 214 (-4.09), 229 (+5.68), 242 (-2.87), 334 (+2.22), 383 (-2.08) $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

(*P*)-Atrop-Diastereomer (**16b**)

$[\alpha]_D^{21} = -11.3^\circ$ ($c = 0.9$, MeOH).



^1H NMR (600 MHz, MeOD): $\delta = 1.24$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.51 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.26 (d, $J = 6.1, 11.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.66 (m, 1H, CH_2), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 4.45 (m, 1H, CH), 6.80 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (s, 1H, Ar-H), 7.09 (m, 2H, Ar-H), 7.60 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, MeOD): $\delta = 16.00, 18.64, 23.74$ (CH_3), 35.77 (CH_2), 56.84, 56.85, 57.02, 57.11 (OCH_3), 60.31 (CH), 98.93, 106.4, 108.1, 108.9, 109.2, 111.2, 114.3, 117.8, 128.9, 129.4, 130.7, 132.8, 134.8, 142.9, 159.8, 160.2, 166.5, 170.8 (Ar-C) ppm.

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 214 (+12.0), 220 (-0.43), 237 (+27.8), 334 (-10.3) $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Tabelle E4. NOE-Korrelationen von **16a** und **16b**.

Pos.	16a	16b
3	4, 8', CH ₃ -3	4, CH ₃ -3, CH ₃ -2'
4	3, 5, CH ₃ -3	3, 5, CH ₃ -3
5	4, OCH ₃ -6	4, OCH ₃ -6
7	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8
3'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'
6'	7', OCH ₃ -5'	7', OCH ₃ -5'
7'	6', 8'	6', 8'
8'	3, 7'	CH ₃ -3, 7'
CH ₃ -1	OCH ₃ -8	OCH ₃ -8
CH ₃ -3	3, CH ₃ -2'	3, 8'
CH ₃ -2'	3', CH ₃ -3	3, 3'
OCH ₃ -6	5, 7	5, 7
OCH ₃ -8	7, CH ₃ -1	7, CH ₃ -1
OCH ₃ -4'	3'	3'
OCH ₃ -5'	6'	6'

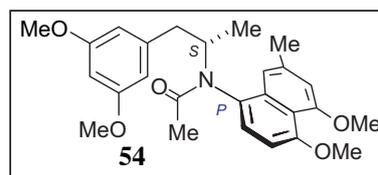
2.3 *Synthese von Atrop-Diastereomer-reinem Material von Ancistrocladinium A (13)*

Die Synthese der atrop-diastereomeren Acetamide (**54**) erfolgte analog der Literatur.^[78,79] Die beiden Atrop-Diastereomere **54a** und **54b** wurden durch präparative HPLC an achiraler Phase getrennt (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm \times 10 mm), Fa. Merck; 95% H₂O (A) / MeCN (B) + 0.05% TFA, 0 min 5% B, 5 min 50% B, 9 min 100% B, 13 min 100% B, 13.5 min 5% B, Flussrate: 10 mL min⁻¹, **54b** t_R = 6.75 min, **54a** t_R = 6.91 min).

Blassorangenes Öl.

(P,S)-N-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (54b)

$[\alpha]_D^{21} = +3.6^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH).

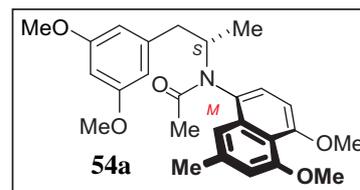


IR (film): $\tilde{\nu} = 2933$ (w), 1596 (s), 1460 (m), 1431 (w), 1374 (m), 1319 (m), 1277 (m), 1203 (s), 1150 (s), 1086 (w), 1059 (w), 833 (w), 736 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24$ (d, ³ $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.75 (s, 3H, CH₃), 2.22 (dd, $J = 3.6, 9.6$ Hz, 1H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.08 (dd, $J = 5.6, 7.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.71 (s, 6H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.85 (m, 1H, CH), 6.25 (d, ⁴ $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.28 (t, ⁴ $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.70 (d, ³ $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 6.95 (d, ³ $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (s, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.79, 22.22, 22.68$ (CH₃), 40.60 (CH₂), 55.28, 55.67, 56.35 (OCH₃), 56.47 (CH), 98.73, 104.1, 107.0, 109.0, 114.9, 116.4, 127.7, 128.7, 135.0, 138.2, 141.3, 157.56, 157.62, 160.8 (Ar-C), 173.7 (C=O) ppm.

CD (online): 201 (-14.4), 210 (57.3), 220 (6.6), 224 (20.0), 233 (-15.0) mdeg.

(M,S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)--1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan
(54a)

$[\alpha]_D^{21} = -9.2^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).

IR (film): $\tilde{\nu} = 2934$ (w), 1649 (w), 1585 (s), 1458 (m), 1431 (w), 1389 (m), 1319 (m), 1275 (m), 1203 (m), 1149 (s), 1095 (w), 1058 (w), 1041 (w), 834 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.78$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.80 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.63 (dd, $J = 2.7, 10.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.23 (dd, $J = 3.8, 8.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 5.00 (m, 1H, CH), 6.32 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.43 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.74 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.04 (s, 1H, Ar-H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.99, 22.12, 22.25$ (CH_3), 42.67 (CH_2), 54.95, 55.30, 56.36 (OCH_3), 56.49 (CH), 98.76, 104.0, 107.0, 107.2, 109.3, 114.5, 116.5, 127.2, 127.3, 135.0, 138.6, 140.8, 157.6, 157.9, 160.8 (Ar-C), 174.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

CD (online): 203 (19.6), 216 (-7.9), 223 (15.8), 231 (-42.7), 240 (8.3), 250 (-6.4), 264 (-1.9), 283 (-5.0), 308 (-6.5) mdeg.

Tabelle E5. NOESY-Korrelationen von **54a** und **54b** (400 MHz, MeOD).

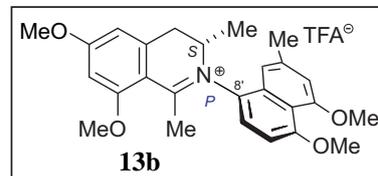
Pos.	54b	54a
3	4, 5, 9, CH ₃ -3	4, 5, 9, 1', CH ₃ -3
4	3, 5, 9, 1', CH ₃ -3	3, 5, 9, 7', CH ₃ -3
5	3, 4, CH ₃ -3, OCH ₃ -6	3, 4, CH ₃ -3, OCH ₃ -6
7	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8
9	3, 4, CH ₃ -3, OCH ₃ -8	3, 4, CH ₃ -3, OCH ₃ -8
1'	4, CH ₃ -1, CH ₃ -3, CH ₃ -2'	3, 4, CH ₃ -1, CH ₃ -3, CH ₃ -2'
3'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'
6'	7', OCH ₃ -5'	7', OCH ₃ -5'
7'	5, 9, 6', CH ₃ -1, CH ₃ -3	4, 5, 9, 6', CH ₃ -1
CH ₃ -1	1', 7'	3, 1', 7'
CH ₃ -3	3, 4, 5, 9, 1', 7'	3, 4, 5, 9, 1'
CH ₃ -2'	1', 3'	1', 3'
OCH ₃ -6	5, 7	5, 7
OCH ₃ -8	7, 9	7, 9
OCH ₃ -4'	3'	3'
OCH ₃ -5'	6'	6'

Ancistrocladinium A (13)

Man löste das reine Acetamid **54a** (30.0 mg, 68.6 μmol) in abs. MeCN (15 mL) unter Stickstoff und gab dann frisch destilliertes POCl₃ (31.6 mg, 0.21 mmol) tropfenweise zu. Nachdem man 2 h bei 75-80 °C erhitzte, wurde die Reaktionsmischung mit H₂O + 0.05% TFA gequenchet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Durch Aufreinigung an präparativer HPLC (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm \times 10 mm), Fa. Merck; 90% H₂O (A) / MeCN (B) + 0.05% TFA, 0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100% B, 8 min 10% B, Flussrate: 10 mL min⁻¹, t_r = 4.76 min) erhielt man Ancistrocladinium A **13a** (23.6 mg, 58.3 μmol , 85%) als gelbes Öl.

(P)-Ancistrocladinium A (**13b**)

Gelbes Öl.

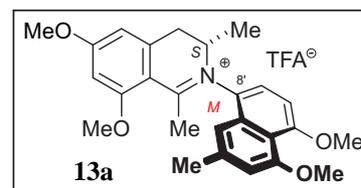
Ausbeute: 23.4 mg (57.6 μ mol, 84%). $[\alpha]_D^{21} = -3.6^\circ$ ($c = 0.06$, MeOH).IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 1685 (s), 1611 (m), 1581 (s), 1560 (w), 1364 (m), 1310 (s), 1281 (s), 1200 (s), 1166 (s), 1130 (s), 1090 (m), 799 (w), 720 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.21$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.47 (s, 6H, CH_3), 3.18 (dd, $J = 5.6, 11.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.66 (dd, $J = 6.0, 9.8$ Hz, 1H, CH_2), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 4.53 (m, 1H, CH), 6.76 (d, $^4J = 3.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (s, 1H, Ar-H), 6.95 (s, 1H, Ar-H), 7.04 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 14.58, 22.37, 23.86$ (CH_3), 35.91 (CH_2), 56.99, 57.00, 57.13, 57.23 (OCH_3), 67.19 (CH), 99.09, 105.9, 108.9, 110.8, 113.5, 117.4, 127.2, 130.9, 133.9, 142.8, 142.9, 159.8, 160.8 ppm.

CD (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 216$ (1.3), 239 (5.8), 318 (-1.5), 326 (-1.4) $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.*(M)*-Ancistrocladinium A (**13a**)

Gelbes Öl.

Ausbeute: 23.6 mg (58.3 μ mol, 85%). $[\alpha]_D^{21} = -5.8^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2936$ (w), 1608 (m), 1578 (s), 1544 (w), 1454 (w), 1362 (m), 1309 (s), 1280 (s), 1201 (w), 1165 (m), 1147 (w), 1118 (w), 1086 (m), 1049 (w), 831 (w), 728 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.29$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 2.52 (s,

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 3.13 (d, 2J = 16.6 Hz, 1H, CH₂), 3.83 (dd, J = 5.7, 10.8 Hz, 1H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (m, 1H, CH), 6.74 (s, 1H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 6.96-6.98 (m, 2H, Ar-H), 7.09 (s, 1H, Ar-H), 7.46 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 15.65, 22.36, 24.92 (CH₃), 35.11 (CH₂), 57.01, 57.05, 57.21, 57.28 (OCH₃), 59.65 (CH), 99.05, 105.0, 109.5, 111.27, 111.35, 113.2, 118.1, 127.3, 129.9, 132.1, 142.1, 142.2, 159.9, 161.0, 166.4, 170.7, 178.0 (Ar-C) ppm.

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 213 (-2.9), 229 (3.1), 242 (-1.9), 327 (1.4), 380 (-1.2) cm² mol⁻¹.

Tabelle E6. NOESY-Korrelationen von **13a** und **13b** (400 MHz, MeOD).

Pos.	13b	13a
3	4, CH ₃ -3, 7'	4, CH ₃ -3, 1'
4	3, CH ₃ -3	3, CH ₃ -3, 1'
5	4, OCH ₃ -6	4, OCH ₃ -6
7	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8
1'	CH ₃ -3, CH ₃ -2'	3, 4, CH ₃ -2'
3'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'
6'	7', OCH ₃ -5'	7', OCH ₃ -5'
7'	3, 6'	CH ₃ -3, 6'
CH ₃ -1	OCH ₃ -8	OCH ₃ -8
CH ₃ -3	3, 4, 1'	3, 4, 7'
CH ₃ -2'	1', 3'	1', 3'
OCH ₃ -6	5, 7	5, 7
OCH ₃ -8	6, CH ₃ -1	6, CH ₃ -1
OCH ₃ -4'	3'	3'
OCH ₃ -5'	6'	6'

Synthese von Atrop-Diastereomer-reinem Material von Ancistrocladinium D (16)

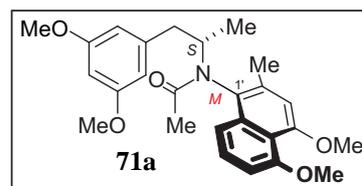
Die Synthese der atrop-diastereomeren Acetamide (**71**) wurde entsprechend der Literatur durchgeführt.^[78,79] Die beiden Atrop-Diastereomere **71** wurden durch präparative HPLC an achiraler Phase getrennt (Symmetry-C₁₈ (19 x 300 mm); Fa. Waters; 40% H₂O (A) /

MeCN (B) + 0.05% TFA, isokratisch, Flussrate: 12 mL min⁻¹, **71b** t_R = 12.1 min, **71a** t_R = 12.8 min).

(M,S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**71a**)

Blassorangenes Öl.

$[\alpha]_D^{21} = -1.7^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2932$ (w), 1597 (s), 1462 (m), 1398 (m), 1264 (s), 1203 (m), 1151 (m), 1128 (m), 1057 (w), 833 (w), 737 (s) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.82$ (d, ³ $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.74 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.39-2.45 (m, 1H, CH₂, überlappt mit der CH₃-Gruppe), 3.45-3.48 (m, 1H, CH₂), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.59 (m, 1H, CH), 6.30 (d, ⁴ $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.44 (d, ⁴ $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.84 (d, ³ $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (dd, $J = 0.9, 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.39 (t, ³ $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

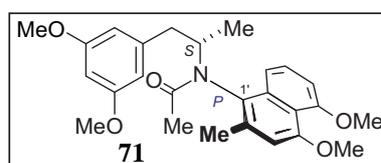
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.42, 19.61, 22.40$ (CH₃), 43.21 (CH₂), 55.28, 56.35, 56.43 (OCH₃), 57.27 (CH), 98.65, 106.2, 107.2, 107.8, 115.4, 116.9, 127.7, 128.2, 135.3, 135.8, 141.7, 157.0, 157.7, 160.8 (Ar-C), 174.2 (C=O) ppm.

CD (MeOH): $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 206 (16.4), 221 (-3.3), 233 (-5.1)$ cm² mol⁻¹.

(P,S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**71b**)

Blassorangenes Öl.

$[\alpha]_D^{21} = +5.5^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926 (w), 2850 (w), 1646 (m), 1597 (s), 1466 (m), 1394 (m), 1374 (w), 1264 (m), 1202 (m), 1156 (m), 1127 (m), 1052 (w), 830 (w), 755 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.84 (d, 3J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 1.79 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 2H, CH_3), 2.40-2.47 (m, 1H, CH_2), 3.45-3.49 (m, 1H, CH_2), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.60 (m, 1H, CH), 6.29 (m, 1H, Ar-H), 6.40 (d, 4J = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 3J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (dd, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (t, 3J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.92, 19.22, 22.12 (CH_3), 42.79 (CH_2), 55.27, 56.35, 56.48 (OCH_3), 57.10 (CH), 98.65, 106.4, 107.2, 107.8, 115.4, 116.8, 127.4, 128.2, 135.3, 135.4, 141.5, 157.1, 157.8, 160.8 (Ar-C), 174.7 (C=O) ppm.

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 210 (19.4), 228 (-8.4) $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Tabelle E7. NOESY-Korrelationen von **71a** und **71b**.

Pos.	71b	71a
3	4, 5, 9, CH_3 -3, CH_3 -2'	4, 5, 9, 8', CH_3 -3
4	3, 5, 9, 3', 8', CH_3 -3	3, 5, 9, 8', CH_3 -3
5	3, 4, CH_3 -3, OCH_3 -6	3, 4, CH_3 -3, OCH_3 -6
7	OCH_3 -6, OCH_3 -8	OCH_3 -6, OCH_3 -8
9	3, 4, CH_3 -3, OCH_3 -8	3, 4, CH_3 -3, CH_3 -2', OCH_3 -8
3'	CH_3 -2', OCH_3 -4'	CH_3 -2', OCH_3 -4'
6'	7', OCH_3 -5'	7', OCH_3 -5'
7'	6', 8'	6', 8'
8'	4, 7', CH_3 -1, CH_3 -3	3, 7', CH_3 -1, CH_3 -3
CH_3 -1	8', CH_3 -2'	8', CH_3 -2'
CH_3 -3	3, 4, 5, 9, 8', CH_3 -2'	3, 5, 9, 8', CH_3 -2'
CH_3 -2'	3, 3', CH_3 -1, CH_3 -3	3', CH_3 -1, CH_3 -3
OCH_3 -6	5, 7	5, 7
OCH_3 -8	7, 9	7, 9
OCH_3 -4'	3'	3'
OCH_3 -5'	6'	6'

Ancistrocladinium D (16)

Zu einer Lösung des reinen Acetamids **71a** (10.0 mg, 22.9 μmol) in abs. MeCN (10 mL) gab man unter Stickstoff frisch destilliertes POCl_3 (17.5 mg, 10.5 μmol) tropfenweise dazu. Nachdem man 3 h bei 75-80 °C erhitzte, versetzte man die Reaktionsmischung mit H_2O + 0.05% TFA. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Durch Aufreinigung an präparativer HPLC (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm \times 10 mm), Fa. Merck; 90% H_2O (A) / MeCN (B) + 0.05% TFA, 0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100% B, 8 min 10% B, Flussrate: 10 mL min^{-1} , $t_r = 5.23$ min) erhielt man (*M*)-Ancistrocladinium D (**16a**, 7.53 mg, 18.5 μmol , 81%) als gelbes Öl und in einem Atrop-Diastereomeren-Verhältnis von 10:1.

Ausbeute **16a**: 7.53 mg (18.5 μmol , 81%, 10:1-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere).

Ausbeute **16b**: 7.58 mg (18.6 μmol , 82%, 1:10-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere).

2.4 Beiträge zur Totalsynthese der Acetamide 54a und 54b

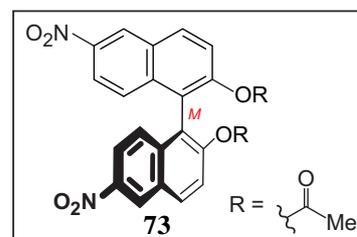
Zu einer Lösung des BINOL-Derivates **77** (500 mg, 1.33 mmol)^[106] und DMAP (400 mg, 3.19 mmol) in abs. Toluol (20 mL) gab man vorsichtig unter Stickstoff Acetylchlorid (522 mg, 6.65 mmol) hinzu. Nachdem man für 2 h unter Rückfluss erhitzte, gab man eine ges. K_2CO_3 -Lösung dazu, trennte die Phasen und trocknete die organische Phase über MgSO_4 . Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und nach Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (CH_2Cl_2) erhielt man **73** als tiefroten Feststoff (459 mg, 1.00 mmol, 75%).

Tiefroter Feststoff.

Ausbeute: 459 mg (1.00 mmol, 75%).

Schmp.: > 300 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{21} = -8.6$ ($c = 0.02$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2924 (w), 2853 (w), 1621 (w), 1603 (w), 1530 (m), 1498 (m), 1463 (w), 1341 (s), 1193 (m), 1104 (w), 1087 (w), 823 (w), 801 (w), 738 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.91 (s, 6H, CH_3), 7.25 (d, 3J = 9.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (d, 3J = 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.07 (dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (d, 3J = 8.9 Hz, 1H, Ar-H), 8.93 (d, 4J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 20.44 (CH_3), 120.2, 123.1, 124.4, 124.8, 125.3, 127.4, 128.2, 129.0, 130.3, 132.1, 135.8, 145.6, 149.9 (Ar-C), 168.7 (C=O) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 418 (11), 377 (24), 376 (100), 374 (22), 226 (13), 149 (11).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_8$ 483.07989; gem. 483.07918.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung des sekundären Amins **53** mit chiralen DMAP-Analoga*

Zu einer Lösung aus dem sekundären Amin **53** (31.0 mg, 78.3 μmol) und dem chiralen Liganden **78** (14.7 mg, 39.2 μmol) in abs. Toluol (10 mL) gab man unter Stickstoff frisch destilliertes Acetylchlorid (18.4 mg, 16.8 μmol). Nachdem die Suspension für 4 h bei RT gerührt worden war, wusch man die Mischung mit ges. wässriger K_2CO_3 -Lösung, trocknete die organische Phase über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel in *vacuo*. Mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 1:1 bis 1:0) erhielt man die Acetamide **54a** und **54b** in einer (65:35)-Mischung der (*P:M*)-Atrop-Diastereomere als farbloses Öl (25.5 mg, 58.7 μmol , 75%).

3 Isolierung und Synthese (phenolischer) *N,C*-gekuppelter Analoga

3.1 Isolierung von *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloiden

100 g fein gemörstertes Wurzelmaterial wurde nacheinander mit *n*-Hexane, H₂O-MeOH (1:9) und CH₂Cl₂ extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten MeOH-H₂O- und CH₂Cl₂-Extrakte wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt, wobei 15.8 g eines Rohextraktes zurückblieben. Diesen Rückstand löste man in ausreichend MeOH und reinigte ihn durch präparative HPLC an achiraler Phase (Symmetry-C₁₈-Säule (19 x 300 mm); *Fa*. Waters; H₂O (A) / MeCN (B) + 0,05% TFA; 0 min 35% B, 18 min 70% B, 19 min 100% B, 23 min 100% B, 24 min 35% B; Fluss 12 mL min⁻¹) auf. Dabei erhielt man 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**, *t_R* = 26.8 min) und 6,4'-*O*-Didemethylancistrocladinium A (**88**, *t_R* = 23.5 min).

4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**14**)

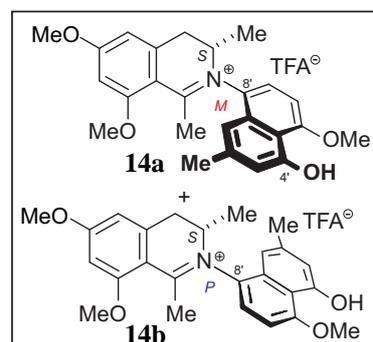
Gelbes Öl.

$$[\alpha]_D^{21} = -5.5^\circ (c = 0.05, \text{MeOH}).$$

CD (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 214 (-36.3), 228 (+32.4), 243 (-28.3), 325 (+19.9), 377 (-17.2) \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3350 (\text{w}), 2945 (\text{w}), 2848 (\text{w}), 1724 (\text{s}), 1656 (\text{s}), 1582 (\text{w}), 1449 (\text{m}), 1388 (\text{s}), 1310 (\text{m}), 1281 (\text{m}), 1213 (\text{s}), 1134 (\text{m}), 1086 (\text{w}), 834 (\text{w}), 798 (\text{w}), 720 (\text{w}), 673 (\text{w}) \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.31 (\text{d}, J = 7.5 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-3}), 2.46 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-2}'), 2.53 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-1}), 3.13 (\text{dd}, J = 17.4, 2.5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}_{\text{eq}}\text{-4}), 3.82 (\text{dd}, J = 17.4, 6.2 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}_{\text{ax}}\text{-4}), 4.03 (\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3\text{-6}), 4.05 (\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3\text{-8}), 4.17 (\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3\text{-5}'), 4.26 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H-3}), 6.74 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-7}), 6.78 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-5}), 6.88 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-3}'), 7.01 (\text{d}, J = 8.7 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-6}'), 7.02 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-1}'), 7.47 (\text{d}, J = 8.7 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-7}') \text{ ppm}^*$



^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 17.9, 24.4, 27.1, 37.4, 59.4, 59.5, 59.9, 61.8, 101.3, 105.9, 111.8, 113.6, 114.5, 117.5, 117.8, 129.2, 133.4, 133.9, 144.4, 145.6, 159.5, 162.2, 168.8, 173.1, 180.1$ ppm.*

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 406.2 $[\text{M}]^+$ (42), 405.3 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (23), 391.2 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (31), 390.2 $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$ (100), 375.2 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (8).

ISD-ESI: m/z (%) = 406.2021, 390.1707 $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$, 376.1553, 361.1321, 346.1087.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_4^+$ 406.2013; gem. 406.2015.

*Im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum ist das (*P*)-Atrop-Diastereomer aufgrund der sehr niedrigen Konzentration nur in Spuren nachzuweisen.

Die Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[41,77]

6,4'-*O*-Didemethylancistrocladinium A (**88**)

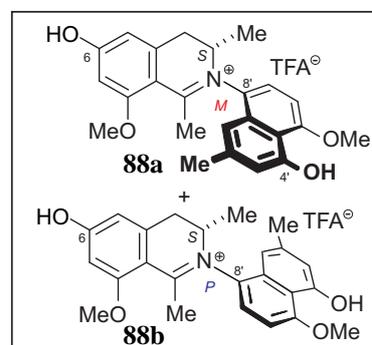
Gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{21} = -4.4^\circ$ ($c = 0.014$, MeOH).

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 211 (-4.8), 227 (+5.9), 241 (-2.9), 328 (+2.7) $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2920$ (m), 2851 (w), 1681 (br), 1609 (w), 1583 (w), 1443 (br), 1363 (br), 1321 (m), 1279 (s), 1198 (m), 1138 (m), 1082 (w), 801 (w), 740 (m), 616 (s), 602 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (600 MHz, MeOD): $\delta = 1.23$ (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, CH_3 -3), 2.42 (s, 3H, CH_3 -2'), 2.45 (s, 3H, CH_3 -1), 2.96 (dd, $J = 17.4, 2.5$ Hz, 1H, H_{eq} -4), 3.70 (dd, $J = 17.4, 6.2$ Hz, 1H, H_{ax} -4), 3.94 (s, 3H, OCH_3 -8), 4.11 (m, 1H, H-3), 4.16 (s, 3H, OCH_3 -5'), 6.38 (s, 1H, H-7), 6.40 (s, 1H, H-5), 6.86 (s, 1H, H-3'), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-6'), 7.01 (s, 1H, H-1'), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7') ppm.*



^{13}C NMR (150 MHz, MeOD): $\delta = 15.3, 22.2, 26.2, 36.4, 56.4, 57.1, 63.1, 100.7, 103.4, 112.3, 113.1, 113.6, 115.1, 115.3, 127.0, 131.4, 131.9, 144.4, 142.6, 159.8, 159.2, 166.8, 174.9, 178.2$ ppm.*

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 392 $[\text{M}]^+$ (3), 390 $[\text{M}-2]^+$ (8), 341 (5), 239 (14), 160 (4), 101 (10), 98 (19), 97 (14), 71 (23), 69 (95), 57 (48), 51 (100), 44 (99), 43 (60).

ISD-ESI: m/z (%) = 392.1865, 376.1554 $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$, 362.1397.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4^+$ 392.1856; gem. 392.1856.

*Im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum wurde das (*P*)-Atrop-Diastereomer aufgrund der sehr niedrigen Konzentration nur in Spuren nachgewiesen.

Die Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[41,77]

3.2 Totalsynthese phenolischer Derivate von *Ancistrocladinium A* (13)

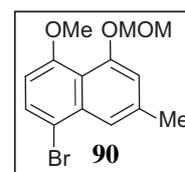
1-Brom-4-methoxymethoxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (90)

Unter Stickstoff wurde das Naphthol **89**^[81] (201 mg, 0.75 mmol) in abs. Et_2O (10 mL) zu einer Suspension aus NaH (20.0 mg, 0.83 mmol) in abs. Et_2O (10 mL) und abs. DMF (4 mL) gegeben. Man rührte die Mischung für 30 min bei RT und gab dann Methoxymethylchlorid (73.0 mg, 0.90 mmol) in abs. Et_2O (8 mL) dazu. Nach weiteren 30 min Rühren wurde vorsichtig H_2O zugegeben und die wässrige Phase erschöpfend mit Et_2O extrahiert. Nachdem das Lösungsmittel entfernt worden war, reinigt man den Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/ Et_2O , 4:1) auf, wodurch man das gewünschte Produkt **90** (204 mg, 0.65 mmol, 87%) erhielt.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 204 mg (0.65 mmol, 87%).

Schmp.: 80 °C (PE/ Et_2O).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3005 (w), 2962 (w), 2913 (s), 2838 (m), 1622 (s), 1594 (m), 1573 (w), 1316 (m), 1265 (m), 1234 (w), 995 (w), 796 (m), 670 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.48 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 3H, CH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.22 (s, 2H, OCH_2O), 6.63 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (d, 4J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.69 (q, J = 0.9 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.91, 56.38, 56.45 (OCH_3), 96.98, 105.8, 113.2, 116.4, 121.4, 130.2, 134.9, 137.9, 154.0, 156.7 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 312 (36) / 310 (37) $[\text{M}]^+$, 282 (20) / 280 (20), 128 (26), 115 (12), 45 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{BrNa}^+$: 333.00968; gem. 333.00962.

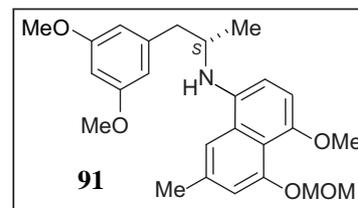
(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-methoxymethoxy-5''-methoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**91**)

Eine Lösung des Bromnaphthalins **90** (190 mg, 0.61 mmol), desamins **51**^[78] (174 mg, 0.90 mmol) und KOtBu (140 mg, 1.25 mmol) in abs. Toluol (5 mL) wurde in einem Ultraschallbad für 15 min entgast. Nach der Zugabe von *rac*-BINAP (11.2 mg, 0.02 mmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.24 mg, 0.01 mmol) erhitze man die Suspension für 24 h unter reflux. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1). Daraus resultierte das sekundäre Amin **91** als (132 mg, 0.31 mmol, 51%) orangenes Öl.

Orangenes Öl.

Ausbeute: 132 mg (0.31 mmol, 51%).

$[\alpha]_D^{21} = +18^\circ$ ($c = 0.01$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2927 (w), 1598 (s), 1521 (s), 1460 (w), 1430 (m), 1373 (m), 1279 (m), 1204 (m), 1151 (s), 1094 (m), 1022 (m), 940 (w), 830 (w), 669 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (m, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.80 (m, 1H, CH_2), 2.99 (m, 1H, CH_2), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.81 (m, 1H, CH), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 5.21 (s, 2H, OCH_2O), 6.34 (t, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.36 (s, 1H, Ar-H), 6.74 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.93 (d, 4J = 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.89, 29.68, 42.50, 55.18, 56.39, 56.42, 57.73 (OCH_3), 95.43, 97.09, 98.31, 107.6, 114.7, 116.0, 119.2, 125.0, 128.2, 134.7, 139.8, 141.1, 144.5, 154.1, 157.0, 160.8 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 425 (100) $[\text{M}]^+$, 274 (83), 242 (15), 228 (28), 214 (32), 174 (45), 151 (16), 45 (54).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ 426.22750; gem. 426.22715.

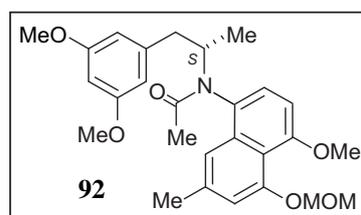
(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-methoxymethoxy-5''-methoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**92**)

Frisch destilliertes Acetylchlorid (37.3 mg, 0.48 mmol) wurde im Stickstoffstrom zu einer Lösung bestehend aus **91** (67.0 mg, 0.16 mmol) und DMAP (58.1 mg, 0.48 mmol) in abs. Toluol (3 mL) bei RT gegeben. Nachdem man 1 h refluxiert hatte, wurde die Mischung mit ges. wässriger K_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) erhielt man das Acetamid **92** (175 mg, 0.37 mmol, 78%) als braunes Öl und einer 3:2-Mischung der Atrop-Diastereomere.

Bräunliches Öl.

Ausbeute: 175 mg (0.37 mmol, 78%).

$[\alpha]_D^{21} = +23^\circ$ ($c = 0.01$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932 (w), 2834 (w), 1651 (s), 1596 (s), 1459 (m), 1432 (m), 1374 (m), 1316 (m), 1271 (m), 1151 (s), 1057 (m), 938 (w), 731 (w), 631 (s) cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 3:2-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): δ = 0.74 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.23 (m, 2H, CH₃), 1.69 (s, 2H, CH₃), 1.70 (s, 3H, CH₃), 2.19 (dd, *J* = 3.5, 9.8 Hz, 0.7H, CH₂), 2.38 (s, 2H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.59 (dd, *J* = 2.4, 10.3 Hz, 1H, CH₂), 3.06 (dd, *J* = 5.8, 7.5 Hz, 0.6H, CH₂), 3.24 (dd, *J* = 4.0, 8.6 Hz, 1H, CH₂), 3.60 (s, 5H, OCH₃), 3.71 (s, 4H, OCH₃), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 3.97 (s, 4.8H, OCH₃), 4.88 (m, 0.6H, CH), 5.01 (m, 1H, CH), 5.25 (s, 2H, OCH₂O), 5.26 (s, 3H, OCH₂O), 6.26 (s, 2H, Ar-H), 6.31 (t, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.45 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 2H, Ar-H), 6.71 (m, 1.7H, Ar-H), 6.92 (d, ⁴*J* = 1.5 Hz, 0.6H, Ar-H), 6.93 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 0.7H, Ar-H), 7.10 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (s, 0.6H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.15, 18.90, 21.96, 21.97, 21.98, 23.20, 23.30 (CH₃), 40.76, 42.90 (CH₂), 53.53, 54.63, 55.24, 55.26, 55.28, 55.286, 55.293, 56.18, 56.23 (OCH₃), 56.45, 56.46 (CH), 96.71, 96.72, 98.62, 104.09, 104.13, 107.0, 107.2, 115.76, 115.78, 117.1, 117.2, 117.4, 117.5, 127.6, 127.7, 128.9, 129.6, 135.6, 135.9, 137.8, 137.9, 141.58, 141.65, 154.30, 154.32, 156.9, 157.0, 160.70, 160.74, 160.746, 160.753 (Ar-C), 172.20, 172.22 (CO) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 467 (53) [M]⁺, 316 (67), 289 (100), 274 (84), 242 (27), 230 (27), 214 (33), 179 (43), 151 (11), 45 (27).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₇H₃₃NNaO₆ 490.22001; gem. 490.21956.

4'-O-Demethylancistrocladinium A (**14**)

Man gab frisch destilliertes POCl₃ (14.7 mg, 0.10 mmol) unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise zu einer Lösung des Acetamids **92** (11.0 mg, 0.02 mmol) in abs. MeCN (4 mL). Nach reflux für 2 h wurde die Lösung mit H₂O gequencht, das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC an achiraler Phase (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm \times 10 mm), Fa. Merck; Fa. Merck; 90% H₂O (A) / MeCN (B) + 0.05% TFA, 0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100% B, 8 min 10% B, Flussrate: 10 mL min⁻¹, *t_r* = 5.61 min) aufgereinigt, wodurch man *4'-O*-Demethylancistrocladinium A (**14**, 4.55 mg, 11.2 μ mol, 56%) als intensiv-gelbes Öl erhielt.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 4.55 mg (11.2 μ mol, 56%).

$[\alpha]_D^{21} = -4.9^\circ$ ($c = 0.05$, MeOH); Lit: -5.5° ($c = 0.05$, MeOH).^[41,77]

CD (MeOH): $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 205 (-4.8), 215 (-8.4), 230 (12.1), 244 (-3.7), 330 (3.9), 384 (-4.2) \text{ cm}^2/\text{mol}$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3349, 2922, 2852, 1679, 1589, 1457, 1377, 1316, 1260, 1200, 1156, 1130, 1052, 831, 799, 720, 613 \text{ cm}^{-1}$.

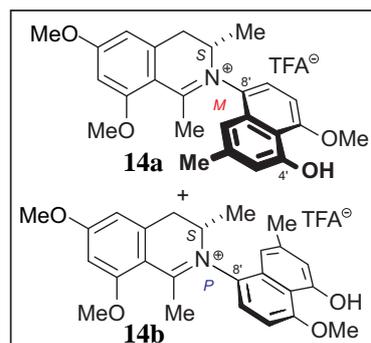
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD, 2.5:1-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.22$ (d, $^3J = 6.9 \text{ Hz}$, 1.5H, CH₃), 1.32 (d, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, CH₃), 2.42 (s, 1H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.49 (s, 1.5H, CH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.55 (d, $^3J = 2.4 \text{ Hz}$, 2.7H, CH₃), 3.13 (m, 1.4H, CH₂), 3.82 (dd, $J = 6.3, 16 \text{ Hz}$, 1.3H, CH₂), 4.03 (s, 9H, OCH₃), 4.17 (s, 4H, OCH₃), 4.26 (m, 1H, CH), 4.52 (m, 1H, CH), 6.79 (m, 3H, Ar-H), 6.86 (s, 0.4H, Ar-H), 6.89 (d, $^4J = 1.0 \text{ Hz}$, 0.8H, Ar-H), 7.01 (d, $^4J = 8.4 \text{ Hz}$, 1.7H, Ar-H), 7.08 (d, $^4J = 8.5 \text{ Hz}$, 0.6H, Ar-H), 7.47 (d, $^4J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 7.60 (d, $^4J = 8.3 \text{ Hz}$, 0.5H, Ar-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 406 (17) [M]⁺, 405 (20), 404 (22), 392 (12) [M-CH₄], 391 (42), 390 (100), 376 (39), 167 (24), 149 (67).

Die spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[41,77]

(S)-*N*-(2''-Methyl-5''-methoxymethoxy-4''-methoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**97**)

Das Bromnaphthalin **96**^[121] (250 mg, 803 μ mol), das Amin **51**^[78] (142 mg, 0.73 mmol) und KO^tBu (164 mg, 1.46 mmol) in abs. Toluol (20 mL) wurden im Stickstoffstrom und Ultraschallbad für 15 min entgast. Nach der Zugabe von *rac*-BINAP (45.5 mg, 73.0 μ mol) und Pd₂(dba)₃ (66.8 mg, 73.0 μ mol) erhitze man die Suspension unter reflux für 2 d. Die Reaktionsmischung wurde anschließend über Celite abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc,

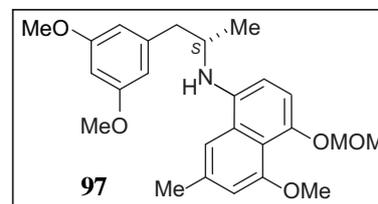


5:1) aufgereinigt. Dabei erhielt man das erwünschte Produkt **97** als orangenes Öl (159 mg, 372 μmol , 51%).

Orangenes Öl.

Ausbeute: 159 mg (372 μmol , 51%).

$[\alpha]_D^{21} = +11.0^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2932$ (w), 2837 (w), 1596 (s), 1522 (w), 1462 (m), 1429 (m), 1374 (m), 1279 (m), 1204 (m), 1151 (s), 1055 (s), 968 (m), 830 (w), 734 (w), 702 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.77 (dd, $J = 6.5, 6.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.93 (dd, $J = 5.1, 8.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.83 (m, 1H, CH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.08 (s, 2H, CH_2), 6.61 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.35 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.61 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.68 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (s, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.2, 29.7$ (CH_3), 42.51 (CH_2), 55.2, 56.2, 56.3 (OCH_3), 87.7, 98.4, 98.5, 107.6, 107.7, 108.6, 112.5, 116.32, 116.33, 118.1, 124.8, 127.4, 140.8, 156.8, 159.7, 160.7, 160.8, 160.9 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 425 (21) $[\text{M}]^+$, 392 (13), 381 (15), 380 (35), 279 (15), 230 (15), 179 (18), 167 (34), 149 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NNaO}_5$ 448.20944; gem. 448.20849.

(S)-*N*-(2''-Methyl-5''-methoxymethoxy-4''-methoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**98**)

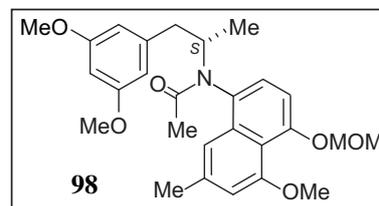
Unter Stickstoffatmosphäre wurde das sekundäre Amin **97** in abs. Toluol (15 mL) gelöst. Nach der Zugabe von frisch destilliertem Acetylchlorid (38.8 mg, 0.50 mmol) und DMAP (60.5 mg, 0.50 mmol) wurde die Reaktionsmischung für 2 h refluxiert. Man gab ges. wässrige K_2CO_3 -Lösung dazu, extrahierte die wässrige Phase erschöpfend mit CH_2Cl_2 und trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 . Das Lösungsmittel wurde entfernt und das

Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) gereinigt. Man erhielt das Produkt **98** (57.8 mg, 0.12 μ mol, 71%) in einer 3:2-Mischung der Atrop-Diastereomere.

Orangenes Öl.

Ausbeute: 57.8 mg (0.12 μ mol, 71%).

$[\alpha]_D^{21} = -9.5^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2932$ (w), 2837 (w), 1650 (s), 1594 (s), 1585 (s), 1457 (m), 1429 (m), 1374 (m), 1317 (m), 1272 (s), 1203 (m), 1149 (s), 1052 (s), 966 (m), 940 (w), 832 (m), 733 (w), 690 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 3:2-Mischung der Atrop-Diastereomere): $\delta = 0.74$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.21 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, CH_3), 1.68 (s, 2H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 2.18 (dd, $J = 3.4, 9.8$ Hz, 0.8H, CH_2), 2.39 (s, 2H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.60 (dd, $J = 2.5, 10.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.06 (dd, $J = 5.6, 7.6$ Hz, 0.8H, CH_2), 3.24 (dd, $J = 3.8, 8.8$ Hz, 1H, CH_2), 3.60 (s, 5H, OCH_3), 3.71 (s, 4H, OCH_3), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 3.94 (s, 5H, OCH_3), 4.87 (m, 0.7H, CH), 5.00 (m, 1H, CH), 5.27 (s, 3.3H, CH_2), 6.26 (s, 2H, Ar-H), 6.30 (t, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.45 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.70 (dd, $J = 1.3, 2.6$ Hz, 1.8H, Ar-H), 6.95 (m, 2.5H, Ar-H), 7.09 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (d, $^3J = 0.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (s, 0.7H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.1, 18.9, 22.19, 22.21, 23.2, 23.3$ (CH_3), 40.7, 40.9 (CH_2), 53.6, 55.2, 55.3, 56.30, 56.31, 56.5 (OCH_3), 96.45, 96.46, 98.63, 98.65, 107.0, 107.2, 108.90, 108.93, 110.9, 110.9, 115.2, 115.3, 117.5, 117.6, 127.7, 127.8, 130.4, 131.1, 135.7, 136.0, 137.7, 137.8, 141.5, 141.6, 154.3, 154.4, 157.09, 157.11, 160.69, 160.70, 160.72, 160.73 (Ar-C), 171.7, 171.8 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 467 (26) $[\text{M}]^+$, 316 (39), 289 (35), 279 (15), 274 (50), 229 (16), 179 (26), 167 (34), 149 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NNaO}_6$ 490.22001; gem. 490.22019.

5'-O-Demethylanicrocladinium A (17)

Zu einer Lösung des Acetamids **98** (30.0 mg, 64.2 μmol) in abs. MeCN (10 mL) gab man frisch destilliertes POCl_3 (29.5 mg, 193 μmol) tropfenweise bei RT. Nachdem man für 3 h refluxierte, wurde H_2O und einige Tropfen TFA zur Lösung gegeben. Man entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, extrahierte die wässrige Phase erschöpfend mit CH_2Cl_2 und trocknete über MgSO_4 . Das Lösungsmittel wurde entfernt und das zurückbleibende Öl direkt durch präparative HPLC aufgereinigt (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm \times 10 mm), Fa. Merck; H_2O (A) / MeCN (B) + 0.05% TFA, 0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100% B, 8 min 10% B, Flussrate: 10 mL min^{-1} , $t_r = 5.8$ min). Man erhielt das gewünschte Produkt **17** (16.9 mg, 41.7 μmol , 65%) in einem 2.5:1-Verhältnis seiner (*M:P*)-Atrop-Diastereomere.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 16.9 mg (41.7 μmol , 65%).

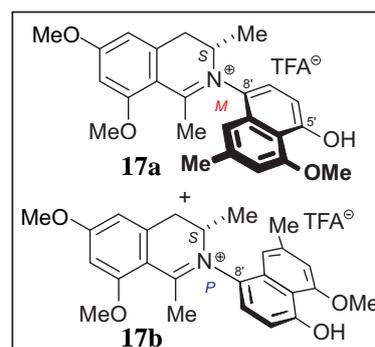
$[\alpha]_D^{21} = -9.8^\circ$ ($c = 0.6$, MeOH).

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 209 (-3.47), 214 (-5.03), 229 (5.68), 327 (2.00), 383 (-2.12) $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2924$ (s), 2853 (s), 1733 (w), 1691 (w), 1610 (w), 1575 (w), 1458 (m), 1362 (w), 1310 (w), 1264 (m), 1199 (m), 1166 (m), 1118 (w), 1050 (w), 834 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD, 2.5:1-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.20$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1.9H, CH_3), 1.29 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.47 (s, 2H, CH_3), 2.49 (s, 2H, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.11-3.19 (m, 1.3H, CH_2), 3.67 (dd, $J = 5.9, 11.0$ Hz, 0.3H, CH_2), 3.82 (dd, $J = 6.2, 10.4$ Hz, 1H, CH_2), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (m, 1H, CH), 4.52 (m, 0.3H, CH), 6.73-6.77 (m, 2.8H, Ar-H), 6.86 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1.4H, Ar-H), 6.93 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 0.4H, Ar-H), 6.99-7.03 (m, 1.4H, Ar-H), 7.14 (s, 1H, Ar-H), 7.42 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 0.4H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 15.40, 22.32, 22.34, 24.26, 24.69$ (CH_3), 30.72, 34.91 (CH_2), 56.98, 57.04, 57.09, 57.21 (OCH_3), 59.60 (CH), 98.86, 98.96, 108.8, 109.0, 109.3,



109.4, 109.7, 110.8, 111.17, 111.20, 113.3, 114.1, 114.4, 115.4, 128.0, 128.1, 128.4, 131.5, 141.9, 142.0, 142.7, 158.48, 158.5, 158.6, 166.2, 170.6, 178.0, 186.0 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 407 (10), 406 (9) $[M]^+$, 393 (31), 392 (38), 391 (27), 279 (14), 167 (36), 149 (100).

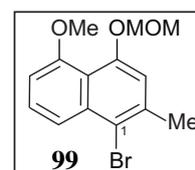
HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{25}H_{28}NO_4$ 406.20128; gem. 406.20126.

1-Brom-4-methoxymethoxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (99)

Unter Stickstoffatmosphäre legte man gewaschenes NaH (29.8 mg, 1.24 mmol) in abs. Et_2O (10 mL) vor und tropfte das Bromnaphthalin **65** (302 mg, 1.13 mmol), gelöst in abs. DMF (5 mL), zu. Nach 30 min Rühren bei RT wurde Methoxymethylchlorid (109 mg, 1.35 mmol) in abs. Et_2O (10 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben und es wurde weitere 30 min gerührt. Nach Zugabe von H_2O extrahierte man die wässrige Phase mit Et_2O . Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/ Et_2O , 4:1). Man erhielt **99** in Form eines weißen Feststoffes (314 mg, 1.01 mmol, 89%).

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 314 mg (1.01 mmol, 89%).



Schmp.: 72 °C (PE/ Et_2O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2997 (w), 2958 (w), 2911 (w), 2827 (w), 1598 (m), 1571 (m), 1502 (w), 1461 (m), 1445 (m), 1386 (m), 1349 (m), 1333 (m), 1257 (s), 1145 (s), 1125 (m), 1104 (m), 1085 (s), 1050 (s), 950 (s), 914 (m), 795 (m), 739 (s) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.55 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 5.22 (s, 2H, OCH_2O), 6.85 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 7.43 (dd, $^3J = 7.8$, 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.39 (CH_3), 56.45 (OCH_3), 96.98, 106.2, 116.3, 117.6, 118.2, 120.0, 127.5, 135.5, 136.8, 153.1, 156.8 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 312 (48) / 310 (50) $[M]^+$, 282 (32) / 280 (34), 266 (15), 186 (12), 128 (29), 45 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{14}H_{15}O_3BrNa$ 333.00968; gem. 333.00903.

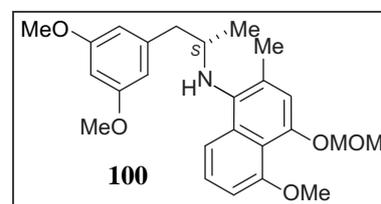
(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-methoxymethoxy-5''-methoxy-1''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**100**)

Das Bromnaphthalin **99** (223 mg, 0.72 mmol), das Amin **51**^[78] (179 mg, 0.92 mmol) und $KOtBu$ (145 mg, 1.29 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in abs. Toluol gelöst (10 mL). Nach dem Entgasen der Reaktionsmischung mit Stickstoff und im Ultraschallbad wurden $Pd_2(dba)_3$ (8.42 mg, 0.01 mmol) und *rac*-BINAP (11.2 mg, 0.02 mmol) zugegeben und die Suspension für 24 h refluxiert. Die Mischung wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Den Rückstand reinigte man durch Flashchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 5:1) auf. Dabei erhielt man das sekundäre Amin **100** als orangenes Öl (156 mg, 0.37 mmol, 51%).

Orangenes Öl.

Ausbeute: 156 mg (0.37 mmol, 51%).

$[\alpha]_D^{21} = +7^\circ$ ($c = 0.01$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 2836 (w), 1594 (s), 1509 (w), 1460 (m), 1429 (m), 1389 (m), 1257 (m), 1203 (m), 1148 (s), 1041 (s), 973 (m), 940 (s), 830 (m), 756 (m) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.05$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.60 (dd, $J = 5.1, 7.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.89 (dd, $J = 5.5, 7.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.55 (m, 1H, CH), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 5.16 (s, 2H, OCH_2O), 6.31 (m, 3H, Ar-H), 6.77 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, Ar-H), 7.28 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.76, 20.56, 20.58$ (CH_3), 44.37 (CH_2), 55.24, 56.24, 56.37 (OCH_3), 97.78, 98.18, 105.5, 107.4, 108.5, 108.6, 111.39, 111.43, 116.4, 118.5, 125.6, 128.0, 133.0, 141.7, 156.9, 160.7 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 426 (27) / 425 (89) $[M]^+$, 381 (26) / 380 (94), 275 (19) / 274 (100), 202 (30), 198 (16), 179 (84), 151 (38), 45 (38).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{25}H_{31}NNaO_5$ 448.20944; gem. 448.20994.

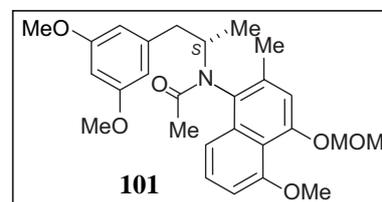
(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-methoxymethoxy-5''-methoxy-1''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**101**)

Man gab frisch destilliertes Acetylchlorid (52.9 mg, 0.68 mmol) langsam zu einer Lösung des sekundärenamins **100** (95.0 mg, 0.23 mmol) und DMAP (82.4 mg, 0.68 mmol) in abs. Toluol (20 mL) bei RT. Die Suspension wurde für 1 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nachdem man die Reaktionsmischung mit ges. wässriger K_2CO_3 -Lösung gewaschen hatte, wurde die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) ergab das Acetamid **101** als farbloses Öl in einer 3:2-Mischung der Rotamere (75.3 mg, 0.16 mmol, 71%).

Farbloses Öl.

Ausbeute: 75.3 mg (0.16 mmol, 71%).

$[\alpha]_D^{21} = +3^\circ$ ($c = 0.01$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2934$ (w), 2837 (w), 1645 (m), 1595 (s), 1463 (m), 1395 (m), 1376 (m), 1262 (s), 1203 (m), 1149 (s), 1120 (m), 1086 (m), 1048 (s), 975 (m), 930 (m), 810 (m), 732 (s), 701 (m) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 3:2-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): $\delta = 0.79$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 5H, CH_3), 0.83 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.66 (s, 5H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.40 (m, 7.6H, CH_3 und CH_2), 3.47 (m, 2.7H, CH_2), 3.61 (s, 7.6H, OCH_3), 3.75 (s, 16H, OCH_3), 3.95 (s, 4.7H, OCH_3), 3.96 (s, 2.8H, OCH_3), 4.58 (m, 2.6H, OCH_3), 5.28 (s, 5H, OCH_2O), 6.28 (m, 2.6H, Ar-H), 6.41 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2H, Ar-H), 6.46 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 3H, Ar-H), 6.82 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1.6H, Ar-H), 6.86 (dd, $J = 1.3, 6.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.95 (d, $^3J = 3.3$ Hz, 2.6H, Ar-H), 7.25 (dd, $J = 1.0$ Hz, 7.5 Hz, 2.8H, Ar-H), 7.36 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1.3H, Ar-H), 7.39 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 0.6H, Ar-H), 7.42-7.48 (m, 1.7H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.50, 16.68, 19.13, 19.51, 23.08, 23.13$ (CH_3), 42.86, 43.30, 55.27, 55.28, 56.30, 56.35, 56.51, 56.62 (OCH_3), 96.51, 96.53, 98.59, 106.0, 106.1, 107.18, 107.20, 108.5, 111.5, 114.7, 114.8, 115.9, 116.0, 117.81, 117.84, 127.65, 127.75, 130.2, 135.57, 135.64, 136.2, 136.4, 142.06, 142.13, 153.7, 157.30, 157.34, 160.68, 160.70, 165.2 (Ar-C), 172.1, 172.3 (CO) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 467 (17) $[\text{M}]^+$, 316 (44), 290 (19), 289 (100), 274 (62), 244 (31), 228 (23), 214 (12), 179 (88), 151 (16), 45 (25).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_6^+$ 468.23806; gem. 468.23924.

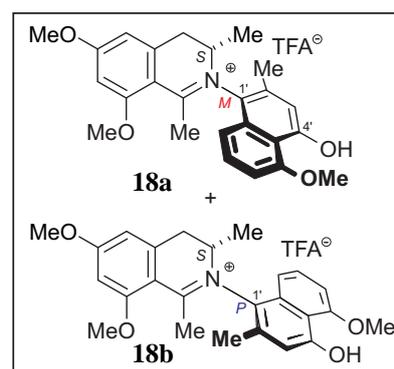
4'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**18**)

Das Acetamid **101** (180 mg, 0.38 mmol) wurde unter Stickstoff in abs. MeCN (25 mL) gelöst. Nach der Zugabe von POCl_3 (176.5 mg, 1.15 mmol) bei RT wurde die Mischung für 1.5 h refluxiert und dann mit H_2O gequenchet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das zurückbleibende Öl wurde durch präparative HPLC (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm \times 10 mm), Fa. Merck; H_2O (A) / MeCN (B) + 0.05% TFA, 0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100% B, 8 min 10% B, Flussrate: 10 mL min^{-1} , $t_r = 5.7$ min) aufgereinigt. Dabei erhielt man 4'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**18**, 87.2 mg, 0.20 mmol, 52%) als gelbes Öl und in einem 2:1-Verhältnis der Atrop-Diastereomere (*M:P*).

Gelbes Öl.

Ausbeute: 87.2 mg (0.20 mmol, 52%).

$[\alpha]_D^{21} = -17.6^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2980$ (m), 2921 (m), 1725 (m), 1691 (m), 1610 (s), 1578 (m), 1462 (w), 1378 (m), 1307 (m), 1274 (s), 1202 (m), 1165 (s), 1122 (m), 1068 (w), 964 (w), 800 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD, 2:1-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.18$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 6H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 2H, CH_3), 2.44 (s, 2H, CH_3), 2.50 (s, 3H,

CH₃), 3.15-3.24 (m, 1.8H, CH₃), 3.62 (dd, $J = 5.7, 6.2$ Hz, 0.7H, CH₂), 3.72 (dd, $J = 5.0, 11.8$ Hz, 1H, CH₂), 4.05 (s, 11H, OCH₃), 4.12 (s, 5H, OCH₃), 4.32-4.39 (m, 1.8H, OCH₃), 6.74 (s, 2H, Ar-H), 6.77 (s, 1.8H, Ar-H), 6.84 (s, 1H, Ar-H), 6.90 (s, 0.7H, Ar-H), 7.06-7.12 (m, 2.6H, Ar-H), 7.25-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.56 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 0.7H, Ar-H), 7.63 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 15.74, 15.92, 18.48, 18.96, 35.57, 35.64$ (CH₃), 57.03, 57.13, 57.23, 57.24, 59.99 (OCH₃), 60.31, 65.10 (CH₂), 98.87, 106.3, 106.8, 108.9, 109.0, 111.08, 111.12, 112.9, 113.8, 115.0, 115.2, 115.5, 115.7, 126.8, 127.8, 127.9, 128.1, 129.3, 130.5, 130.9, 132.0, 132.2, 135.8, 135.9, 142.67, 142.7, 157.5, 157.7, 158.5, 158.6, 166.40, 166.41, 166.45, 166.46, 170.7, 170.8, 178.6 (Ar-C) ppm.

Tabelle E8. NOESY-Korrelationen von **18a** und **18b**.

Pos.	18a	18b
3	4, 8', CH ₃ -3	4, CH ₃ -3, CH ₃ -2'
4	3, 5, CH ₃ -3	3, 5, CH ₃ -3
5	4, OCH ₃ -6	4, OCH ₃ -6
7	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8
3'	CH ₃ -2'	CH ₃ -2'
6'	7', OCH ₃ -5'	7', OCH ₃ -5'
7'	6', 8'	6', 8'
8'	3, 4, 7'	CH ₃ -3, 7'
CH ₃ -1	OCH ₃ -8	OCH ₃ -8
CH ₃ -3	3, CH ₃ -2'	3, 8'
CH ₃ -2'	3', CH ₃ -3	3, 3'
OCH ₃ -6	5, 7	5, 7
OCH ₃ -8	7, CH ₃ -1	7, CH ₃ -1
OCH ₃ -5'	6'	6'

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 406 (2) [M]⁺, 312 (12), 311 (55), 310 (100), 294 (18), 280 (24).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₅H₂₈NO₄ 406.20128; gem. 406.20124.

Die beiden Atrop-Diastereomere von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**18**) wurden durch analytische HPLC an achiraler Phase getrennt (Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 μm); *Fa.* Waters; H₂O (A) / MeOH (B) + 0.05% TFA; 0 min 40% B, 30 min 50% B, 31 min 100% B, 40 min 40% B; Fluss: 1 mL min⁻¹; **18b** *t_R* = 38.5 min, **18a** *t_R* = 39.7 min).

CD (**18a**, online): CD = 211 (+11.7), 224 (+0.70), 237 (+22.7), 333 (-8.77) mdeg.

CD (**18b**, online): CD = 213 (-16.4), 227 (+10.1), 241 (-6.46), 335 (+7.85), 385 (-6.76) mdeg.

1-Brom-5-methoxymethoxy-2-methylnaphthalin-4-ol (103)

Man gab TBABr₃ (3.15 g, 6.56 mmol) in mehreren Portionen bei RT zu einer Suspension aus **102**^[81] (1.30g, 5.96 mmol) und NaOAc (734 mg, 8.94 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL). Nachdem für 15 min gerührt worden war, gab man eine ges. wässrige Na₂S₂O₃-Lösung zur Reaktionsmischung. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 8:1) aufgereinigt. Man erhielt Verbindung **103** (1.70 g, 5.72 mmol, 96%) als bräunlichen Feststoff.

Bräunlicher Feststoff.

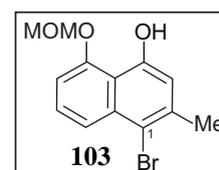
Ausbeute: 1.70 g (5.72 mmol, 96%).

Schmp.: 118°C (PE/EtOAc).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3191 (m), 2923 (w), 1614 (s), 1567 (w), 1436 (m), 1354 (s), 1250 (m), 1200 (w), 1062 (m), 823 (m), 798 (s), 748 (s), 668 (s) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.52 (s, 3H, Me), 3.55 (s, 3H, Me), 5.40 (s, 2H, OCH₂O), 6.81 (s, 1H, Ar-H), 7.02 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (t, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.94 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 9.35 (s, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.15, 27.37, 56.86, 85.12, 95.89, 107.64, 107.65, 113.2, 113.3, 114.8, 121.9, 127.0, 134.8, 138.0, 146.7, 153.4, 153.6 ppm.



MS (EI, 70eV): m/z (%) = 253 (98) / 251 (100) $[M-CH_2OCH_3]^+$, 174 (11) $[M-Br]^+$, 173 (28), 145 (21), 127 (31), 115 (28), 45 (78).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{13}H_{13}O_3$ 297.14452; gem. 297.14475.

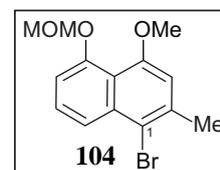
1-Brom-5-methoxymethoxy-4-methoxy-2-methylnaphthalin (104)

Eine Mischung des Naphthols **103** (563 mg, 1.90 mmol), Me_2SO_4 (749 mg, 5.69 mmol), NaOH (1.52 g, 37.9 mmol) und Phasentransferkatalysator (119 mg, 0.38 mmol) in CH_2Cl_2/H_2O (je 25 mL) wurde für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wusch man die organische Phase mit 10% NaOH-Lösung, H_2O und ges. wässriger NaCl-Lösung und trocknete über $MgSO_4$. Nachdem das Lösungsmittel entfernt worden war, reinigte man den öligen Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/ CH_2Cl_2 , 2:1) auf und erhielt das Produkt **104** (520 mg, 1.67 mmol, 88%) als beigen Feststoff.

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 520 mg (1.67 mmol, 88%).

Schmp.: 67°C (PE/ CH_2Cl_2).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2897 (w), 2844 (w), 1595 (m), 1572 (m), 1442 (w), 1383 (w), 1350 (s), 1254 (s), 1154 (s), 1131 (s), 1104 (m), 1083 (m), 1055 (s), 997 (s), 970 (s), 917 (s), 839 (m), 799 (s), 750 (s), 647 (w) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 5.23 (s, 2H, CH_2OCH_3), 6.72 (s, 1H, Ar-H), 7.07 (dd, J = 0.9, 6.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (t, 3J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.00 (dd, J = 0.9, 7.7 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 24.57 (CH_3), 56.42, 56.43 (OCH_3), 96.93, 109.2, 113.3, 115.3, 118.3, 121.8, 127.6, 135.4, 136.5, 154.0, 155.9 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 311 (29) / 309 (28) $[M]^+$, 281 (19) / 279 (20) $[M-OCH_3]^+$, 128 (25), 45 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{14}H_{15}BrNaO_3^+$ 333.00968; gem. 333.00937.

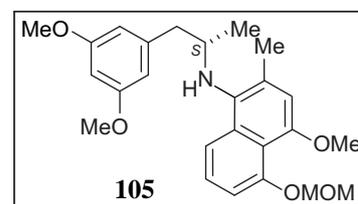
(S)-*N*-(2''-Methyl-5''-methoxymethoxy-4''-methoxy-1''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**105**)

Eine Lösung des 1-Bromnaphthalins **104** (214 mg, 0.69 mmol), des Amins **51**^[78] (160 mg, 0.82 mmol) und KO*t*Bu (108 mg, 0.96 mmol) in abs. Toluol (20 mL) wurde durch ein Ultraschallbad für 15 min entgast. Dann gab man Pd₂(dba)₃ und *rac*-BINAP zur Suspension und refluxierte für 2 d. Nach erneuter Zugabe von Pd₂(dba)₃ und *rac*-BINAP wurde für weitere 24 h gerührt. Die Suspension wurde über Celite abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1). Dabei erhielt man das sekundäre Amin **105** (139 mg, 329 μmol, 48%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 139 mg (329 μmol, 48%).

$[\alpha]_D^{21} = +4.7^\circ$ ($c = 0.04$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930$ (w), 2837 (w), 1594 (s), 1458 (m), 1388 (m), 1337 (w), 1251 (m), 1203 (m), 1148 (s), 1124 (s), 1034 (s), 960 (s), 830 (m), 758 (m), 700 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.06$ (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.60 (dd, *J* = 5.3, 7.7 Hz, 1H, CH₂), 2.89 (dd, *J* = 5.6, 7.3 Hz, 1H, CH₂), 3.52 (m, 1H, CH), 3.59 (s, 1H, OCH₃), 3.74 (s, 6H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 5.23 (s, 2H, OCH₂O), 6.67 (s, 1H, Ar-H), 7.00 (dd, *J* = 0.9, 6.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (dt, *J* = 0.9, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (dd, *J* = 1.1 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.97$, 20.40 (CH₃), 44.32 (CH₂), 55.20, 56.32, 56.68 (OCH₃), 96.98, 98.15, 98.57, 99.03, 105.4, 107.31, 107.37, 107.39, 107.41, 107.42, 110.1, 113.0, 118.2, 118.4, 125.8, 128.2, 133.4, 136.3, 141.7, 152.6, 154.1, 154.12, 154.13, 160.7 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 425 (33) [M]⁺, 274 (39), 245 (20), 228 (18), 214 (16), 201 (10), 188 (36), 151 (20), 45 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₂H₃₂NO₅⁺ 426.22750; gem. 426.22750.

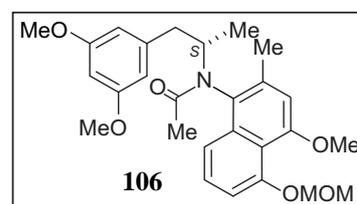
(S)-*N*-(2''-Methyl-5''-methoxymethoxy-4''-methoxy-1''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**106**)

Das sekundäre Amin **105** (110 mg, 259 μmol) und DMAP (95.0 mg, 777 μmol) wurden unter Stickstoff in abs. Toluol (20 mL) gelöst. Nach der Zugabe von Acetylchlorid (61.0 mg, 777 μmol) bei RT wurde die Mischung für 1 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nachdem auf RT abgekühlt worden war, gab man eine ges. wässrige K_2CO_3 -Lösung zu und trocknete die organische Phase über MgSO_4 . Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 2:1) erhielt man das Acetamid **106** als farbloses Öl und in einem 3:2-Verhältnis der Rotamere (98.0 mg, 210 μmol , 81%).

Farbloses Öl.

Ausbeute: 98.0 mg (210 μmol , 81%).

$[\alpha]_D^{21} = -2.9^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2932$ (w), 1651 (s), 1595 (s), 1462 (m), 1431 (m), 1374 (m), 1316 (m), 1273 (s), 1203 (m), 1150 (s), 1053 (s), 966 (m), 833 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 3:2-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): $\delta = 0.81$ (m, 4.2H, CH_3), 1.66 (s, 8.4H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 5.8H, CH_3), 2.38 (m, 1.5H, CH_2), 3.47 (dd, $J = 2.4, 9.9$ Hz, 2.7H, CH_2), 3.59 (s, 8.4H, OCH_3), 3.73 (s, 8.4H, OCH_3), 3.74 (s, 8H, OCH_3), 3.96 (s, 8H, OCH_3), 4.59 (m, 2.7H, CH), 5.25 (s, 1.5H, OCH_2O), 5.26 (s, 2H, OCH_2O), 6.28 (m, 2.7H, Ar-H), 6.41 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.45 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 3.4H, Ar-H), 6.69 (m, 2.7H, Ar-H), 7.04 (dd, $J = 1.8, 5.3$ Hz, 1.7H, Ar-H), 7.07 (dd, $J = 0.9, 6.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.31-7.37 (m, 3.5H, Ar-H), 7.41 (dt, $J = 0.8, 7.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (dd, $J = 1.0, 7.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.51, 16.56, 19.24, 19.62, 23.00, 23.05$ (CH_3), 42.88, 43.23 (CH_2), 55.21, 55.22, 56.16, 56.40, 56.50 (OCH_3), 96.60, 96.65, 98.52, 107.12, 107.13, 107.2, 107.9, 108.0, 112.8, 112.9, 117.6, 117.8, 117.82, 117.85, 127.7, 127.7, 128.55, 128.59, 135.3, 135.4, 136.1, 136.3, 142.0, 142.1, 154.46, 154.49, 156.2, 156.3, 160.6, 160.64, 160.65, 160.66 (Ar-C), 172.2, 172.4 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 467 (42) $[M]^+$, 316 (73), 289 (66), 274 (100), 244 (19), 242 (29), 229 (29), 179 (52).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{27}H_{33}NNaO_6^+$ 490.22001; gem. 490.21981.

5'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**19**)

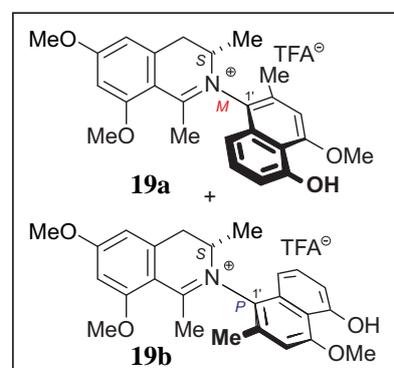
Unter Stickstoff wurde eine Mischung bestehend aus dem Acetamid **106** (30.0 mg, 64.2 μ mol) und frisch destilliertem $POCl_3$ (29.6 mg, 193 μ mol) in abs. MeCN (15 mL) unter Rückfluss für 1 h gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von H_2O wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Nach Aufreinigung durch präparative HPLC (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm \times 10 mm), Fa. Merck; H_2O (A) / MeCN (B) + 0.05% TFA, 0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100% B, 8 min 10% B, Flussrate: 10 mL min^{-1} , t_r = 5.10 min) erhielt man **19** (16.2 mg, 39.8 μ mol, 62%) in einer 2.5:1-Mischung der Atrop-Diastereomere (*M:P*) und als leuchtend gelber Feststoff.

Leuchtend gelber Feststoff.

Ausbeute: 16.2 mg (39.8 μ mol, 62%).

Schmp.: 230°C ($CH_2Cl_2/MeOH$).

$[\alpha]_D^{21} = -4.2^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925$ (m), 1690 (s), 1610 (s), 1576 (w), 1458 (w), 1363 (w), 1311 (m), 1200 (s), 1165 (s), 1123 (m), 717 (w) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, MeOD, 2.5:1-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.19$ (d, $^3J = 3.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.21 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.48 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.53 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 3.14-3.24 (m, 1.7H, CH_2), 3.69-3.75 (m, 1.7H, CH_2), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (s, 6.6H, OCH_3), 4.18 (s, 4.8H, OCH_3), 4.39 (m, 1.5H, CH), 6.75-6.78 (m, 3H, Ar-H), 6.92-6.98 (m, 2.3H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, Ar-H), 7.06 (s,

0.6H, Ar-H), 7.12 (dd, $J = 0.9, 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (dt, $J = 0.6, 7.8$ Hz, 0.6H, Ar-H), 7.55 (dt, $J = 0.4, 7.9$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 15.77, 18.69, 19.28, 23.61, 23.71$ (CH₃), 30.45, 30.72, 30.73, 35.64 (CH₂), 57.03, 57.13, 57.33, 57.37 (OCH₃), 59.88, 60.26 (CH), 98.94, 107.0, 107.8, 108.9, 109.0, 111.2, 112.6, 113.1, 113.2, 115.7, 128.9, 131.6, 131.98, 131.99, 132.3, 133.5, 134.8, 142.8, 143.0, 157.2, 159.0, 159.1, 166.5, 166.6, 170.9, 178.6, 184.9 (Ar-C) ppm.

Tabelle E9. NOESY-Korrelationen von **19a** und **19b**.

Pos.	19a	19b
3	4, 8', CH ₃ -3	4, CH ₃ -3, CH ₃ -2'
4	3, 5, CH ₃ -3	3, 5, CH ₃ -3
5	4, OCH ₃ -6	4, OCH ₃ -6
7	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8
3'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'
6'	7'	7'
7'	6', 8'	6', 8'
8'	3, 4, 7'	CH ₃ -3, 7'
CH ₃ -1	OCH ₃ -8	OCH ₃ -8
CH ₃ -3	3, CH ₃ -2'	3, 8'
CH ₃ -2'	3', CH ₃ -3	3, 3'
OCH ₃ -6	5, 7	5, 7
OCH ₃ -8	7, CH ₃ -1	7, CH ₃ -1
OCH ₃ -4'	3'	3'

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 406 (15) [M]⁺, 391 (77), 390 (95) [M-CH₄], 377 (34), 376 (51), 360 (18), 279 (13), 167 (37), 149 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₅H₂₈NO₄⁺ 406.20128; gem. 406.20168.

Die beiden Atrop-Diastereomere von 5'-*O*-Demethylancistrocladinium D (**19**) wurden durch analytische HPLC an achiraler Phase getrennt (Symmetry-C₁₈ (5 μm , 4.6 x 250); *Fa.* Waters; H₂O (A) / MeOH (B) + 0.05% TFA; 0 min 40% B, 30 min 50% B, 31 min 100% B,

40 min 40% B; Fluss: 1 mL min⁻¹; **19a** t_R = 33.7 min, **19b** t_R = 37.1 min).

CD (**19a**, online): CD = 228 (+9.98), 240 (-5.42), 335 (+2.99), 371 (-3.79) mdeg.

CD (**19b**, online): CD = 214 (+3.98), 222 (+0.55), 236 (+6.57), 333 (-2.42) mdeg.

3.3 Totalsynthese des ersten dimeren *N,C*-verknüpften Naphthylidihydroisochinolins

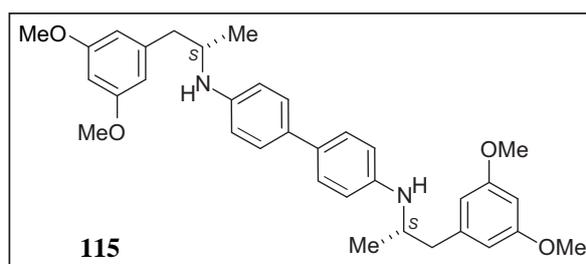
(*S*)-*N,N'*-(1'',1''''-Benzidin)-di-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**115**)

Eine Lösung von **114** (200 mg, 0.64 mmol), dem Amin **51**^[78] (371.2 mg, 1.91 mmol) und KO^tBu (179 mg, 1.59 mmol) in abs. Toluol (20 mL) wurde mittels Stickstoff und Ultraschallbad für 15 min entgast. Nach der Zugabe von *rac*-BINAP (7.93 mg, 12.7 μmol) und Pd₂(dba)₃ (5.83 mg, 6.37 μmol) erhitze man die Suspension unter reflux für 24 h. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1). Daraus resultierte neben dem sekundären Amin **115** als gelbes Öl (132 mg, 0.22 mmol, 35%) auch die monomer gekuppelten Verbindungen **116** (55.4 mg, 0.16 mmol, 25%) und **117** (21.8 mg, 51.0 μmol, 8%, Charakterisierung siehe Kapitel 3.4).

Gelbliches Öl.

Ausbeute: 132 mg (0.22 mmol, 35%).

$[\alpha]_D^{21} = +3.0^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2963$ (w), 1677 (s), 1597 (s), 1462 (m), 1432 (m), 1326 (w), 1295 (w), 1266 (w), 1200 (s), 1151 (s), 1058 (m), 834 (m), 798 (w), 737 (s), 721 (s), 703 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.20$ (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 2.75 (t, ²*J* = 12.6 Hz, 1H, CH₂), 3.29 (dd, *J* = 3.3, 9.6 Hz, 1H, CH₂), 3.65 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 6.34 (s, 3H, Ar-H), 7.26 (m, 4H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.48$ (CH₃), 39.57 (CH₂), 55.24 (OCH₃), 60.89 (CH), 98.92, 107.3, 115.1, 117.9, 124.4, 127.8, 133.9, 138.0, 139.8, 161.0 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 541 (12) $[M]^+$, 540 (31), 390 (27), 389 (100), 237 (25), 119 (17).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{34}H_{41}N_2O_4$ 541.30608; gem. 541.30601.

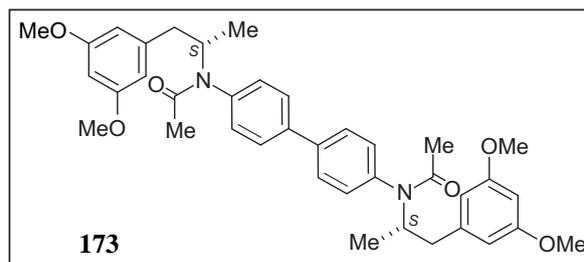
(*S*)-*N,N'*-(1'',1'''-Benzidin)-di-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**173**)

Man gab frisch destilliertes Acetylchlorid (21.8 mg, 0.28 mmol) zu einer Lösung von **115** (50.0 mg, 92.5 μ mol) und DMAP (34.0 mg, 0.28 mmol) in abs. Toluol (15 mL) bei RT. Nachdem man für 1 h refluxierte, wurde die Mischung mit ges. wässriger K_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 1:1) erhielt man das Acetamid **173** als leuchtend gelbes Öl (49.1 mg, 78.6 μ mol, 85%).

Gelbliches Öl.

Ausbeute: 49.1 mg (78.6 μ mol, 85%).

$[\alpha]_D^{21} = +2.5^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 1736 (m), 1663 (s), 1442 (m), 1326 (m), 1265 (s), 1231 (s), 1200 (s), 1151 (s), 1065 (m), 800 (w), 736 (s) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.09$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 2.48 (dd, $J = 5.0, 8.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.96 (dd, $J = 6.6, 7.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 5.05 (q, $J = 6.9, 8.1$ Hz, 1H, CH), 6.32 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.61 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.47, 23.69$ (CH_3), 41.51 (CH_2), 52.01 (CH), 55.33 (CH_2), 98.63, 106.9, 127.9, 130.4, 139.7, 139.8, 141.2, 160.8 (Ar-C), 170.3 (C=O) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 625 (21) $[M]^+$, 598 (12), 584 (42), 583 (100), 473 (16), 447 (21), 432 (27), 431 (85), 421 (14), 420 (46), 417 (11), 406 (11), 405 (34), 389 (24), 295 (19), 268 (38), 253 (38), 252 (16), 237 (33), 195 (49), 179 (21), 151 (23).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{38}H_{44}N_2NaO_6$ 647.30916; gem. 647.30979.

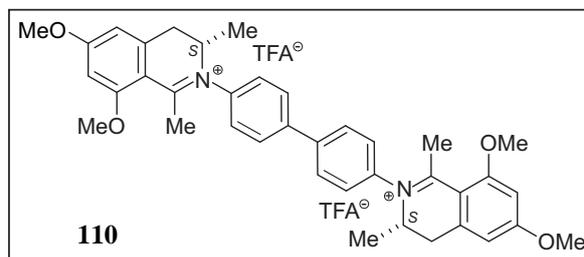
(S)-*N,N'*-(1,1'-Benzidin)-di-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolinium)trifluoroacetat (**110**)

Man gab frisch destilliertes $POCl_3$ (11.0 mg, 72.0 μmol) tropfenweise zu einer Lösung des Acetamids **173** (15.0 mg, 24.0 μmol) in abs. MeCN (10 mL) unter Stickstoff. Nachdem man 2 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzte, wurde die Reaktionsmischung mit H_2O gequencht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Durch Aufreinigung an präparativer HPLC (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm \times 10 mm), Fa. Merck; H_2O (A) / MeCN (B) + 0.05% TFA, 0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100% B, 8 min 10% B, Fluss: 10 mL min^{-1} , $t_r = 4.8$ min) erhielt man das Naphthylisochinolinium-Salz **110** (10.9 mg, 18.5 μmol , 77%) als gelbes Öl.

Leicht-gelbliches Öl.

Ausbeute: 10.9 mg (18.5 μmol , 77%).

$[\alpha]_D^{21} = -35.0^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2947$ (w), 2854 (w), 1738 (w), 1612 (m), 1576 (m), 1550 (m), 1494 (w), 1459 (w), 1366 (w), 1341 (w), 1311 (s), 1281 (s), 1200 (s), 1166 (s), 1088 (m), 795 (w), 706 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.28$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.96 (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.66 (dd, $J = 6.0, 10.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.97 (s, 6H, OCH_3), 4.39 (m, 1H, CH_2), 6.47 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Ar-H), 6.55 (s, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.62, 24.59$ (CH_3), 34.16 (CH_2), 56.27, 56.33 (OCH_3), 59.61 (CH), 98.09, 107.8, 109.4, 126.2, 140.2, 140.3, 141.7, 164.7, 169.3, 174.5 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 345 (73), 329 (37), 149 (58), 142 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{19}H_{21}NO_2$ 295.15668; gem. 295.15657.

3.4 *Synthese strukturell vereinfachter N,C-verknüpfter Naphthylisochinolin-Derivate*

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Amine vom Typ R^I :

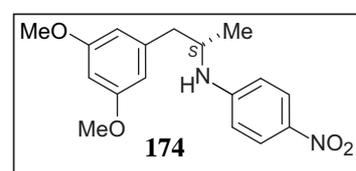
Eine Lösung von 4-Nitro-iodphenol (231 mg, 0.93 mmol), dem Amin **51**^[78] (150 mg, 0.77 mmol) und KO t Bu (173 mg, 1.54 mmol) in abs. Toluol (20 mL) wurde mittels Stickstoff und Ultraschallbad für 15 min entgast. Nach der Zugabe von *rac*-BINAP (48.0 mg, 77.2 μ mol) und Pd₂(dba)₃ (70.0 mg, 77.2 μ mol mmol) erhitze man die Suspension unter reflux für 24 h. Die Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1). Daraus resultierte das sekundäre Amin **174** (118 mg, 0.28 mmol, 46%) als gelbes Öl.

(*S*)-*N*-(4''-Nitrophenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**174**)

Intensiv-gelbes Öl.

Ausbeute: 118 mg (0.28 mmol, 46%).

$[\alpha]_D^{21} = -1.3^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3363$ (w), 2930 (w), 2838 (w), 1597 (s), 1503 (m), 1470 (w), 1305 (s), 1282 (s), 1203 (m), 1151 (s), 1111 (s), 1056 (w), 831 (w), 753 (w) cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22$ (d, ³ $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃), 2.72 (dd, $J = 6.7, 6.8$ Hz, 1H, CH₂), 2.81 (dd, $J = 5.4, 8.1$ Hz, 1H, CH₂), 3.74 (s, 6H, OCH₃), 3.85 (m, 1H, CH), 6.29 (d, ³ $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.33 (t, ⁴ $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.49 (dd, $J = 2.1, 5.0$ Hz, 2H, Ar-H), 8.05 (dd, $J = 2.1, 5.0$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.14$ (CH₃), 42.38 (CH₂), 55.28, 55.68 (OCH₃), 98.28, 104.3, 105.1, 107.64, 107.65, 107.66, 111.4, 119.4, 125.1, 126.5, 130.6, 139.6, 160.9 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 316 (3) [M]⁺, 167 (16), 165 (100), 152 (12), 149 (44), 119 (18).

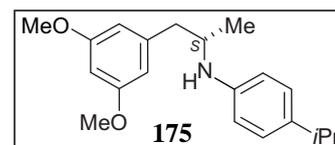
HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{17}H_{20}N_2NaO_4$ 339.13153; gem. 339.13134.

(S)-*N*-(4''-iso-Propylphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**175**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 180 mg (0.58 mmol, 56%).

$[\alpha]_D^{21} = +5.8^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2956$ (m), (w), 2929 (w), 1606 (s), 1595 (s), 1517 (s), 1459 (m), 1428 (w), 1317 (w), 1203 (s), 1149 (s), 1056 (m), 822 (m), 701 (w) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.16$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.21 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 6H, CH_3), 2.62 (dd, $J = 5.9, 7.4$ Hz, 1H, CH_2), 2.80 (m, 1H, CH), 2.88 (dd, $J = 4.9, 8.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.73 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 6.33 (m, 3H, Ar-H), 6.59 (m, 2H, Ar-H), 7.05 (m, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 20.36, 24.20$ (CH_3), 33.11, 42.71, 49.60, 55.19, 55.21, 55.22, 55.23 (OCH_3), 98.08, 107.6, 113.5, 127.1, 127.2, 137.9, 141.0, 145.0, 160.7 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 313 (5) $[M]^+$, 163 (11), 162 (100).

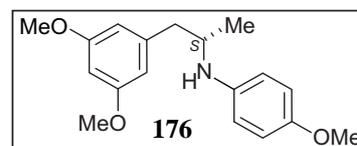
HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{20}H_{28}NO_2$ 314.21146; gem. 314.21116.

(S)-*N*-(4''-Methoxyphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**176**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 293 mg (0.94 mmol, 61%).

$[\alpha]_D^{21} = +2.0^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2950 (w), 1594 (s), 1510 (s), 1461 (m), 1234 (s), 1203 (m), 1149 (s), 1056 (w), 821 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 2.62 (dd, J = 6.0, 7.3 Hz, 1H, CH_2), 2.86 (dd, J = 4.8, 8.5 Hz, 1H, CH_2), 3.69 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 6.34 (s, 3H, Ar-H), 6.61 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (dd, J = 2.1, 4.7 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.24 (CH_3), 42.48, 50.28, 55.16, 55.70 (OCH_3), 98.04, 107.6, 114.9, 115.1, 140.9, 141.2, 152.1, 160.6 (Ar-C) ppm.

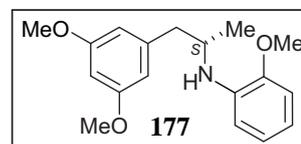
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 301 (7) $[\text{M}]^+$, 151 (11), 150 (100), 149 (15).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 302.17507; gem. 302.17504.

(S)-*N*-(2''-Methoxyphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**177**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 321 mg (1.77 mmol, 69%).



$[\alpha]_D^{21} = +6.6^\circ$ (c = 0.2, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2934 (w), 2835 (w), 1595 (s), 1510 (s), 1456 (s), 1428 (m), 1248 (m), 1222 (m), 1202 (s), 1148 (s), 1053 (m), 1027 (m), 831 (m), 735 (s) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 2.65 (dd, J = 5.8, 7.4 Hz, 1H, CH_2), 2.94 (dd, J = 4.7, 8.6 Hz, 1H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (m, 1H, CH), 3.84 (s, 6H, OCH_3), 6.37 (m, 3H, Ar-H), 6.69 (dt, J = 1.5, 6.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.72 (dd, J = 1.3, 6.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (dd, J = 1.2, 6.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (dt, J = 1.4, 6.4 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.19 (CH_3), 42.48, 48.92, 55.09, 55.27 (OCH_3), 98.08, 107.5, 109.6, 110.3, 116.1, 121.3, 137.0, 141.0, 146.8, 160.6 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 301 (12) $[\text{M}]^+$, 150 (100), 149 (44), 121 (11), 120 (43).

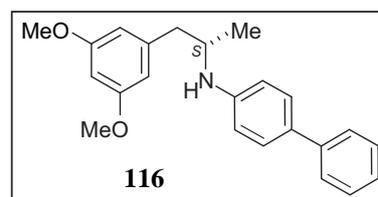
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₈H₂₄NO₃ 302.17507; gem. 302.17503.

(S)-*N*-(1''-Biphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**116**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 55.4 mg (0.16 mmol, 25%).

$[\alpha]_D^{21} = +2.2^\circ$ ($c = 0.3$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2962$ (w), 1607 (s), 1524 (m), 1489 (m), 1459 (m), 1429 (w), 1321 (m), 1298 (w), 1203 (s), 1150 (s), 1057 (w), 827 (m), 764 (m), 699 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19$ (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 2.68 (dd, *J* = 6.0, 7.3 Hz, 1H, CH₂), 2.90 (dd, *J* = 4.8, 8.5 Hz, 1H, CH₂), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 3.78-3.83 (m, 1H, CH), 6.35 (m, 3H, Ar-H), 6.70 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.23-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.38 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.45 (dd, *J* = 2.0, 4.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.53 (dd, *J* = 1.3, 7.1 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.25$ (CH₃), 42.49, 49.51, 55.26, 55.63 (OCH₃), 98.17, 107.1, 107.7, 113.8, 126.0, 126.2, 128.0, 128.6, 140.7, 141.2, 160.7 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 347 (7) [M]⁺, 197 (14), 196 (100).

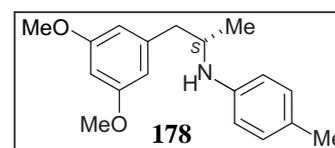
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₃H₂₆NO₂ 348.19581; gem. 348.19581.

(S)-*N*-(4''-Methylphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**178**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 269 mg (0.94 mmol, 61%).

$[\alpha]_D^{21} = +0.5^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926 (w), 1595 (s), 1518 (s), 1458 (m), 1429 (w), 1318 (w), 1203 (m), 1150 (s), 1057 (m), 809 (m), 701 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.62 (dd, J = 5.9, 7.4 Hz, 1H, CH_2), 2.87 (dd, J = 4.7, 8.6 Hz, 1H, CH_2), 3.72 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.33 (s, 3H, Ar-H), 6.56 (d, 3J = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 6.99 (d, 3J = 8.1 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.03, 20.81 (CH_3), 44.58, 53.81, 55.20 (OCH_3), 97.97, 107.5, 121.5, 128.9, 129.2, 141.6, 144.6, 160.6 (Ar-C) ppm.

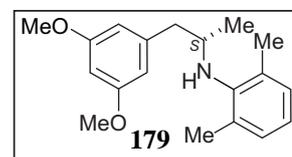
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 285 (5) $[\text{M}]^+$, 135 (10), 134 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 286.18016; gem. 286.17946.

(S)-*N*-(2'',6''-Dimethylphenyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**179**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 320 mg (1.08 mmol, 70%).



$[\alpha]_D^{21} = +1.5^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1595 (s), 1461 (m), 1261 (w), 1204 (m), 1150 (m), 1056 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (d, 3J = 6.3 Hz, 3H, CH_3), 2.24 (s, 6H, CH_3), 2.48 (dd, J = 4.5, 8.5 Hz, 1H, CH_2), 2.88 (dd, J = 4.8, 8.3 Hz, 1H, CH_2), 3.51 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 6.32 (s, 3H, Ar-H), 6.80 (t, 3J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (d, 3J = 7.5 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.24, 20.34 (CH_3), 42.48, 49.63, 55.21 (OCH_3), 98.08, 107.6, 113.8, 126.6, 129.8, 140.9, 144.7, 160.7 (Ar-C) ppm.

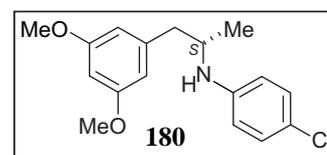
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 299 (2) $[\text{M}]^+$, 149 (11), 148 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NNaO}_2$ 322.17775; gem. 322.17760.

(S)-*N*-(4''-Bromphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**180**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 184 mg (0.50 mmol, 39%).



$[\alpha]_D^{21} = -1.9^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1596$ (s), 1498 (m), 1458 (w), 1316 (w), 1202 (m), 1149 (m), 1054 (m), 814 (s) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.64 (dd, $J = 6.2, 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.83 (dd, $J = 4.9, 8.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.70 (m, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.30-6.33 (m, 3H, Ar-H), 6.55 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.11 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.00$ (CH_3), 42.18, 49.89, 55.25 (OCH_3), 98.18, 107.6, 114.9, 128.6, 129.2, 140.4, 145.1, 160.7 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 305 (7) $[\text{M}]^+$, 156 (29), 154 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$ 306.12553; gem. 306.12553.

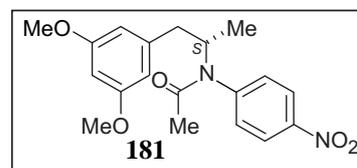
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Amide vom Typ R¹:

Man gab frisch destilliertes Acetylchlorid (55.3 mg, 0.71 mmol) zu einer Lösung von **174** (74.0 mg, 0.24 mmol) und DMAP (86.0 mg, 0.71 mmol) in abs. Toluol (20 mL) bei RT. Nachdem man für 1 h refluxierte, wurde die Mischung mit ges. wässriger K_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 1:1) erhielt man das Acetamid **181** als leuchtend gelbes Öl (64.3 mg, 0.18 mmol, 75%).

(S)-*N*-(4''-Nitrophenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**181**)

Intensiv-gelbes Öl.

Ausbeute: 64.3 mg (0.18 mmol, 75%).



$[\alpha]_D^{21} = -18.1^\circ$ ($c = 0.05$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2944$ (w), 2837 (w), 1645 (m), 1607 (m), 1592 (s), 1523 (m), 1494 (w), 1392 (m), 1344 (m), 1323 (m), 1205 (w), 1150 (m), 1057 (w), 1015 (s), 854 (m), 831 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.51 (dd, $J = 5.7, 8.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.95 (dd, $J = 6.3, 7.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 4.92 (m, 1H, CH), 6.33 (s, 3H, Ar-H), 7.11 (dd, $J = 2.1, 4.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.23 (dd, $J = 2.0, 5.0$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.68, 23.83$ (CH_3), 41.25 (CH_2), 53.75 (CH), 55.33 (OCH_3), 98.72, 105.61, 106.9, 124.7, 130.7, 137.9, 140.6, 146.6, 147.3, 160.9 (Ar-C), 169.3 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

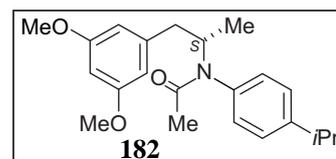
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 179 (13), 178 (87), 167 (33), 166 (13), 165 (100), 151 (13), 149 (76).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5^+$ 381.14209; gem. 381.14129.

(S)-*N*-(4''-iso-Propylphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**182**)

Gelbliches Öl.

Ausbeute: 110 mg (0.31 mmol, 77%).



$[\alpha]_D^{21} = -1.9^\circ$ ($c = 0.02$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2960$ (m), 1655 (s), 1596 (s), 1510 (m), 1460 (m), 1429 (w), 1390 (m), 1366 (w), 1324 (m), 1288 (w), 1205 (m), 1150 (s), 831 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.24 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 6H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 2.41 (dd, $J = 4.7, 8.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.92 (m, 2H, CH-CH_2), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 5.00 (m, 1H, CH), 6.29 (t, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.36 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.88 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.19 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.23, 23.56, 23.83$ (CH_3), 33.63 (CH), 41.47 (CH_2), 51.71 (CH), 55.20, 55.21 (OCH_3), 98.55, 106.9, 127.1, 129.6, 137.4, 141.3, 148.9, 160.7 (Ar-C), 170.4 (C=O) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 356 (24) $[\text{M}]^+$, 204 (28), 179 (78), 178 (81), 162 (100), 146 (60).

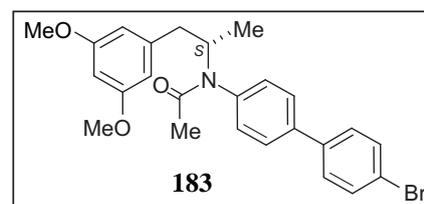
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NNaO}_3$ 378.20396; gem. 378.20349.

(S)-*N*-(4'''-Brom-1''-Biphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**183**)

Gelbliches Öl.

Ausbeute: 191 mg (0.53 mmol, 76%).

$[\alpha]_D^{21} = -3.1^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933$ (w), 1653 (s), 1596 (s), 1484 (m), 1384 (m), 1325 (m), 1288 (m), 1204 (m), 1151 (s), 1058 (m), 1004 (w), 819 (m), 737 (s) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.76 (s, 3H, COCH_3), 2.47 (dd, $J = 5.0, 8.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.96 (dd, $J = 6.6, 7.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 5.04 (q, $^3J = 6.8, 7.9$ Hz, 1H, CH), 6.31 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.04 (d, $^2J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.44 (d, $^2J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.55 (dt, $J = 2.2, 6.4$ Hz, 4H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.41, 20.96$ (CH_3), 41.49 (CH_2), 51.94 (CH), 55.26 (OCH_3), 98.63, 106.9, 122.0, 127.0, 127.7, 127.8, 128.6, 128.9, 130.2, 130.3, 132.0, 138.7, 139.5, 139.8, 141.1, 141.2, 160.8 (Ar-C), 170.2 (C=O) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 318 (20) $[M-C_9H_9O_2]^+$, 316 (20), 291 (39), 289 (40), 277 (15), 276 (95), 275 (20), 274 (100), 247 (10), 196 (12), 195 (11), 178 (33), 152 (22), 151 (12), 43 (12).

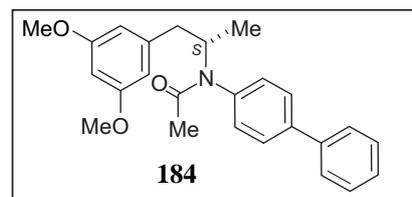
HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{25}H_{26}BrNNaO_3$ 490.09883; gem. 490.09843.

(S)-*N*-(1''-Biphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**184**)

Gelbliches Öl.

Ausbeute: 81.7 mg (0.21 mmol, 91%).

$[\alpha]_D^{21} = +4.0^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 1655 (s), 1596 (s), 1518 (w), 1488 (m), 1460 (m), 1429 (m), 1388 (m), 1324 (m), 1288 (m), 1204 (m), 1151 (s), 1057 (m), 846 (w), 768 (w), 737 (w), 699 (w) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.10$ (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.79 (s, 3H, $COCH_3$), 2.49 (dd, $J = 5.0, 8.3$ Hz, 1H, CH_2), 2.98 (dd, $J = 6.0, 7.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 5.06 (q, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, CH), 6.32 (s, 1H, Ar-H), 6.39 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.05 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.36 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.59 (dd, $J = 4.0, 4.2$ Hz, 4H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.43, 23.69$ (CH_3), 41.52 (CH_2), 52.04 (CH), 55.32 (OCH_3), 98.69, 106.9, 127.1, 127.8, 127.9, 128.9, 130.2, 139.0, 141.18, 141.2, 159.1 (Ar-C), 160.8 (C=O) ppm.

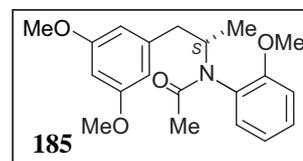
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 389 (1) $[M]^+$, 238 (19), 211 (39), 197 (15), 196 (100) $[M-C_{11}H_{15}ON]^+$, 169 (10).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{25}H_{27}NNaO_3$ 412.18831; gem. 412.18834.

(S)-*N*-(2''-Methoxyphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**185**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 238 mg (μmol , 92%).



$[\alpha]_D^{21} = +3.6^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2972$ (w), 1651 (s), 1595 (s), 1498 (m), 1461 (m), 1389 (m), 1325 (m), 1289 (m), 1204 (m), 1150 (s), 1057 (m), 1025 (w), 832 (w), 756 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 1.2:1-Verhältnis der Rotamere): $\delta = 0.81$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.05 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, COCH_3), 1.70 (s, 3H, COCH_3), 2.14 (dd, $J = 2.9, 10.1$ Hz, CH_2), 2.49 (dd, $J = 3.6, 9.5$ Hz, CH_2), 2.99 (dd, $J = 5.0, 8.3$ Hz, CH_2), 3.14 (dd, $J = 5.04, 8.0$ Hz, CH_2), 3.96 (s, 6H, OCH_3), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.72 (m, 1H, CH), 4.98 (m, 1H, CH), 6.24-6.27 (m, 2H, Ar-H), 6.31 (d, $^4J = 2.2$ Hz, Ar-H), 6.39 (d, $^4J = 2.2$ Hz, Ar-H), 6.84-6.98 (m, 6H, Ar-H), 7.28-7.38 (m, 2H, Ar-H) ppm.

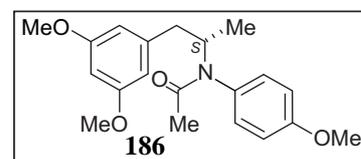
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.08, 18.18, 22.53, 22.68$ (CH_3), 40.64, 42.32 (CH_2), 51.75, 53.96 (CH), 55.05, 55.06 (OCH_3), 98.30, 98.33, 106.9, 107.0, 111.56, 111.57, 120.5, 120.6, 128.4, 129.2, 129.4, 129.5, 130.5, 130.8, 141.4, 141.9, 156.0, 156.2, 160.5, 160.54 (Ar-C), 170.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 344 (21) $[\text{M}]^+$, 343 (47), 192 (22), 165 (37), 151 (13), 150 (100) $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON}]^+$.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ 366.16758; gem. 366.16751.

(S)-*N*-(4''-Methoxyphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**186**)

Farbloses Öl.



Ausbeute: 185 mg (μmol , 81%).

$[\alpha]_D^{21} = -1.4^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933$ (w), 1652 (s), 1596 (s), 1509 (s), 1460 (m), 1391 (m), 1326 (m), 1290 (m), 1248 (m), 1204 (m), 1151 (s), 1057 (m), 1033 (m), 835 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, COCH_3), 2.38 (dd, $J = 4.9, 8.7$ Hz, CH_2), 2.86 (dd, $J = 6.5, 7.1$ Hz, CH_2), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.02 (m, 1H, CH), 6.27 (t, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.34 (d, $^4J = 2.2$ Hz, Ar-H), 6.83-6.88 (m, 4H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.17, 23.37$ (CH_3), 41.32 (CH_2), 51.22 (CH), 55.12, 55.26 (OCH_3), 98.46, 106.7, 114.2, 130.7, 132.2, 141.1, 159.1, 160.6 (Ar-C), 170.6 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 366 (8) $[\text{M}]^+$, 279 (12), 167 (41), 150 (21), 149 (100) $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON}]^+$, 113 (11).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ 366.16758; gem. 366.16748.

(S)-*N*-(2'',6''-Dimethylphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**187**)

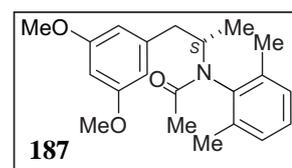
Farbloses Öl.

Ausbeute: 69.0 mg (0.20 mmol, 76%).

$[\alpha]_D^{21} = +10.2^\circ$ ($c = 0.3$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935$ (w), 1647 (s), 1595 (s), 1461 (m), 1429 (m), 1378 (m), 1343 (m), 1322 (m), 1287 (m), 1265 (w), 1204 (m), 1151 (s), 1056 (m), 833 (w), 776 (w), 737 (s) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 2.41 (dd, $J = 1.3, 10.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.18 (s, 2H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 3.41 (d, $^3J = 11.0$ Hz, 1H, CH_2), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 4.35-4.40 (m, 1H, CH), 6.29 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.09-7.17 (m, 3H, Ar-H) ppm.



^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.72, 18.72, 19.21, 23.12$ (CH_3), 43.14 (CH_2), 55.25 (OCH_3), 55.89 (CH), $98.50, 107.2, 128.0, 128.8, 128.9, 136.9, 137.1, 139.6, 142.1, 160.7$ (Ar-C), 171.1 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

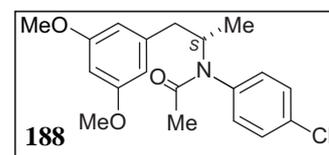
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 342 (2) $[\text{M}]^+$, 190 (21), 179 (22), 178 (56), 177 (14), 167 (15), 163 (56), 149 (17), 148 (100) $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ON}]^+$, 121 (28), 105 (16).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3$ 364.18831; gem. 364.18801.

(S)-*N*-(4''-Chlorphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**188**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 85.0 mg (0.25 mmol, 75%).



$[\alpha]_D^{21} = +3.3^\circ$ ($c = 0.3$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933$ (w), 1653 (s), 1594 (s), 1490 (s), 1460 (m), 1429 (m), 1389 (m), 1324 (m), 1287 (m), 1204 (m), 1149 (s), 1092 (m), 1056 (s), 833 (m), 731 (s), 703 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 2.43 (dd, $J = 5.5, 8.4$ Hz, 1H, CH_2), 2.88 (dd, $J = 6.8, 6.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 4.97 - 5.02 (m, 1H, CH), 6.29 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.34 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.34 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.37, 23.60$ (CH_3), 41.29 (CH_2), 51.85 (CH), 55.25 (OCH_3), $98.64, 106.8, 129.5, 131.1, 134.2, 138.5, 140.9, 160.8$ (Ar-C), 169.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

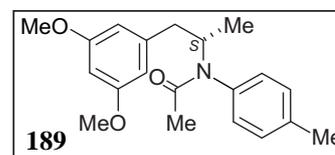
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 348 (5) $[\text{M}]^+$, 196 (13), 179 (55), 178 (100), 177 (17), 156 (16), 154 (49), 118 (22), 43 (20).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNNaO}_3$ 370.11804; gem. 370.11803.

(S)-*N*-(4''-Methylphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**189**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 111 mg (0.34 mmol, 81%).



$[\alpha]_D^{21} = +2.7^\circ$ ($c = 0.3$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 1654 (s), 1596 (s), 1511 (m), 1460 (m), 1460 (m), 1429 (m), 1391 (m), 1325 (m), 1288 (m), 1205 (m), 1151 (s), 1057 (m), 827 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.72 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.41 (dd, $J = 4.6, 8.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.91 (dd, $J = 6.3, 7.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 4.98-5.07 (m, 1H, CH), 6.30 (t, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.37 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.32, 21.08, 23.60$ (CH_3), 41.58 (CH_2), 51.53 (CH), 55.32 (OCH_3), 98.65, 106.9, 129.7, 129.9, 137.2, 138.1, 141.4, 160.8 (Ar-C), 170.5 (C=O) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 328 (1) $[\text{M}]^+$, 179 (11), 178 (43), 176 (24), 149 (15), 135 (11), 134 $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON}]^+$, (100), 91 (17).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3$ 350.17266; gem. 350.17268.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Acetamide vom Typ R²:

Das sekundäre Amin **53** (45.0 mg, 0.11 mmol) und DMAP (40.3 mg, 0.33 mmol) wurden unter Stickstoff in abs. Toluol (7 mL) gegeben. Nach der Zugabe von frisch destilliertem Propionylchlorid (37.5 mg, 0.33 mmol) wurde für 2 h zum Sieden erhitzt. Zur Suspension gab man eine wässrige K_2CO_3 -Lösung, trocknete die organische Phase über MgSO_4 und destillierte das Lösungsmittel ab. Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) ergab die Acetamide **192a** (21.2 mg, 48.0 μmol , 44%) und **192b** (14.0 mg, 32.0 μmol , 29%) als orangenes Öl.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-Dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-propionyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**192**)

Orangenes Öl.

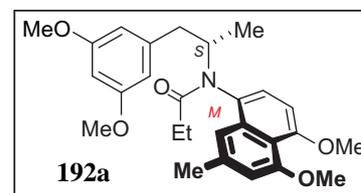
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 451 (14) $[M]^+$, 300 (26), 273 (38), 244 (100), 179 (2), 44 (19).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{27}H_{33}NNaO_5$ 474.22509; gem. 474.22358.

(M)-Atrop-Diastereomer (**192a**)

Ausbeute: 21.2 mg (48.0 μ mol, 44%).

$[\alpha]_D^{21} = -13.1^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2934$ (w), 1650 (s), 1586 (s), 1461 (m), 1389 (m), 1322 (m), 1275 (s), 1204 (m), 1150 (s), 1088 (m), 1059 (m), 831 (w) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.72$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 0.95 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.77-1.98 (m, 2H, CH), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.59 (dd, $J = 2.4, 10.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.25 (dd, $J = 3.8, 8.8$ Hz, 1H, CH_2), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.98-5.04 (m, 1H, CH), 6.30 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.73 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (s, 1H, Ar-H) ppm.

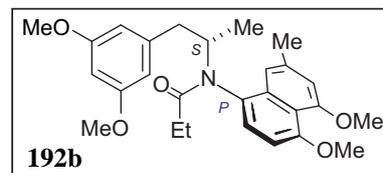
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.64, 15.91, 22.15$ (CH_3), 28.03, 42.90 (CH_2), 53.57 (CH), 55.26, 56.30, 56.42 (OCH_3), 98.65, 104.1, 107.2, 108.9, 115.2, 116.5, 127.8, 128.2, 136.0, 137.8, 141.6, 157.36, 157.44, 160.7 (Ar-C), 175.1 (C=O) ppm.

CD (MeOH): $\lambda_{max} (\Delta\epsilon) = 206$ (8.6), 219 (-2.4), 229 (-3.6), 238 (-3.6) $cm^2 mol^{-1}$.

(P)-Atrop-Diastereomer (**192b**)

Ausbeute: 14.0 mg (32.0 μmol , 29%).

$[\alpha]_D^{21} = +13.8^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935$ (w), 1650 (s), 1595 (s), 1461 (m), 1431 (m), 1388 (m), 1275 (s), 1204 (m), 1149 (s), 1087 (m), 1059 (m), 832 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.20 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.77-1.97 (m, 2H, CH), 2.19 (dd, $J = 3.2, 10.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 3.10 (dd, $J = 5.5, 7.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.82-4.88 (m, 1H, CH), 6.27 (s, 3H, Ar-H), 6.68-6.70 (m, 2H, Ar-H), 6.95 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (s, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.67, 18.85, 22.16$ (CH_3), 28.06, 40.78 (CH_2), 55.00, 55.25, 56.33, 56.46 (OCH_3), 98.65, 104.1, 107.05, 108.9, 115.3, 116.4, 127.9, 129.0, 135.7, 137.7, 141.8, 157.3, 157.5, 160.7 (Ar-C), 175.2 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

CD (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 208$ (10.7), 212 (6.1), 219 (11.8), 224 (13.9) $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Tabelle E10. NOESY-Korrelationen von **192a** und **192b** (400 MHz, MeOH).

Pos.	192b	192a
1	1', 7', CH ₃ -1	1', 7', CH ₃ -1
3	4, 5, 9, 1', CH ₃ -3	4, 5, 9, 1', CH ₃ -3
4	3, 5, 9, 1', CH ₃ -3	3, 5, 9, 7', CH ₃ -3
5	1, 3, 4, CH ₃ -3, OCH ₃ -6	3, 4, CH ₃ -3, OCH ₃ -6
7	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8
9	3, 4, CH ₃ -3, OCH ₃ -8	3, 4, CH ₃ -3, OCH ₃ -8
1'	1, 3, 4, CH ₃ -3, CH ₃ -2'	1, 3, CH ₃ -1, CH ₃ -3, CH ₃ -2'
3'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'	CH ₃ -2', OCH ₃ -4'
6'	7', OCH ₃ -5'	7', OCH ₃ -5'
7'	1, 3, 6', CH ₃ -3	1, 4, 6', CH ₃ -3
CH ₃ -1	1, 1', 7'	1, 1', 7'
CH ₃ -3	3, 4, 5, 9, 1', 7'	3, 4, 5, 9, 1', 7'
CH ₃ -2'	1', 3'	1', 3'
OCH ₃ -6	5, 7	5, 7
OCH ₃ -8	7, 9	7, 9
OCH ₃ -4'	3'	3'
OCH ₃ -5'	6'	6'

(S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-Dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-isobutyryl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**191**)

Orangenes Öl.

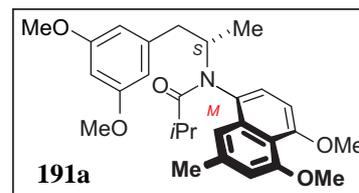
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 465 (10) [M]⁺, 314 (12), 287 (23), 244 (70), 179 (18) 142 (35), 85 (42), 71 (59), 57 (86), 44 (100) [C₃H₈]⁺.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₈H₃₅NNaO₅⁺ 488.24184; gem. 488.24142.

(M)-Atrop-Diastereomer (191a)

Ausbeute: 25.2 mg (54.2 μmol , 46%).

$[\alpha]_D^{21} = -15.2^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 1648 (s), 1596 (s), 1464 (m), 1391 (m), 1322 (w), 1275 (m), 1204 (w), 1150 (m), 1091 (m), 1058 (m), 833 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.69$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 0.91 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.96 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 2.02-2.09 (m, 1H, CH), 2.59 (dd, $J = 2.7, 10.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.22 (dd, $J = 4.2, 8.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 5.01-5.06 (m, 1H, CH), 6.30 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.70 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.72 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (m, 2H, Ar-H) ppm.

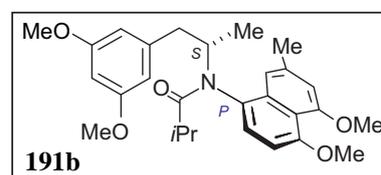
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.94, 19.36, 20.42, 22.11$ (CH_3), 32.45 (CH), 42.99 (CH_2), 53.16 (CH), 55.29, 56.31, 56.44 (OCH_3), 98.72, 103.9, 107.2, 108.9, 115.3, 116.4, 127.4, 128.0, 136.3, 137.7, 141.6, 157.3, 157.4, 160.7 (Ar-C), 178.7 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

CD (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 205$ (6.9), 207 (6.6), 238 (-3.6), 254 (0.7) $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

(P)-Atrop-Diastereomer (191b)

Ausbeute: Ausbeute: 17.0 mg (36.5 μmol , 31%).

$[\alpha]_D^{21} = -3.7^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2963$ (w), 2933 (w), 1645 (s), 1584 (s), 1462 (m), 1430 (m), 1389 (m), 1372 (m), 1322 (w), 1275 (m), 1254 (m), 1204 (m), 1148 (s), 1090 (m), 1058 (m), 831 (m), 734 (m), 701 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.95 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H,

CH₃), 1.20 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 2.03-2.10 (m, 1H, CH), 2.17 (dd, *J* = 3.3, 9.9 Hz, 1H, CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.06 (dd, *J* = 5.6, 7.6 Hz, 1H, CH₂), 3.70 (s, 6H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.82-4.88 (m, 1H, CH), 6.26 (s, 3H, Ar-H), 6.68-6.70 (m, 2H, Ar-H), 6.96 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.00, 19.46, 20.42, 22.10 (CH₃), 32.46 (CH), 40.69 (CH₂), 54.69 (CH), 55.24, 56.31, 56.44 (OCH₃), 98.66, 104.0, 107.0, 108.9, 115.4, 116.3, 127.6, 128.9, 135.9, 137.6, 141.7, 157.2, 157.4, 160.7 (Ar-C), 178.6 (C=O) ppm.

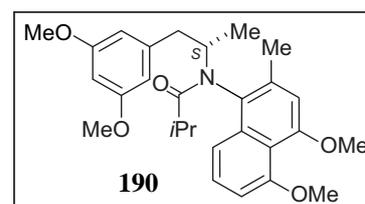
CD (MeOH): λ_{max} (Δε) = 209 (3.6), 213 (2.3), 225 (6.7) cm² mol⁻¹.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-Dimethoxy-1''-naphthyl)-*N*-isobutyryl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**190**)

Gelbes Öl.

Ausbeute: 80.2 mg (17.2 μmol, 85%).

[α]_D²¹ = +1.3 ° (c = 0.3, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2933 (w), 2837 (w), 1643 (m), 1594 (s), 1461 (m), 1395 (m), 1359 (m), 1262 (s), 1202 (s), 1149 (s), 1127 (s), 1075 (m), 828 (m), 756 (m), 734 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 3:2-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): δ = 0.77 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.80 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 2H, CH₃), 0.85 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 0.91 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 2H, CH₃), 0.99-1.02 (m, 5H, CH₃), 2.04-2.14 (m, 1.7H, CH₂), 2.33 (s, 2H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.45 (m, 1.7H, CH₂), 3.44-3.53 (m, 1.7H, CH₂), 3.73 (s, 4H, OCH₃), 3.75 (s, 6H, OCH₃), 3.97 (s, 10H, OCH₃), 4.55-4.60 (m, 1.7H, CH), 6.26-6.28 (m, 1.6H, Ar-H), 6.42 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1.3H, Ar-H), 6.42 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.69 (d, ⁴*J* = 3.5 Hz, 1.6H, Ar-H), 6.81 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (d, ³*J* = 6.5 Hz, 0.7H, Ar-H), 7.22 (dd, *J* = 0.8, 7.7 Hz, 1.6H, Ar-H), 7.34 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.39-7.46 (m, 1.5H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.32, 16.51, 19.61, 19.80, 19.97, 20.17, 20.21, 20.75 (CH₃), 32.52, 32.53 (CH), 42.84, 43.19 (CH₂), 55.24, 55.25 (CH), 56.17, 56.29, 56.36, 56.42, 56.55 (OCH₃), 98.53, 106.1, 106.14, 107.18, 107.2, 107.9, 108.0, 116.3, 116.5, 116.76,

116.79, 127.4, 127.5, 128.2, 128.3, 135.3, 135.4, 136.4, 136.7, 142.1, 142.2, 156.5, 157.5, 157.6, 160.63, 160.64 (Ar-C), 179.2, 179.5 (C=O) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 465 (12) $[M]^+$, 314 (17), 288 (14), 287 (67), 248 (18), 245 (17), 244 (100), 243 (16), 217 (12), 180 (13), 179 (91), 167 (20), 151 (12), 149 (45).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{28}H_{35}NNaO_5$ 488.24074; gem. 488.24067.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese N,C-verknüpfter Naphthylisochinoline:

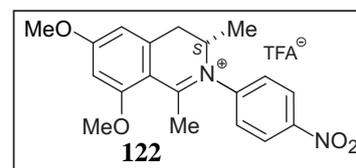
Man gab frisch destilliertes $POCl_3$ (51.5 mg, 0.34 mmol) tropfenweise zu einer Lösung des Acetamids **181** (40.0 mg, 112 μ mol) in abs. MeCN (15 mL) unter Stickstoff. Nachdem man 2 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzte, wurde die Reaktionsmischung mit H_2O gequench. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Durch Aufreinigung an präparativer HPLC (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm \times 10 mm), Fa. Merck; 90% H_2O (A) / MeCN (B) + 0.05% TFA, 0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100% B, 8 min 10% B, Flussrate: 10 mL min^{-1} , t_r = 4.21 min) erhielt man das Naphthylisochinolinium-Salz **122** (27.8 mg, 81.8 μ mol, 73%) als gelbes Öl.

(S)-N-(4'-Nitrophenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (122)

Gelbes Öl.

Ausbeute: 27.8 mg (81.8 μ mol, 73%).

$[\alpha]_D^{21} = +7.7^\circ$ ($c = 0.03$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2926$ (w), 1684 (m), 1613 (s), 1572 (m), 1531 (s), 1457 (w), 1349 (s), 1311 (s), 1285 (s), 1201 (s), 1167 (m), 1132 (w), 1030 (m), 836 (w), 800 (w), 720 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.28 (d, 3J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.09 (dd, J = 2.6, 14.2 Hz, 1H, CH₂), 3.71 (dd, J = 6.2, 10.4 Hz, 1H, CH₂), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.46 (m, 1H, CH), 6.74 (m, 2H, Ar-H), 7.84 (m, 2H, Ar-H), 8.53 (m, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 14.87, 24.21 (CH₃), 34.72 (CH₂), 57.05, 57.13 (OCH₃), 60.93 (CH), 98.95, 109.4, 110.7, 127.1, 129.1, 129.2, 142.2, 144.3, 147.0, 150.2, 151.8, 166.8, 171.1 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 341 (12) [M]⁺, 340 (46), 339 (100) [M-H₂]⁺, 326 (13), 325 (41), 309 (23), 293 (14), 279 (21), 176 (13), 167 (22), 149 (57).

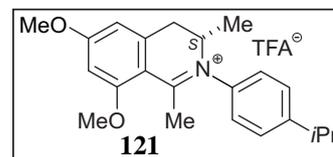
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₉H₂₁N₂O₄⁺ 341.14958; gem. 341.14968.

(S)-*N*-(4'-*iso*-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**121**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 37.0 mg (0.11 mmol, 97%).

$[\alpha]_D^{21}$ = -1.4 ° (c = 0.08, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2960 (w), 1691 (w), 1609 (s), 1576 (s), 1550 (m), 1454 (m), 1364 (m), 1309 (s), 1280 (s), 1199 (m), 1165 (s), 1112 (m), 1087 (m), 1046 (m), 838 (w) cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.25 (d, 3J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (d, 3J = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.03-3.09 (m, 2H, CH-CH₂), 3.67 (m, 1H, CH₂), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 4.41 (m, 1H, CH), 6.72 (m, 2H, Ar-H), 7.41-7.54 (m, 4H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 14.83, 24.17, 24.96 (CH₃), 34.78 (CH), 35.22 (CH₂), 56.95, 57.02 (OCH₃), 61.01 (CH), 98.90, 109.0, 110.8, 127.9, 129.3, 140.3, 141.9, 141.91, 153.2, 166.08, 166.1, 170.4, 175.9 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 338 (27) [M]⁺, 337 (46), 336 (100) [M-H₂]⁺, 324 (28), 323 (26), 322 (55) [M-CH₄]⁺, 306 (18), 294 (17), 149 (37).

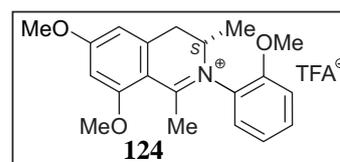
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₂H₂₈NO₂ 338.21146; gem. 338.21143.

(S)-*N*-(2'-Methoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**124**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 201 mg (0.62 mmol, 91%).

$[\alpha]_D^{21} = -35.3^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2946$ (w), 1609 (s), 1574 (s), 1550 (s), 1496 (m), 1453 (m), 1364 (m), 1309 (s), 1280 (s), 1200 (m), 1164 (m), 1107 (m), 1083 (m), 1045 (m), 1015 (m), 838 (w), 764 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, MeOD, 3:2-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.14$ (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.47 (s, 6H, CH₃), 3.03 (dd, *J* = 2.8, 14.0 Hz, 1H, CH₂), 3.14 (dd, *J* = 2.0, 14.7 Hz, 1H, CH₂), 3.58 (dd, *J* = 6.1, 10.5 Hz, 1H, CH₂), 3.68 (m, 1H, CH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (m, 1H, CH), 4.46 (m, 1H, CH), 6.53 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, Ar-H), 6.55 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, Ar-H), 6.60 (s, 1H, Ar-H), 6.71 (s, 1H, Ar-H), 7.12-7.25 (m, 6H, Ar-H), 7.48-7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (dd, *J* = 1.4, 6.5 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.48, 14.55, 23.10, 23.90 (CH₃), 33.84, 34.64 (CH₂), 55.09, 56.05, 56.35, 56.41, 56.45, 56.64 (OCH₃), 58.19, 59.90 (CH), 97.78, 97.88, 107.6, 108.1, 109.1, 109.3, 112.1, 113.1, 121.5, 122.6, 126.4, 127.7, 128.5, 129.0, 132.0, 132.4, 140.5, 141.0, 152.1, 152.3, 164.2, 164.4, 168.6, 169.1, 174.4, 174.9 (Ar-C) ppm.

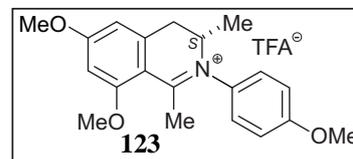
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 325 (12) [M]⁺, 324 (15), 311 (16), 310 (56) [M-CH₃]⁺, 296 (14), 295 (21), 294 (100) [M-OCH₃]⁺, 280 (31), 264 (13), 150 (12), 149 (13).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₀H₂₄NO₃ 326.17507; gem. 326.17508.

(S)-*N*-(4'-Methoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**123**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 118 mg (0.36 mmol, 98%).



$[\alpha]_D^{21} = -18.8^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2938$ (w), 1607 (s), 1577 (s), 1550 (m), 1507 (m), 1455 (m), 1309 (s), 1281 (s), 1254 (s), 1166 (m), 1113 (m), 1087 (m), 1038 (m), 840 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.24$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.06 (dd, $J = 2.2, 14.4$ Hz, 1H, CH₂), 3.68 (m, 1H, CH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (m, 1H, CH), 6.72 (d, $^4J = 3.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (s, 2H, Ar-H), 7.43-7.51 (m, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.56, 24.67$ (CH₃), 34.13 (CH₂), 55.59, 56.30, 56.36 (OCH₃), 59.53 (CH), 97.72, 107.6, 109.3, 114.8, 115.7, 133.0, 140.6, 160.6, 163.9, 168.5, 173.7 (Ar-C) ppm.

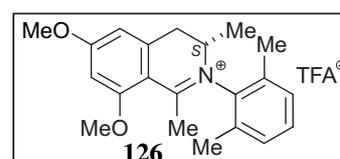
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 325 (36) [M-H]⁺, 324 (100) [M-H₂]⁺, 311 (21), 310 (50) [M-CH₄]⁺, 296 (16), 294 (23), 280 (12), 192 (14), 165 (20), 151 (11), 150 (64).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₀H₂₄NO₃ 326.17507; gem. 326.17508.

(S)-*N*-(2',6'-Dimethylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**126**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 49.5 mg (0.15 mmol, 87%).



$[\alpha]_D^{21} = -26.4^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933$ (w), 1689 (m), 1611 (s), 1574 (m), 1548 (m), 1460 (m), 1342 (m), 1310 (s), 1279 (s), 1200 (s), 1166 (s), 1119 (m), 1081 (m), 1018 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.21 (s, 3H, CH_3), 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 3.09 (dd, $J = 6.6, 10.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.49 (dd, $J = 5.2, 11.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.98 (s, 6H, OCH_3), 4.20 (m, 1H, CH), 6.50 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.63 (s, 1H, Ar-H), 7.25-7.37 (m, 3H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.64, 18.16, 18.38, 22.99$ (CH_3), 34.99 (CH_2), 56.55 (OCH_3), 58.12 (CH), 98.31, 107.7, 109.3, 129.9, 130.5, 130.6, 132.8, 133.0, 138.2, 141.2, 159.7, 160.1, 164.8, 169.6, 175.3 (Ar-C) ppm.

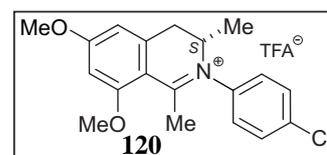
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 323 (11) $[\text{M}-\text{H}]^+$, 309 (23), 308 (100) $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$, 279 (10), 167 (22), 149 (60).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 324.19581; gem. 324.19673.

(S)-*N*-(4'-Chlorphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat
(120)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 40.5 mg (0.12 mmol, 85%).



$[\alpha]_D^{21} = -14.7^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2926$ (w), 1687 (m), 1614 (s), 1575 (m), 1550 (m), 1460 (w), 1365 (w), 1311 (s), 1281 (s), 1200 (s), 1166 (s), 1114 (m), 1090 (m), 1016 (w), 799 (w), 737 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.23$ (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 2.93 (d, $^2J = 16.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.70 (dd, $J = 5.0, 11.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.95 (s, 6H, OCH_3), 4.32 (m, 1H, CH), 6.45 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.53 (s, 1H, Ar-H), 7.55 (m, 4H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.70, 24.66$ (CH_3), 34.11 (CH_2), $56.30, 56.37$ (OCH_3), 59.61 (CH), $98.06, 107.8, 109.3, 137.1, 138.9, 140.5, 159.7, 160.1, 164.7, 169.3, 174.7$ (Ar-C) ppm.

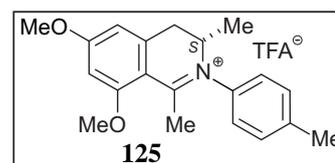
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 331 (17), 330 (54) $[\text{M}]^+$, 329 (38), 328 (100) $[\text{M}-\text{H}_2]^+$, 314 (23) $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$, 298 (18), 149 (12).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$ 330.12553; gem. 330.12564.

(S)-*N*-(4'-Methylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**125**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 50.7 mg (0.16 mmol, 88%).



$[\alpha]_D^{21} = -12.4^\circ$ ($c = 0.3$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935$ (w), 1738 (w), 1611 (m), 1578 (m), 1551 (w), 1452 (w), 1434 (w), 1364 (w), 1339 (w), 1310 (m), 1281 (m), 1198 (s), 1165 (s), 1139 (s), 1088 (m), 808 (w), 793 (w), 707 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.23$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.94 (dd, $J = 2.3, 14.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.62 (dd, $J = 6.3, 10.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (m, 1H, CH), 6.45 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (s, 1H, Ar-H), 7.38 (m, 4H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.63, 21.13, 24.51$ (CH_3), 34.13 (CH_2), $56.26, 56.30$ (OCH_3), 59.58 (CH), $98.07, 107.8, 109.3, 111.1, 113.9, 116.8, 119.7, 125.1, 138.0, 140.2, 141.5, 164.4, 169.1, 174.2$ (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 310 (21) $[\text{M}]^+$, 309 (36), 308 (100) $[\text{M}-\text{H}_2]^+$, 294 (24) $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$, 278 (20), 149 (11), 134 (11).

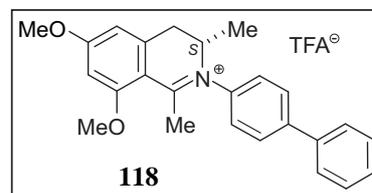
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 310.18016; gem. 310.18016.

(S)-*N*-Biphenyl-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoro-acetat (**118**)

Orangenes Öl.

Ausbeute: 35.4 mg (94.9 μ mol, 93%).

$[\alpha]_D^{21} = -19.2^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925$ (w), 2852 (w), 1610 (m), 1575 (m), 1548 (m), 1486 (w), 1451 (w), 1364 (w), 1339 (w), 1310 (s), 1280 (s), 1198 (s), 1165 (s), 1137 (s), 1087 (m), 1108 (m), 841 (w), 796 (w), 767 (m), 700 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.98 (d, $^3J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.78 (dd, $J = 6.2, 10.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (m, 1H, CH), 6.45 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.57 (s, 1H, Ar-H), 7.39 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.46 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.59 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.69 (m, 4H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.78, 24.73$ (CH_3), 34.20 (CH_2), 56.32, 56.33 (OCH_3), 59.61 (CH), 98.12, 107.78, 109.5, 114.3, 117.2, 127.2, 128.4, 129.1, 138.9, 139.5, 140.6, 143.8, 164.5, 169.1, 174.3 (Ar-C) ppm.

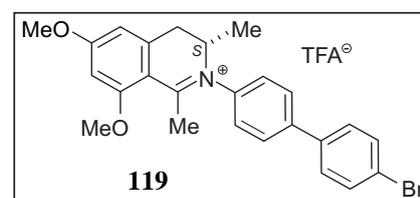
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 372 (53) $[\text{M}]^+$, 370 (36), 358 (28) $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$, 356 (100), 340 (19), 167 (12), 152 (12), 149 (26).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}$ 372.19581; gem. 372.19590.

(S)-*N*-(4'-Brombiphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoro-acetat (**119**)

Orangenes Öl.

Ausbeute: 81.5 mg (0.24 mmol, 80%).



$[\alpha]_D^{21} = -19.7^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2937$ (w), 1737 (w), 1612 (m), 1576 (m), 1550 (w), 1483 (w), 1311 (s), 1281 (s), 1200 (s), 1167 (s), 1088 (w), 738 (s), 706 (m).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 2.55 (s, 3H, CH_3), 2.95 (d, $^2J = 15.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.73 (dd, $J = 6.3, 10.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.39 (m, 1H, CH), 6.45 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, Ar-H), 6.53 (s, 1H, Ar-H), 7.45 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.57 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.74 (m, 2H, Ar-H), 9.45 (m, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.66, 24.67$ (CH_3), 34.08 (CH_2), 56.27, 56.34 (OCH_3), 59.57 (CH), 97.95, 107.8, 109.4, 114.6, 117.5, 122.8, 128.8, 132.2, 137.8, 139.8, 140.4, 142.5, 164.5, 169.1, 174.3 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 452 (33), 451 (24) $[\text{M}]^+$, 450 (65), 449 (18), 448 (36), 438 (16), 437 (29), 436 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 435 (28), 434 (91), 420 (21), 418 (16), 152 (31), 149 (16).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2$ 451.11414; gem. 451.11276.

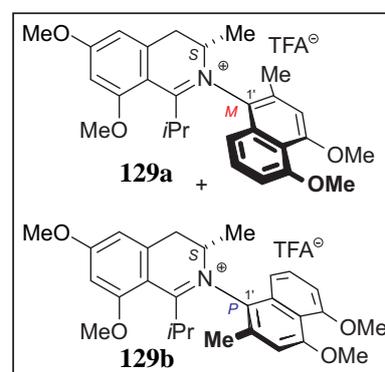
(S)-*N*-(4',5'-Dimethoxy-1'-naphthyl)-6,8-dimethoxy-1-iso-propyl-3-dimethyl-3,4-dihydroiso-chinoliniumtrifluoroacetat (**129**)

Orangenes Öl.

Ausbeute: 32.0 mg (71.3 μmol , 83%).

$[\alpha]_D^{21} = -13.4^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2940$ (w), 1738 (w), 1608 (m), 1581 (m), 1464 (m), 1436 (w), 1391 (m), 1364 (m), 1307 (m), 1268 (s), 1200 (s), 1165 (s), 1132 (s), 838 (w), 794 (m), 758 (w), 706 (m) cm^{-1} .



^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.05-1.10 (m, 13H, CH₃), 1.20-1.23 (m, 6H, CH₃), 2.43 (s, 6H, CH₃), 3.08-3.22 (m, 3H, CH), 3.42 (dd, J = 4.5, 12.7 Hz, 1H, CH₂), 3.50 (dd, J = 4.5, 12.0 Hz, 1.5H, CH₂), 3.83-3.86 (m, 2H, CH₂), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 3.99-4.05 (s, 20H, OCH₃), 4.38 (m, 2H, CH), 6.76 (d, 4J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.79 (s, 2.2H, Ar-H), 6.97 (s, 1.4H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, Ar-H), 7.05-7.13 (m, 4.8H, Ar-H), 7.54-7.59 (m, 2.4H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 16.27, 16.55, 19.36, 19.80, 19.83, 19.88, 20.16, 20.42 (CH₃), 36.93, 37.01 (CH), 37.44, 37.53 (CH₂), 56.50, 56.98, 57.00, 57.02, 57.04, 57.17 (OCH₃), 61.02, 61.05 (CH), 99.06, 108.48, 108.50, 108.54, 108.7, 108.8, 111.78, 111.84, 114.4, 114.8, 114.9, 117.6, 118.0, 118.1, 128.2, 128.6, 130.9, 131.3, 133.3, 133.5, 134.5, 134.8, 145.0, 145.2, 159.9, 160.0, 160.3, 160.4, 165.0, 170.46, 170.47, 188.5, 188.6 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 448 (11) [M]⁺⁺, 447 (35), 433 (31), 432 (100) [M-CH₄]⁺, 417 (23), 405 (13), 404 (45), 402 (12), 227 (11), 167 (19), 149 (41), 83 (11), 71 (20), 69 (48), 57 (32), 51 (24), 45 (53).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₈H₃₄NO₄ 448.24824; gem. 448.24805.

(S)-*N*-(4',5'-Dimethoxy-8'-naphthyl)-6,8-dimethoxy-1-iso-propyl-3-dimethyl-3,4-dihydroiso-chinoliniumtrifluoroacetat (**127**)

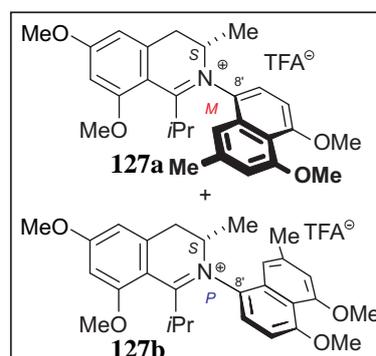
Gelbes Öl.

Ausbeute: 34.3 mg (76.5 μmol , 89%).

$[\alpha]_D^{21} = -18.8^\circ$ ($c = 0.3$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2928 (s), 2856 (m), 1736 (m), 1674 (s), 1604 (s), 1457 (m), 1378 (m), 1274 (m), 1200 (s), 1173 (s), 1132 (s), 830 (w), 799 (w), 719 (w) cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (t, 3J = 5.0 Hz, 6H, CH₃), 1.20 (t, 3J = 7.0 Hz, 8H, CH₃), 1.26 (d, 3J = 7.1 Hz, 4.5H, CH₃), 1.30 (d, 3J = 6.8 Hz, 6H, CH₃), 2.48 (m, 3H, CH₃), 2.52 (s, 4.5H, CH₃), 3.06-3.26 (m, 5H, CH und CH₂), 3.42 (dd, J = 4.3, 12.9 Hz, 1.5H, CH₂),



3.81 (dd, $J = 5.9, 11.0$ Hz, 1.5H, CH₂), 3.97 (s, 7.7H, OCH₃), 4.01 (s, 7.5H, OCH₃), 4.03 (s, 6.7H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (s, 4.2H, OCH₃), 4.17 (m, 1.5H, CH), 4.41 (m, 1H, CH), 6.74 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 2.5H, Ar-H), 6.78 (s, 2.5H, Ar-H), 6.94-7.04 (m, 7.7H, Ar-H), 7.50 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1.5H, Ar-H), 7.55 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.87, 20.09, 20.60, 22.32$ (CH₃), 35.48, 37.46 (CH₂), 54.93, 56.60, 56.97, 57.03, 57.14 (OCH₃), 60.92, 65.39 (CH), 99.07, 104.3, 105.2, 109.7, 111.3, 113.1, 118.1, 127.2, 128.1, 128.4, 129.5, 130.2, 132.1, 141.8, 142.6, 142.9, 143.0, 160.1, 161.3, 164.9, 170.5 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 448 (10) [M]⁺, 447 (21), 432 (37) [M-CH₄]⁺, 420 (48), 202 (62), 149 (78), 98 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₈H₃₄NO₄⁺ 448.24824; gem. 448.24833.

(S)-*N*-(4',5'-Dimethoxy-8'-naphthyl)-6,8-dimethoxy-1-ethyl-3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolinium-trifluoroacetat (**128**)

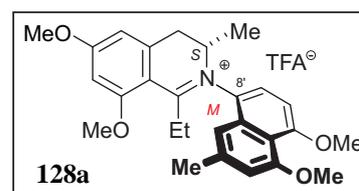
Gelbes Öl.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 434 (18) [M]⁺, 433 (11), 421 (25), 420 (57), 419 (89), 418 (72), 407 (11), 406 (37), 405 (82), 404 (100), 403 (16), 402 (11), 390 (15), 389 (16), 388 (18), 374 (14), 373 (10), 230 (13), 229 (44), 216 (13), 215 (31), 202 (16), 149 (34), 128 (11), 83 (13), 71 (16), 69 (16), 57 (25).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₇H₃₂NO₄⁺ 434.23258; gem. 434.23200.

(M)-Atrop-Diastereomer (**128a**)

Ausbeute: 37.9 mg (71.3 μ mol, 85%).



$[\alpha]_D^{21} = -2.5$ ($c = 0.3$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925$ (w), 1610 (s), 1581 (s), 1460 (m), 1362 (w), 1310 (s), 1281 (s), 1202 (w), 1167 (m), 1117 (m), 1089 (m), 972 (m) cm^{-1} .

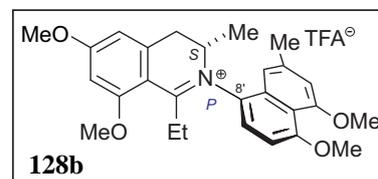
^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.08$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 1.32 (d, $^3J = 6.7$ Hz, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 2.86 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH_2), 3.02 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.14 (dd, $J = 3.4$, 13.6 Hz, 1H, CH_2), 3.77 (dd, $J = 5.4$, 11.0 Hz, 1H, CH_2), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (m, 1H, CH), 6.75 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (s, 1H, Ar-H), 6.97-7.03 (m, 3H, Ar-H), 7.50 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 13.54$, 15.71, 22.29 (CH_3), 30.13, 35.46 (CH_2), 56.97, 57.03, 57.15, 57.30 (OCH_3), 59.99 (CH), 99.19, 104.7, 109.7, 110.0, 111.3, 113.1, 118.0, 126.9, 130.0, 132.5, 142.3, 143.0, 159.9, 161.1, 166.0, 170.8, 182.3 (Ar-C) ppm.

(*P*)-Atrop-Diastereomer (**128b**)

Ausbeute: 38.8 mg (72.9 μmol , 87%).

$[\alpha]_D^{21} = +2.5$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925$ (w), 2850 (w), 1687 (m), 1609 (s), 1579 (s), 1540 (w), 1460 (m), 1435 (m), 1378 (m), 1362 (m), 1309 (s), 1281 (s), 1254 (w), 1199 (s), 1165 (s), 1119 (s), 1091 (s), 1057 (m), 831 (m), 799 (m), 718 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.04$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, CH_3), 1.20 (d, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.86 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.32 (q, 1H, CH_2)*, 3.18 (dd, $J = 6.3$, 10.6 Hz, 1H, CH_2), 3.62 (dd, $J = 5.5$, 11.3 Hz, 1H, CH_2), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 4.49 (m, 1H, CH), 6.75-6.78 (m, 2H, Ar-H), 6.87 (s, 1H, Ar-H), 6.96 (s, 1H, Ar-H), 7.03 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.63 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 13.13, 16.31, 22.30 (CH_3), 30.15, 36.25 (CH_2), 57.01, 57.05, 57.16, 57.36 (OCH_3), 62.16 (CH), 99.29, 105.6, 109.3, 111.0, 113.6, 126.9, 127.2, 130.0, 130.7, 133.0, 141.8, 143.8, 159.8, 159.9, 160.9, 165.9, 170.8, 182.9 (Ar-C) ppm.

* Die Kopplungskonstante konnte wegen Überlappungen mit dem Lösungsmittelsignal nicht bestimmt werden.

4 Beiträge zur Totalsynthese dimerer C,C-verknüpfter Naphthylisochinoline

4.1 Synthese des monomeren 7,1'-verknüpften Naphthylisochinolins 150

4-Methoxymethoxy-5-methoxy-2-hydroxymethylnaphthalin (144)

Zu einer Lösung des Esters **142**^[140] (1.41 g, 5.10 mmol) in abs. THF (50 mL) gab man unter Stickstoff LiAlH₄ (387 mg, 10.2 mmol) portionsweise zu. Nachdem keine Gasentwicklung mehr stattfand, versetzte man die Reaktionsmischung vorsichtig mit H₂O und 5proz. HCl. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden war, reinigte man den Rückstand durch Säulenchromatographie auf (Kieselgel, PE/EtOAc, PE/EtOAc, 2:1). Dabei erhielt man das Produkt **144** als weißen Feststoff (1.11 g, 4.45 mmol, 87%).

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 1.11 g (4.45 mmol, 87%).

Schmp.: 60°C (PE/EtOAc).

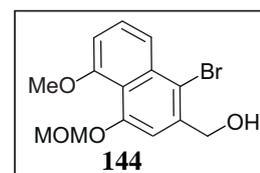
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932 (w), 1580 (m), 1465 (w), 1380 (s), 1277 (m), 1150 (m), 1090 (s), 1047 (s), 798 (w), 756 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (s, 2H, CH₂OH), 5.21 (s, 2H, CH₂O), 6.78-6.81 (m, 1H, Ar-H), 7.00 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (dd, J = 0.8, 4.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.37 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 56.23, 56.41 (OCH₃), 65.04 (CH₂), 96.77, 106.2, 112.2, 118.0, 120.0, 120.9, 126.5, 137.3, 139.1, 154.1, 156.6 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 248 (62), 218 (47), 204 (10), 158 (14), 45 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₄H₁₆NaO₄ 271.09408; gem. 271.09450.

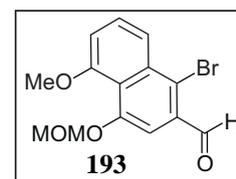


1-Brom-4-methoxymethoxy-5-methoxy-2-naphthalincarboxaldehyd (193)

Das Naphthalin **144** (812 mg, 3.27 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst und dann nacheinander NaOAc (402 mg, 4.91 mmol) und TBABr₃ (1.73 g, 3.60 mmol) zugegeben. Nachdem die Suspension für 15 min bei RT gerührt hatte, gab man eine ges. wässrige Na₂S₂O₃-Lösung zu. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend erneut in CH₂Cl₂ gelöst und mit MnO₂ (2.27 g, 26.2 mmol) versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung über Celite abgefrittet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt den Aldehyd **193** nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) als gelbes Öl in einer Ausbeute von 15% über 2 Stufen (160 mg, 0.49 mmol).

Gelbes Öl.

Ausbeute: 160 mg (0.49 mmol, 15%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2852 (w), 1733 (w), 1685 (s), 1591 (s), 1460 (m), 1348 (s), 1263 (s), 1194 (w), 1152 (m), 1127 (m), 1088 (m), 1053 (s), 1013 (m), 952 (m), 802 (w), 750 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 5.30 (s, 2H, CH₂O), 7.06 (dd, J = 0.6, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, Ar-H), 7.54 (dt, J = 0.7, 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 8.13 (dd, J = 0.9, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 10.58 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.65, 56.70 (OCH₃), 96.23, 108.9, 110.2, 120.8, 122.2, 123.5, 128.5, 131.8, 135.4, 154.3, 157.3 (Ar-C), 192.6 (COH) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 326 (24) / 324 (24) [M]⁺, 296 (14) / 294 (14) [M-OCH₂]⁺, 280 (11), 167 (12), 149 (35), 45 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₄H₁₃BrNaO₄ 346.98894; gem. 346.98923.

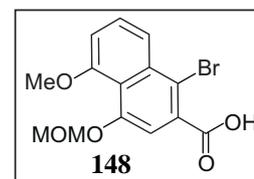
1-Brom-4-methoxymethoxy-5-methoxy-2-naphthalincarbonsäure (148)

Man löste das Aldehyd **193** (24.0 mg, 74.0 μmol) in Dioxan (5 mL) und versetzte es mit einer Reagenzlösung bestehend aus NaOAc (23.0 mg, 179 mmol), NaClO₂ (19.0 mg, 214 mmol), Resorcin (11.0 mg, 103 mmol), Eisessig (13.0 μl , 229 mmol) in H₂O (5 mL). Nachdem für 24 h bei RT gerührt worden war, entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, brachte den Rückstand auf pH 3-4 und extrahierte erschöpfend mit CH₂Cl₂. Dann wusch man die organische Phase mit H₂O, trocknete über MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Der Rückstand wurde chromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 10:1). Dabei erhielt man **148** (18.0 mg, 52.8 μmol) als orangenen Feststoff in einer Ausbeute von 71%.

Orangener Feststoff.

Ausbeute: 18.0 mg (52.8 μmol , 71%).

Schmp: bei ca. 100°C Zersetzung.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2924 (m), 2852 (w), 1716 (m), 1595 (m), 1562 (w), 1463 (m), 1349 (s), 1262 (s), 1153 (m), 1092 (s), 1051 (m), 955 (w), 748 (w) cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 5.25 (s, 2H, CH₂O), 7.05 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, Ar-H), 7.52 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.96 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 56.98, 57.17 (OCH₃), 97.73, 106.9, 109.0, 110.5, 112.6, 120.7, 121.6, 122.4, 129.2, 129.5, 135.9, 136.5, 155.3, 155.8, 157.7, 158.5 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 342 (69) / 340 (70) [M]⁺, 298 (69) / 296 (71) [M-CO₂]⁺, 281 (33), 253 (25), 167 (32), 149 (98), 75 (34), 45 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₄H₁₃BrNaO₅ 362.98386; gem. 362.98153.

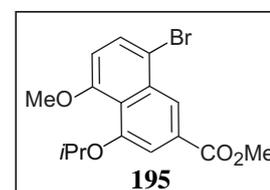
8-Brom-4-iso-propoxy-5-methoxy-2-naphthalincarbonsäuremethylester (195)

Man gab zu einer Lösung des Esters **194**^[140] (2.20 g, 7.07 mmol) in abs. Aceton (200 mL) im Stickstoffstrom Iodpropan (848 μ l, 8.48 mmol) und Cs₂CO₃ (4.60 g, 14.1 mmol). Nachdem für 30 h bei RT gerührt worden war, gab man H₂O zu, entfernte das Solvens und extrahierte die wässrige Phase erschöpfend mit CH₂Cl₂. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel in *vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (PE/Et₂O, 3:1) ergab das gewünschte Produkt **195** als bräunlichen Feststoff (1.65 g, 4.68 mmol, 66%).

Bräunlicher Feststoff.

Ausbeute: 1.65 g (4.68 mmol, 66%).

Schmp: 75°C (PE/Et₂O).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2977 (w), 1717 (s), 1590 (m), 1574 (m), 1504 (w), 1440 (m), 1407 (m), 1367 (s), 1331 (w), 1278 (s), 1249 (s), 1228 (s), 1204 (m), 1116 (s), 1099 (s), 1008 (m), 931 (m), 809 (w), 765 (s), 736 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (d, ³J = 6.0 Hz, 6H, CH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.66 (m, 1H, CH), 6.74 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (s, 1H, Ar-H), 7.66 (dd, J = 0.8, 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (s, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 21.98 (CH₃), 52.38 (CH), 56.54 (OCH₃), 72.92 (COCH₃), 108.9, 110.9, 114.9, 122.6, 122.9, 128.9, 130.9, 134.4, 155.8, 157.2 (Ar-C), 166.9 (C=O) ppm.

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 354 (47), 352 (46), 326 (17), 324 (18), 313 (14), 312 (96), 311 (16), 310 (100), 297 (36), 295 (37), 239 (14), 237 (14), 149 (15).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₆H₁₇BrNaO₄ 375.02024; gem. 375.01958.

8-Brom-4-iso-propoxy-5-methoxy-2-hydroxymethylnaphthalin (196)

Zu einer Lösung des Esters **195** (1.63 g, 4.62 mmol) in abs. THF (40 mL) gab man bei 0°C im Stickstoffstrom portionsweise LiAlH₄ (350 mg, 9.23 mmol) dazu. Nachdem 30 min bei RT gerührt worden war, versetzte man das Reaktionsgemisch vorsichtig mit H₂O und extrahierte erschöpfend mit EtOAc. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie erhielt man den sekundären Alkohol **196** als gelblichen Feststoff (1.14 g, 3.51 mmol, 76%).

Gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 1.14 g (3.51 mmol, 76%).

Schmp.: 98°C (PE/Et₂O).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2976 (w), 1594 (m), 1574 (m), 1451 (w), 1370 (s), 1314 (w), 1267 (s), 1086 (s), 989 (w), 917 (w), 840 (w), 806 (w), 737 (s), 702 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, ³J = 6.0 Hz, 6H, CH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.54-4.60 (m, 1H, CH), 4.80 (s, 2H, CH₂OH), 6.65 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.75 (t, ⁴J = 0.7 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

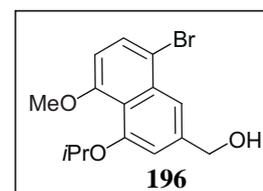
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.05 (CH₃), 56.42 (OCH₃), 65.38 (CH₂), 73.16 (CH), 106.9, 111.8, 113.7, 118.1, 119.9, 130.5, 134.9, 140.5, 155.7, 157.1 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 326 (4), 324 (4), 284 (11), 282 (12), 279 (13), 167 (36), 150 (11), 149 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₅H₁₇BrNaO₃ 347.02533; gem. 347.02536.

4-Iso-propoxy-5-methoxy-2-hydroxymethylnaphthalin (145)

Man gab Et₃SiH (1.23 mL, 7.58 mmol) tropfenweise unter Stickstoff zu einer Suspension bestehend aus dem Naphthalin **196** (1.34 g, 3.79 mmol) und Pd/C (100 mg) in abs. CH₂Cl₂ (80 mL). Nachdem keine Gasentwicklung mehr beobachtet wurde, frittete man vorsichtig über Celite ab und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt

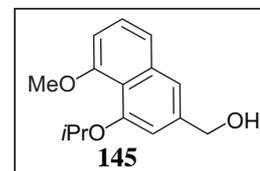


wurde aus PE/CH₂Cl₂ umkristallisiert, woraus das Produkt **145** als weißer Feststoff resultierte (827 mg, 3.34 mmol, 88%).

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 827 mg (3.34 mmol, 88%).

Schmp.: 69°C (PE/CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2975 (w), 2931 (w), 1604 (w), 1577 (s), 1463 (m), 1378 (s), 1275 (s), 1240 (w), 1092 (s), 1070 (s), 1042 (m), 961 (m), 913 (m), 844 (m), 753 (s), 734 (s) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, ³J = 6.0 Hz, 6H, CH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 4.56 (m, 1H, CH), 4.76 (s, 2H, OCH₂), 6.79 (dd, J = 2.0, 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (m, 3H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.10 (CH₃), 56.36 (OCH₃), 65.36 (CH₂), 72.97 (CH), 106.6, 111.4, 118.86, 118.88, 120.9, 126.5, 137.5, 138.9, 155.4, 157.1 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 247 (17), 246 (100), 205 (12), 204 (71), 203 (12), 189 (13), 175 (11), 161 (10), 133 (15), 131 (17), 128 (17), 115 (49), 105 (10), 43 (32), 41 (15).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₅H₁₈NaO₃ 269.11482; gem. 269.11479.

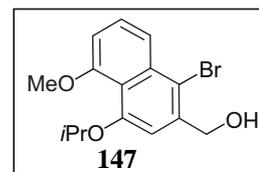
1-Brom-4-iso-propoxy-5-methoxy-2-hydroxymethylnaphthalin (147)

Zu einer Lösung des Alkohols **145** (522 mg, 2.12 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) gab man nacheinander NaOAc (261 mg, 3.18 mmol) und TBABr₃ (1.12 g, 2.33 mmol) hinzu. Nachdem 30 min bei RT gerührt worden war, wusch man die organische Phase mit einer gesättigten Na₂S₂O₃-Lösung und trocknete über MgSO₄. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/Et₂O, 1:2) aufgereinigt. Daraus resultierte die Titelverbindung als weißer Feststoff in 75proz. Ausbeute (517 mg, 1.59 mmol).

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 517 mg (1.59 mmol, 75%).

Schmp.: 115°C (PE/Et₂O).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2975 (w), 2932 (w), 1592 (s), 1461 (m), 1366 (s), 1326 (s), 1262 (s), 1200 (w), 1100 (s), 1077 (s), 750 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, ³J = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.59 (m, 1H, CH), 4.90 (s, 2H, CH₂), 6.86 (dd, J = 0.8, 7.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, Ar-H), 7.43 (dt, J = 0.9, 7.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.07 (CH₃), 56.51 (OCH₃), 65.90 (CH₂), 73.15 (CH), 107.1, 112.0, 113.5, 119.8, 119.9, 127.7, 135.4, 138.4, 155.1, 157.4 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 326 (45), 324 (36), 285 (13), 284 (99), 283 (16), 282 (100), 269 (14), 267 (20), 203 (11), 175 (14), 174 (19), 160 (23).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₅H₁₇BrNaO₃ 347.02533; gem. 347.02179.

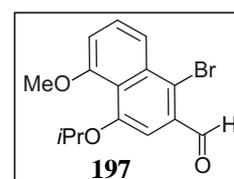
1-Brom-4-iso-propoxy-5-methoxy-2-naphthalincarboxaldehyd (197)

Eine Lösung des Bromnaphthalins **147** (358 mg, 1.10 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) wurde mit MnO₂ (766 mg, 8.82 mmol) versetzt. Nach 45 min rühren wurde über Celite abgefrittet und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der ausgefallene Feststoff **197** wurde ohne weitere Reinigung direkt umgesetzt (340 mg, 1.05 mmol, 96%).

Gelber Feststoff.

Ausbeute: 340 mg (1.05 mmol, 96%).

Schmp.: 73°C (CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932 (w), 2831 (w), 1739 (w), 1591 (s), 1570 (m), 1460 (m), 1362 (s), 1332 (s), 1262 (s), 1208 (m), 1190 (m), 1109 (s), 1070 (s), 1055 (s), 998 (s), 918 (m), 800 (m), 751 (s) cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (d, 3J = 6.0 Hz, 3H, CH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (m, 1H, CH), 6.96 (dd, J = 0.7, 7.2, 1H, Ar-H), 7.23 (d, 4J = 0.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (dt, J = 0.7, 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 8.03 (dd, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 10.54 (s, 1H, CHO) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.78 (CH_3), 51.65, 56.58 (OCH_3), 72.08 (CH), 106.6, 110.5, 120.5, 121.6, 122.7, 128.2, 131.5, 135.2, 155.3, 157.5 (Ar-C), 192.7 (CHO) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 325 (16), 324 (99), 323 (17), 322 (100), 283 (18), 282 (71), 281 (35), 280 (72), 279 (22), 267 (14), 267 (97), 266 (13), 265 (97), 239 (13), 237 (15), 158 (14), 115 (12), 114 (11), 113 (12), 102 (13), 43 (27).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_3$ 345.009678; gem. 345.0102.

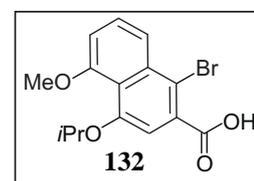
1-Brom-4-iso-propoxy-5-methoxy-2-naphthalincarbonsäure (132)

Man tropfte eine Reagenzlösung bestehend aus NaOAc (187 mg, 2.30 mmol), NaClO_2 (316 mg, 2.87 mmol), Resorcin (164 mg, 1.49 mmol) und Eisessig (170 μl , 2.97 mmol) in H_2O (25 mL) zu einer Lösung des Aldehyds **197** (320 mg, 0.99 mmol) in Dioxan (45 mL). Nach 45 min Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand auf pH 3-4 gebracht und erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und der Rückstand aufgereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1). Dabei erhielt man **132** als weißen Feststoff (228 mg, 0.57 mmol) in einer Ausbeute von 68%.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 228 mg (0.57 mmol, 68%).

Schmp.: 142 °C (MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2976 (w), 2930 (w), 1592 (s), 1560 (s), 1463 (s), 1377 (m), 1354 (s), 1317 (s), 1261 (s), 1237 (w), 1127 (m), 1100 (s), 1068 (m), 1005 (w), 917 (w), 799 (w), 750 (m), 734 (s) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.38 (d, 3J = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.60 (m, 1H, CH), 7.01 (s, 1H, Ar-H), 7.02 (d, 3J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (dt, J = 0.8, 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.94 (dd, J = 0.9, 7.7 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ = 22.27 (CH₃), 56.99 (OCH₃), 74.26 (CH), 108.9, 110.7, 112.0, 121.2, 121.6, 129.2, 136.7, 156.0, 158.7 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 340 (12), 338 (12), 298 (36), 296 (37), 281 (11), 279 (15), 218 (33), 203 (12), 174 (18), 167 (41), 150 (13), 149 (100), 113 (17), 112 (13), 84 (10), 83 (18), 71 (26), 70 (32), 69 (16).

HRMS (ESI, positiv): ber. C₁₅H₁₅BrNaO₄ 361.00459; gem. 361.00444.

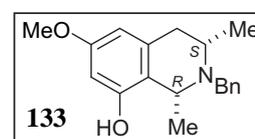
(1R,3S)-2-Benzyl-8-hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (133)

Zu einer Lösung des benzyliertenamins **138**^[80] (1.15 g, 3.69 mmol) in abs. DMF (20 mL) gab man im Stickstoffstrom NaSMe (1.03 g, 14.7 mmol) dazu und refluxierte für 24 h. Dann gab man H₂O zur Reaktionsmischung, extrahierte die wässrige Phase mit EtOAc und trocknete die organische Phase über MgSO₄. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 10:1). Man erhielt das gewünschte Produkt **133** (715 mg, 2.40 mmol) in einer Ausbeute von 65%.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 715 mg (2.40 mmol, 65%).

$[\alpha]_D^{21} = +3.5^\circ$ ($c = 0.4$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2961 (w), 2930 (w), 1613 (m), 1594 (m), 1509 (w), 1495 (w), 1452 (m), 1434 (m), 1311 (m), 1265 (m), 1194 (m), 1146 (s), 1066 (m), 1029 (m), 830 (m), 735 (s), 699 (s) cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.24 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (d, 3J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.63 (dd, J = 7.3, 8.3 Hz, 1H, CH₂), 2.74 (dd, J = 4.6, 11.0 Hz, 1H, CH₂), 2.90 (m, 1H, CH), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (d, 2J = 14.6 Hz, 1H, CH₂), 3.90 (d, 2J = 14.4 Hz, 1H, CH₂),

6.21 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.27 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.21-7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.41-7.43 (m, 2H, Ar-H) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 297 (1), 296 (6), 283 (18), 282 (100), 149 (9), 91 (36).

Die Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[80]

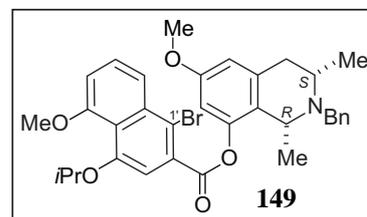
(1R,3S)-8-(1'-Brom-4'-iso-propoxy-5'-methoxy-naphthalin-2'-carbonsäure)-2-benzyl-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl-ester (149)

Im Stickstoffstrom löste man das Amin **133** (184 mg, 0.62 mmol), **132** (209 mg, 0.62 mmol), DCC (140 mg, 0.68 mmol) und DMAP (82.9 mg, 0.68 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (30 mL). Man rührte für 24 h bei RT und entfernte dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH/CH₂Cl₂, 1:10) erhielt man **149** als gelbes Öl (229 mg, 0.37 mmol) in 60proz. Ausbeute.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 229 mg (0.37 mmol, 60%).

$[\alpha]_D^{21} = -6.7^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2928$ (w), 1753 (w), 1707 (w), 1591 (m), 1494 (w), 1461 (m), 1360 (m), 1325 (w), 1264 (m), 1223 (m), 1141 (s), 751 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.21$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.34 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 6H, CH₃), 1.39 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3H, CH₃), 2.68 (dd, $J = 5.2, 9.6$ Hz, 1H, CH₂), 2.77-2.86 (m, 2H), 3.60 (d, $^2J = 14.3$ Hz, 1H, CH₂), 3.80 (d, $^2J = 13.0$ Hz, 1H, CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.99-4.05 (m, 1H, CH), 4.42 (m, 1H, CH), 6.66 (s, 1H, Ar-H), 6.70 (s, 1H, Ar-H), 6.98 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (s, 1H, Ar-H), 7.11-7.18 (m, 3H, Ar-H), 7.34 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.52 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (dd, $J = 0.8, 7.9$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 21.78, 21.97$ (CH₃), 49.46, 55.52 (CH₂), 56.50, 56.68, 59.69 (OCH₃), 72.91, 73.07 (CH), 108.1, 109.1, 110.5, 111.7, 113.7, 120.0, 120.1, 121.4,

128.3, 128.4, 128.6, 129.0, 129.7, 132.0, 134.4, 135.0, 135.6, 137.2, 148.1, 155.1, 155.7, 157.4, 157.5, 165.5 (Ar-C), 192.3 (C=O) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 605 (20), 604 (52), 603 (21), 602 (52), 324 (15), 323 (91), 322 (14), 321 (100), 282 (41), 281 (28), 280 (94), 279 (32), 278 (11), 253 (21), 251 (22), 172 (22), 91 (54).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{34}H_{37}BrNO_5$ 618.18496; gem. 620.18327.

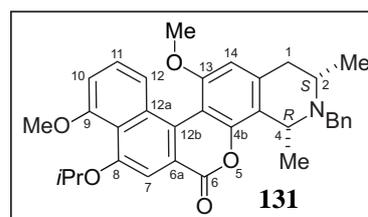
N-benzyl-(2*S*,4*R*)-(8-*iso*-propoxy-9-methoxy-naphthyl)-13-methoxy-2,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1*H*-benzo[5,6]isochromeno[4,3-*h*]isochinolin-6(2*H*)-on (**131**)

Eine Suspension aus dem Ester **149** (120 mg, 0.19 mmol) und NaOAc (79.6 mg, 0.97 mmol) in abs. DMF (10 mL) wurde für 30 min durch ein Ultraschallbad entgast. Dann gab man $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30.1 mg, 38.8 μ mol) dazu und erhitze für 1 h unter Rückfluss. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Celite abgefrittet und das Lösungsmittel in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, CH_2Cl_2/Et_2O , 99:1 - 10:1). Man erhielt das Produkt **131** als gelbes Öl (39.6 mg, 0.77 mmol, 38%).

Gelbes Öl.

Ausbeute: 39.6 mg (0.77 mmol, 38%).

$[\alpha]_D^{21} = -2.5^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930$ (w), 1727 (m), 1590 (s), 1379 (m), 1265 (s), 1108 (s), 737 (s) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.40$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 6H, CH_3), 1.46 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 6H, CH_3), 2.74 (m, 1H, CH_2), 2.90-3.01 (m, 2H, CH_2), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (m, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.53-4.59 (m, 1H, CH), 4.78-4.84 (m, 1H, CH), 6.65 (s, 1H, Ar-H), 6.80 (dd, $J =$ Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (d, $J =$ Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (d, $J =$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27-7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, Ar-H) ppm.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 537 (2) $[M]^+$, 524 (11), 523 (37), 522 (100) $[M-CH_3]^+$, 520 (17), 387 (10), 91 (39).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{35}H_{40}NO_6$ 570.28501 $[M+OCH_3]$; gem. 570.28487.

Da sich das Produkt sehr leicht zersetzte, konnte kein ^{13}C NMR-Spektrum gemessen werden.

(1R,3S)-7-(2'-Hydroxymethyl-4'-iso-propoxy-5'-methoxy-1'-naphthyl)-2-benzyl-6-methoxy-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (150)

Das Lacton **131** (30.0 mg, 55.8 μ mol) wurde in abs. THF (10 mL) im Stickstoffstrom vorgelegt und $LiAlH_4$ (5.30 mg, 139 μ mol) zugegeben. Nach 90 min Rühren bei RT gab man vorsichtig H_2O zur Reaktionsmischung, extrahierte die organische Phase erschöpfend mit CH_2Cl_2 und trocknete über $MgSO_4$. Nachdem das Lösungsmittel entfernt worden war, reinigte man das Rohprodukt säulenchromatographisch auf (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 10:1). Man erhielt das Produkt **150** in einer 64:36-Mischung der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere und einer Ausbeute von 69% (20.8 mg, 38.8 μ mol).

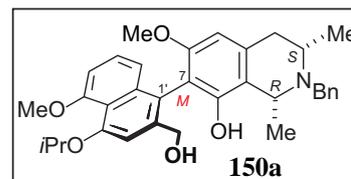
Gelbes Öl.

Ausbeute: 20.8 mg (38.8 μ mol, 69%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926 (w), 1583 (s), 1463 (m), 1380 (s), 1328 (m), 1260 (s), 1196 (w), 1124 (s), 1093 (s), 1075 (s), 736 (m), 699 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 527 (37) $[M-CH_3]^+$, 526 (100) $[M-CH_4]^+$, 509 (19), 508 (50), 242 (12), 167 (22), 149 (58), 91 (24).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{34}H_{40}NO_5$ 542.29010; gem. 542.29000.

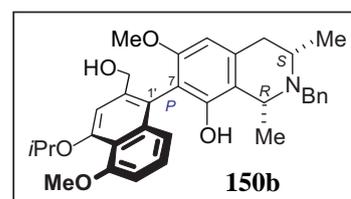
(M)-Atrop-Diastereomer (**150a**)

$[\alpha]_D^{21} = +11.8^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).

^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.35$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.39 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.45 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 6H, CH₃), 2.86 (dd, $J = 8.6, 12.5$ Hz, 1H, CH₂), 3.00 (dd, $J = 4.6, 11.4$ Hz, 1H, CH₂), 3.23 (m, 1H, CH), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 1H, CH₂), 4.18 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, CH₂), 4.39 (s, 2H, CH₂), 4.54 (m, 1H, CH), 4.68 (m, 1H, CH), 6.50 (s, 1H, Ar-H), 6.88 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.35-7.52 (m, 5H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 21.35, 22.18, 22.67, 22.69$ (CH₃), 36.54 (CH₂), 56.49, 57.21 (OCH₃), 60.21, 62.40, 63.27 (CH), 73.66, 74.27 (CH₂), 103.8, 108.1, 112.7, 113.6, 119.9, 120.4, 122.2, 127.5, 129.3, 129.8, 131.2, 131.4, 138.6, 141.0, 152.8, 156.4, 158.7 (Ar-C) ppm.

CD (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 211 (-11.3), 233 (+15.7) \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

(P)-Atrop-Diastereomer (**150b**)

$[\alpha]_D^{21} = -5.2^\circ$ ($c = 0.02$, MeOH).

^1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.39$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.45 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 9H, CH₃), 2.88 (dd, $J = 7.2, 8.7$ Hz, 1H, CH₂), 3.00 (dd, $J = 4.6, 11.4$ Hz, 1H, CH₂), 3.21 (m, 1H, CH), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (d, $^2J = 13.9$ Hz, 1H, CH₂), 4.20 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 1H, CH₂), 4.39 (s, 2H, CH₂), 4.53 (m, 1H, CH), 4.67-4.73 (m, 1H, CH), 6.52 (s, 1H, Ar-H), 6.89 (dd, $J = 3.4, 5.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.31-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.47 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 21.41, 22.17, 22.67, 22.68$ (CH₃), 36.85 (CH₂), 56.24, 57.20 (OCH₃), 60.23, 62.42, 63.37 (CH), 73.69, 74.29 (CH₂), 103.8, 108.1, 112.7, 113.6,

118.3, 119.8, 120.5, 122.2, 127.6, 129.8, 131.2, 138.5, 141.1, 152.9, 156.5, 158.5, 158.7 (Ar-C) ppm.

CD (MeOH): $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 209 (+30.4), 215 (+5.82), 216 (+9.65), 234 (-24.7) \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

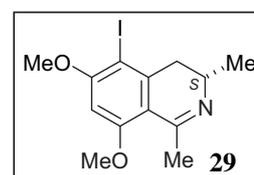
4.2 Beiträge zur Synthese eines 3,3'-verknüpften neuartigen Dimers

(3*S*)-5-Iodo-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline

Zu einer Lösung des Naphthalins **136**^[80] (2.00 g, 9.16 mmol) in EtOH (400 mL) gab man Ag₂SO₄ (5.00 g, 16.0 mmol) und tropfte anschließend eine Lösung bestehend aus Iod (2.56 g, 10.1 mmol) in EtOH (200 mL) bei 0°C zu. Nachdem man für 2 h bei 0°C und 48 h bei RT gerührt hatte, wurde Suspension über Celite abgefrittet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Man reinigte das Rohprodukte säulenchromatographisch auf (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 2:1) und erhielt dabei das Iodnaphthalin **29** (2.87 g, 8.34 mmol) als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 91%.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 2.87 g (8.34 mmol, 91%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959 (w), 2924 (w), 2851 (w), 1611 (m), 1578 (m), 1557 (m), 1454 (m), 1431 (m), 1398 (w), 1349 (w), 1322 (s), 1289 (m), 1258 (m), 1213 (s), 1128 (m), 1086 (m), 963 (w), 809 (w), 733 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (d, ³J = 6.7 Hz, 6H, CH₃), 2.21 (dd, J = 3.2, 12.9 Hz, 1H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.89 (dd, J = 4.5, 11.7 Hz, 1H, CH₂), 3.23 (m, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.36 (s, 1H, Ar-H) ppm.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₃H₁₇INO₂ 346.02985; gem. 346.02985.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[54]

5-Methoxy-4-methoxymethoxy-3-methyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-naphthalin (**160**)

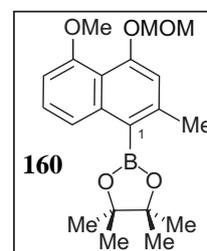
Zu einer Lösung des Bromnaphthalins **99** (300 mg, 0.97 mmol) in abs. DMF (30 mL) gab man KOAc (587 mg, 5.98 mmol), Pinacoldiboran (368 mg, 1.45 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 96.5 μ mol) und entgaste für 20 min im Ultraschallbad. Nachdem für 1 d unter Rückfluss zum Sieden erhitzt worden war, frittet man das Reaktionsgemisch über Celite ab und entfernte

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, PE/Et₂O, 4:1), wodurch man das gewünschte Produkt **160** als gelblichen Feststoff in einer 72proz. Ausbeute erhielt (249 mg, 0.69 mmol).

Gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 249 mg (0.69 mmol, 72%).

Schmp.: 75 °C (PE/Et₂O).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2976 (w), 2930 (w), 2829 (w), 1588 (s), 1464 (m), 1441 (m), 1372 (m), 1308 (s), 1273 (m), 1257 (s), 1211 (m), 1143 (s), 1122 (s), 1103 (m), 1049 (s), 1030 (s), 963 (s), 858 (s), 808 (w), 751 (s), 737 (s), 702 (m), 670 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 12H, CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 5.24 (s, 2H, OCH₂), 6.76 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (s, 1H, Ar-H), 7.31 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (dd, J = 0.9, 7.6 Hz) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.54, 25.01 (CH₃), 56.26, 56.35 (OCH₃), 83.78 (CH), 96.53, 105.4, 115.5, 116.7, 120.6, 126.3, 140.8, 142.4, 154.9, 156.9 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 358 (15), 279 (13), 167 (37), 150 (11), 149 (100), 71 (14), 70 (11), 57 (16).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₀H₂₇BNaO₅ 381.18438; gem. 381.18414.

4'-O-Demethylancistroalain A (156b) und 4'-O-Demethylancistrotanjanin B (156a)

Im Stickstoffstrom löste man das Amin **29** (238 mg, 0.69 mmol) und den Boronsäureester **157**^[55] (260 mg, 0.83 mmol) in abs. Toluol (40 mL) und gab eine gesättigte NaHCO₃-Lösung (20 mL) hinzu. Nachdem für 20 min durch ein Ultraschallbad entgast worden war, gab man Pd(PPh₃)₄ (83.0 mg, 69.1 μ mol) dazu und erhitzte das Reaktionsgemisch für 3 d auf 100°C. Man trennte die Phasen, extrahierte die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc und trocknete über MgSO₄. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 20:1-10:1).

Dabei wurde zuerst das (*P*)-Atrop-Diastereomer **156b** (83.6 mg, 207 μmol , 30%) und anschließend das (*M*)-Isomer **156a** (55.8 mg, 138 μmol , 20%) eluiert.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 406 (23) $[\text{M}]^+$, 405 (70), 404 (23), 391 (21) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 390 (44), 279 (14), 167 (38), 150 (13), 149 (100), 113 (11), 71 (18), 70 (15), 56 (22), 42 (12).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ 406.20128; gem. 406.20126.

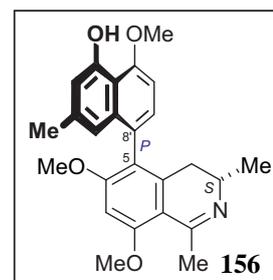
4'-*O*-Demethylancistroealain A (**156b**)

Gelber Feststoff.

Ausbeute: 83.6 mg (207 μmol , 30%).

Schmp.: 132 $^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2).

$[\alpha]_D^{21} = -12.9^{\circ}$ ($c = 0.3$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2924$ (w), 2852 (w), 1687 (w), 1632 (m), 1579 (s), 1434 (w), 1389 (m), 1335 (m), 1292 (s), 1272 (m), 1225 (s), 1199 (m), 1162 (m), 1129 (m), 1086 (s), 821 (w), 719 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.35 (dd, $J = 7.3, 9.5$ Hz, 1H, CH_2), 2.44 (dd, $J = 5.6, 11.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.95 (s, 3H, CH_3), 3.75 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (s, 6H, OCH_3), 6.41 (s, 1H, Ar-H), 6.53 (s, 1H, Ar-H), 6.73 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.76 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.62, 21.87, 24.29$ (CH_3), 31.92 (CH_2), 47.81 (CH), 56.10, 56.19, 56.27 (OCH_3), 93.97, 102.8, 108.1, 112.9, 113.4, 115.0, 122.2, 124.7, 127.9, 135.1, 138.8, 139.9, 154.8, 156.4, 163.9, 166.2, 173.7 (Ar-C) ppm.

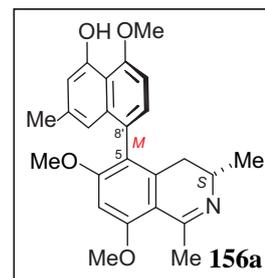
CD (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 212 (+14.7), 231 (-9.19), 241 (+7.40), 303 (-3.59) \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

4'-O-Demethylancistrotanzanin B (156a)

Braunes Öl.

Ausbeute: 55.8 mg (138 μmol , 20%).

$[\alpha]_D^{21} = +3.4^\circ$ ($c = 0.3$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2922$ (w), 2849 (w), 1688 (m), 1634 (m), 1581 (s), 1433 (w), 1389 (m), 1334 (w), 1293 (m), 1275 (m), 1219 (m), 1198 (s), 1163 (m), 1127 (m), 1087 (s), 823 (w), 718 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.20 (dd, $J = 8.2, 8.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.58 (dd, $J = 5.8, 11.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.86 (s, 3H, CH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (m, 1H, CH), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 6.39 (s, 1H, Ar-H), 6.53 (s, 1H, Ar-H), 6.70 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.07, 21.69, 24.21$ (CH_3), 31.31 (CH_2), 47.16 (CH), 56.05, 56.07, 56.19 (OCH_3), 93.99, 102.8, 107.8, 112.7, 113.4, 115.0, 122.1, 124.6, 127.8, 135.2, 138.6, 139.9, 154.8, 156.2, 163.8, 166.1, 173.3 (Ar-C) ppm.

CD (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 214$ (-7.80), 230 (+6.04), 242 (-6.16) $\text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.

Tabelle E11. NOESY-Korrelationen von **156a** und **156b**.

Pos.	156a	156b
3	4, CH ₃ -3	4, CH ₃ -3, 1'
4	3, CH ₃ -3, 1', 7'	3, CH ₃ -3, 1', 7'
7	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8	OCH ₃ -6, OCH ₃ -8
1'	4, CH ₃ -2'	3, 4, CH ₃ -2'
3'	CH ₃ -2'	CH ₃ -2'
6'	7', OCH ₃ -5'	7', OCH ₃ -5'
7'	4, 6'	4, 6'
CH ₃ -1	OCH ₃ -8	OCH ₃ -8
CH ₃ -3	3, 4	3, 4
CH ₃ -2'	1', 3'	1', 3'
OCH ₃ -6	7	7
OCH ₃ -8	7, CH ₃ -1	7, CH ₃ -1
OCH ₃ -5'	6'	6'

Tabelle E12. NMR-Korrelationen von Cyclodysidin A (**162**).

Amino- säure	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] / <i>J</i> [Hz]	COSY	HMBC	ROESY
Asn1					
CO	173.7				
α	52.4	4.65, dd (6.4, 7.5)	β	CO, β , γ , Tyr-CO	Tyr- β
β	37.1	2.76/2.72, m	α	CO, α , γ	
γ	174.9				
Asn2					
CO	174.3				
α	52.3	4.51, dd (5.7, 7.9)	β	CO, β , γ , Gln-CO	
β	37.4	2.52/2.44, m	α	CO, α , γ	Gln- α
γ	175.1				
Gln					
CO	174.1				
α	55.6	4.19, dd (5.8, 8.3)	β	CO, β , γ , Ser2-CO	Asn2- β
β	27.1	2.17/2.10, m	α , γ	CO, α , γ , δ	
γ	32.9	2.47, m	β	α , β , δ	
δ	176.6				
Ser1					
CO	172.9				
α	57.4	4.37, t (5.6)	β	CO, β , Asn1-CO	Asn1- β
β	62.4	3.84, m	α	CO, α	Thr- β
Ser2					
CO	173.0				
α	57.2	4.31, t (5.3)	β	CO, β , β -AFA-CO	β -AFA-2
β	62.3	3.92, m	α	CO, α	
Thr					
CO	172.4				

Amino- säure	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] / <i>J</i> [Hz]	COSY	HMBC	ROESY
<i>α</i>	60.0	4.28, d (2.6)	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , <i>γ</i> , Ser1-CO	
<i>β</i>	67.3	4.40, m	<i>α</i> , <i>γ</i>	CO, <i>α</i> , <i>γ</i>	Ser1- <i>β</i>
<i>γ</i>	20.4	1.16, d (6.5)	<i>β</i>	<i>α</i> , <i>β</i>	
Tyr					
CO	174.4				
<i>α</i>	56.9	4.46, dd (4.8, 9.2)	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , Asn2-CO, 1	
<i>β</i>	36.4	3.14/2.85, dd (4.7, 14.2)	<i>α</i>	CO, <i>α</i> , 1, 2, 6	Asn1- <i>α</i>
Bz- <i>I</i>	129.0				
Bz- <i>o</i>	131.3	7.06, d (8.5)	Bz- <i>m</i>	Bz- <i>I</i> , Bz- <i>m</i> , Bz- <i>p</i>	
Bz- <i>m</i>	116.4	6.71, d (8.4)	Bz- <i>o</i>	Bz- <i>I</i> , Bz- <i>o</i> , Bz- <i>p</i>	
Bz- <i>p</i>	157.3				
<i>β</i>-AFA					
CO	174.5				
2	42.1	2.43, m	3	CO, 3, 4	Ser2- <i>α</i>
3	48.8	4.14, m	2, 4	CO, 2, 4, Thr-CO	
4	35.7	1.5, m	3, 5-12	2, 3	
5-12	23.6, 30.1-30.4, 33.1	1.25-1.31, m	4, 13	4, 13	
13	14.4	0.88, t (7.1)	5-12	5-12	

Tabelle E13. NMR-Korrelationen von Cyclodysidin B (**163**).

Amino- säure	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] / <i>J</i> [Hz]	COSY	HMBC	ROESY
Asn1					
CO	173.9				
<i>α</i>	52.5	4.66, m	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , <i>γ</i> , Tyr-CO	Tyr- <i>β</i>
<i>β</i>	37.2	2.77/2.73, m	<i>α</i>	CO, <i>α</i> , <i>γ</i>	
<i>γ</i>	175.0				
Asn2					
CO	174.3				
<i>α</i>	52.4	4.53, m	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , <i>γ</i> , Gln-CO	
<i>β</i>	37.5	2.53/2.45, m	<i>α</i>	CO, <i>α</i> , <i>γ</i>	Gln- <i>α</i>
<i>γ</i>	175.2				
Gln					
CO	174.2				
<i>α</i>	55.9	4.21, m	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , <i>γ</i> , Ser2-CO	Asn2- <i>β</i>
<i>β</i>	27.2	2.16/2.10, m	<i>α</i> , <i>γ</i>	CO, <i>α</i> , <i>γ</i> , <i>δ</i>	
<i>γ</i>	33.2	2.46, m	<i>β</i>	<i>α</i> , <i>β</i> , <i>δ</i>	
<i>δ</i>	176.7				
Ser1					
CO	173.0				
<i>α</i>	57.5	4.38, t (5.6)	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , Asn1-CO	Asn1- <i>β</i>
<i>β</i>	62.7	3.86, m	<i>α</i>	CO, <i>α</i>	Thr- <i>β</i>
Ser2					
CO	173.1				
<i>α</i>	57.4	4.33, t (5.4)	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , <i>β</i> -AFA-CO	<i>β</i> -AFA-2
<i>β</i>	62.6	3.93, m	<i>α</i>	CO, <i>α</i>	
Thr					
CO	172.4				
<i>α</i>	60.3	4.29, d (2.5)	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , <i>γ</i> , Ser1-CO	
<i>β</i>	67.7	4.42, m	<i>α</i> , <i>γ</i>	CO, <i>α</i> , <i>γ</i>	Ser1- <i>β</i>
<i>γ</i>	20.6	1.17, d (6.5)	<i>β</i>	<i>α</i> , <i>β</i>	

Amino- säure	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] / <i>J</i> [Hz]	COSY	HMBC	ROESY
Tyr					
CO	174.4				
<i>α</i>	57.1	4.48, dd (4.9, 9.3)	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , Asn2-CO, 1	
<i>β</i>	36.7	3.15/2.86, dd (14.3,4.8)	<i>α</i>	CO, <i>α</i> , 1, 2, 6	Asn1- <i>α</i>
Bz- <i>l</i>	129.2				
Bz- <i>o</i>	131.5	7.08, d (8.5)	Bz- <i>m</i>	Bz- <i>l</i> , Bz- <i>m</i> , Bz- <i>p</i>	
Bz- <i>m</i>	116.5	6.73, d (8.4)	Bz- <i>o</i>	Bz- <i>l</i> , Bz- <i>o</i> , Bz- <i>p</i>	
Bz- <i>p</i>	157.5				
<i>β</i>-AFA					
CO	174.5				
2	42.4	2.44, m	3	CO, 3, 4	Ser2- <i>α</i>
3	48.6	4.14, m	2, 4	CO, 2, 4, Thr-CO	
4	35.9	1.5, m	3, 5-13	2, 3	
5-13	23.9, 30.3-30.8, 33.3	1.26-1.32, m	4, 14	4, 14	
14	14.6	0.89, t (7.2)	5-13	5-13	

Tabelle E14. NMR-Korrelationen von Cyclodysidin C (**164**).

Amino- säure	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] / <i>J</i> [Hz]	COSY	HMBC	ROESY
Asn1					
CO	173.9				
α	52.5	4.67, dd (6.5, 7.6)	β	CO, β , γ , Tyr-CO	Tyr- β
β	37.3	2.77/2.73, m	α	CO, α , γ	
γ	174.8				
Asn2					
CO	174.3				
α	52.4	4.54, dd (5.8, 7.9)	β	CO, β , γ , Gln-CO	
β	37.6	2.53/2.44, m	α	CO, α , γ	Gln- α
γ	174.9				
Gln					
CO	174.2				
α	55.8	4.21, m	β	CO, β , γ , Ser2-CO	Asn2- β
β	27.0	2.16/2.10, m	α , γ	CO, α , γ , δ	
γ	32.9	2.46, m	β	α , β , δ	
δ	176.7				
Ser1					
CO	172.9				
α	57.0	4.38, m	β	CO, β , Asn1-CO	Asn1- β
β	62.7	3.85, m	α	CO, α	Thr- β
Ser2					
CO	173.0				
α	57.6	4.34, t (5.4)	β	CO, β , β -AFA-CO	β -AFA-2
β	62.6	3.93, m	α	CO, α	
Thr					
CO	172.3				
α	60.3	4.28, d (2.5)	β	CO, β , γ , Ser1-CO	

Amino- säure	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] / <i>J</i> [Hz]	COSY	HMBC	ROESY
<i>β</i>	67.7	4.40, m	<i>α, γ</i>	CO, <i>α, γ</i>	Ser1- <i>β</i>
<i>γ</i>	20.6	1.17, d (6.6)	<i>β</i>	<i>α, β</i>	
Tyr					
CO	174.5				
<i>α</i>	57.0	4.48, dd (9.4, 4.9)	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , Asn2-CO, 1	
<i>β</i>	36.7	3.14/2.85, dd (14.3, 4.8)	<i>α</i>	CO, <i>α</i> , 1, 2, 6	Asn1- <i>α</i>
Bz- <i>I</i>	129.2				
Bz- <i>o</i>	131.5	7.06, d (8.6)	Bz- <i>m</i>	Bz- <i>I</i> , Bz- <i>m</i> , Bz- <i>p</i>	
Bz- <i>m</i>	116.5	6.72, d (8.5)	Bz- <i>o</i>	Bz- <i>I</i> , Bz- <i>o</i> , Bz- <i>p</i>	
Bz- <i>p</i>	157.5				
<i>β</i>-AFA					
CO	174.6				
2	42.3	2.43, m	3	CO, 3, 4	Ser2- <i>α</i>
3	48.9	4.13, m	2, 4	CO, 2, 4, Thr-CO	
4	35.8	1.5, m	3, 5-11	2, 3	
5-14	23.9, 30.4-30.9, 33.2	1.25-1.31, m	4, 15	4, 15	
15	14.6	0.88, t (6.5)	5-14	5-14	

Tabelle E15. NMR-Korrelationen von Cyclodysidin D (**165**).

Amino- säure	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] / <i>J</i> [Hz]	COSY	HMBC	ROESY
Asn1					
CO	173.7				
α	52.4	4.65, dd (6.5, 7.5)	β	CO, β , γ , Tyr-CO	Tyr- β
β	37.2	2.77/2.71, m	α	CO, α , γ	
γ	175.0				
Asn2					
CO	174.3				
α	52.3	4.53, m	β	CO, β , γ , Gln-CO	
β	37.3	2.52/2.44, m	α	CO, α , γ	Gln- α
γ	175.2				
Gln					
CO	174.1				
α	55.9	4.21, dd (5.9, 8.4)	β	CO, β , γ , Ser2-CO	Asn2- β
β	27.4	2.18/2.10, m	α , γ	CO, α , γ , δ	
γ	32.8	2.48, m	β	α , β , δ	
δ	176.7				
Ser1					
CO	172.9				
α	57.4	4.37, m	β	CO, β , Asn1-CO	Asn1- β
β	62.5	3.84, m	α	CO, α	Thr- β
Ser2					
CO	173.1				
α	57.3	4.33, m	β	CO, β , β -AFA-CO	β -AFA-2
β	62.3	3.92, m	α	CO, α	
Thr					
CO	172.3				
α	60.1	4.28, d (2.5)	β	CO, β , γ , Ser1-CO	
β	67.4	4.40, m	α , γ	CO, α , γ	Ser1- β

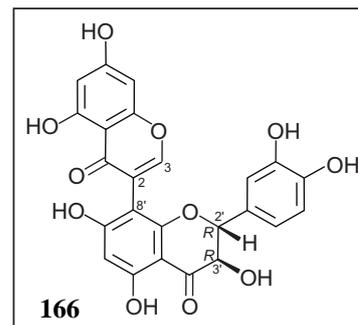
Amino- säure	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] / <i>J</i> [Hz]	COSY	HMBC	ROESY
<i>γ</i>	20.5	1.16, d (6.4)	<i>β</i>	<i>α, β</i>	
Tyr					
CO	174.5				
<i>α</i>	57.0	4.47, dd (4.9, 9.3)	<i>β</i>	CO, <i>β</i> , Asn2-CO, 1	
<i>β</i>	36.6	3.14/2.85, dd (14.3, 4.8)	<i>α</i>	CO, <i>α</i> , 1, 2, 6	Asn1- <i>α</i>
1	129.2				
2,6	131.1	7.06, d (8.5)	Bz- <i>m</i>	Bz- <i>l</i> , Bz- <i>m</i> , Bz- <i>p</i>	
3,5	116.4	6.72, d (8.4)	Bz- <i>o</i>	Bz- <i>l</i> , Bz- <i>o</i> , Bz- <i>p</i>	
4	157.5				
<i>β</i>-AFA					
CO	174.6				
2	42.2	2.43, m	3	CO, 3, 4	Ser2- <i>α</i>
3	48.6	4.14, m	2, 4	CO, 2, 4, Thr-CO	
4	35.6	1.5, m	3, 5-11	2, 3	
5-16	23.6, 30.4-30.8, 33.3	1.26-1.32, m	4, 17	4, 17	
17	14.4	0.88, t (7.2)	5-16	5-16	

Für alle weiteren physikalischen und spektroskopischen Daten dieser Verbindungen soll auf die zu den Arbeiten erschienene Publikation verwiesen werden.^[153]

5.2 *Preussianon (166)*

Preussianon (**166**) wurde im Arbeitskreis von Dr. K. Ndjoko-Ioset aus Blattmaterial von *Garcinia preussii* isoliert. Der Rohextrakt wurde dazu erst durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH) vorfraktioniert. Die reine Verbindung **166** erhielt man durch anschließende Säulenchromatographie an Sephadex LH-20 (MeOH).

CD (MeOH; $c = 0.003472$ mol/l): $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 208 (-2.2), 236 (1.8), 296 (-3.6) \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.



Alle weiteren physikalischen und spektroskopischen Daten dieser Verbindung sind in der zu den Arbeiten erschienenen Publikation zu finden.^[162]

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- [1] S. Nwaka, A. Hudson; Innovative Lead Discovery Strategies for Tropical Diseases; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 941-955.
- [2] World Health Organisation, *World Malaria Report 2009*, WHO Press, Genf, **2009**, S. 27.
- [3] D. W. MacPherson, B. D. Gushulak, W. B. Baine, S. Bala, P. O. Gubbins, P. Holtom, M. Segarra-Newnham; Population Mobility, Globalization, and Antimicrobial Drug Resistance; *Emerg. Infect. Dis.* **2009**, *15*, 1727-1732.
- [4] Bild Malaria Verbreitung von <http://garkida.wordpress.com/2009/09/01/malaria/>; Seite aufgerufen am 06.07.2012.
- [5] W. Lang; *Tropenmedizin in Klinik und Praxis* (Hrsg.: W. Lang, T. Löscher), 3.Aufl., Kapitel 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2000**, S. 10-33.
- [6] M. Regenass-Klotz, U. Regenass; *Tropenkrankheiten und Molekularbiologie – Neue Horizonte*, 1. Aufl., Birkhäuser, Basel, **2009**, S. 1-17 und 47-56.
- [7] M. Schlitzer; Malaria Chemotherapeutics Part I: History of Antimalarial Drug Development, Currently Used Therapeutics, and Drugs in Clinical Development; *ChemMedChem* **2007**, *2*, 944-986.
- [8] T. N. C. Wells, P. L. Alonso, W. E. Gutteridge; New Medicines to Improve Control and Contribute to the Eradication of Malaria; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 879-891.
- [9] R. Jambou, E. Legrand, M. Niang, N. Khim, P. Lim, B. Volney, M. T. Ekala, C. Bouchier, P. Esterre, T. Fandeur, O. Mercereau-Puijalon; Resistance of *Plasmodium falciparum* Field Isolates to *In-Vitro* Artemether and Point Mutations of the SERCA--Type PfATPase6; *Lancet* **2005**, *366*, 1960-1963.
- [10] I. Naidoo, C. Roper; Following the Path of Most Resistance: *dhps* K540E Dispersal in African *Plasmodium falciparum*; *Trends Parasitol.* **2010**, *26*, 447-456.
- [11] R. Chilengi; Clinical Development of Malaria Vaccines. Should Earlier Trials be Done in Malaria Endemic Countries?; *Human Vaccines* **2009**, *5*, 627-636.
- [12] T. Polonio, T. Efferth; Leishmaniasis: Drug Resistance and Natural Products; *Int. J. Mol. Med.* **2008**, *22*, 277-286.

- [13] R. Reithinger, J. C. Dujardin, H. Louzir, C. Pirmez, B. Alexander, S. Brooker; Cutaneous Leishmaniasis; *Lancet Infect. Dis.* **2007**, *7*, 581-596.
- [14] F. Chappuis, S. Sundar, A. Hailu, H. Ghalib, S. Rijal, R. W. Peeling, J. Alvar, M. Boelaert; Visceral Leishmaniasis: What Are the Needs for Diagnosis, Treatment and Control?; *Nat. Rev. Microbiol.* **2007**, *5*, 873-882.
- [15] G. Harms-Zwingenberger, U. Bienzle; *Tropenmedizin in Klinik und Praxis* (Hrsg.: W. Lang, T. Löscher), 3.Aufl., Kapitel 4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2000**, S. 37-49.
- [16] J. Ryczak, C. Kunick; Wirkstoffe zur Behandlung von Leishmaniosen. Antimon und mehr; *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, *38*, 538-544.
- [17] S. Gehrig, T. Efferth; Development of Drug Resistance in *Trypanosoma brucei rhodesiense* and *Trypanosoma brucei gambiense*. Treatment of Human African Trypanosomiasis with Natural Products; *Int. J. Mol. Med.* **2008**, *22*, 411-419.
- [18] C. W. Wright; Recent Development in Research on Terrestrial Plants Used for the Treatment of Malaria; *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 961-968.
- [19] J. Bero, M. Frédérick, J. Quetin-Leclercq; Antimalarial Compounds from Plants Used in Traditional Medicine; *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, *61*, 1401-1433.
- [20] K. Kaur, M. Jain, T. Kaur, R. Jain; Antimalarials from Nature; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3229-3256.
- [21] V. Kumar, A. Mahajan, K. Chibale; Synthetic Medicinal Chemistry of Selected Antimalarial Natural Products; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2236-2275.
- [22] G. Bringmann, F. Pokorny; The Naphthylisoquinoline Alkaloids, in *The Alkaloids* (Hrsg.: G. A. Cordell), *Vol. 46*, Academic Press, San Diego, **1995**, S. 127-271.
- [23] G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer; The Alkaloids of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae); *Chimia* **1998**, *52*, 18-28.
- [24] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler; Biaryls in Nature: A Multifaceted Class of Stereochemically, Biosynthetically, and Pharmacologically Intriguing Secondary Metabolites; in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore, C. Tamm), *Vol. 82*, Springer, Wien, **2001**, S. 1-249.

- [25] G. Bringmann, I. Kajahn, M. Reichert, S. E. H. Pedersen, J. H. Faber, T. Gulder, R. Brun, S. B. Christensen, A. Ponte-Sucre, H. Moll, G. Heubl, V. Mudogo; Ancistrocladinium A and B, the First *N,C*-Coupled Naphthyldihydroisoquinoline Alkaloids, from a Congolese *Ancistrocladus Species*; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9348-9356.
- [26] G. François, G. Timperman, J. Holenz, L. Aké Assi, T. Geuder, L. Maes, J. Dubois, M. Hanocq, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline Alkaloids Exhibit Strong Growth-Inhibiting Activities Against *Plasmodium falciparum* and *P. berghei* *In Vitro* - Structure-Activity Relationships of Dioncophylline C; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, *90*, 115-123.
- [27] A. Ponte-Sucre, J. H. Faber, T. Gulder, I. Kajahn, S. E. H. Pedersen, M. Schultheis, G. Bringmann, H. Moll; Activities of Naphthylisoquinoline Alkaloids and Synthetic Analogs against *Leishmania major*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 188-194.
- [28] K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, L. L. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd; Novel Alkaloids From the Tropical Plant *Ancistrocladus abbreviatus* Inhibit Cell Killing by HIV-1 and HIV-2; *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402-3405.
- [29] G. Bringmann, R. Zagst, M. Schäffer, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd; The Absolute Configuration of Michellamine B, a "Dimeric", Anti-HIV-Active Naphthylisoquinoline Alkaloid; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1190-1191; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1242-1243.
- [30] M. R. Boyd, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. B. McMahon, J. R. W. Buckheit, Jr., G. Bringmann, M. Schäffer, G. M. Cragg, D. W. Thomas, J. G. Jato; Anti-HIV Michellamines from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740-1745.
- [31] Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J.-R. Dai, J. H. Cardellina II, R. J. Gulakowski, J. B. McMahon, M. Schäffer, M. Stahl, K.-P. Gulden, G. Bringmann, G. François, M. R. Boyd; Michellamines D-F, New HIV-Inhibitory Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids, and Korupensamine E, a New Antimalarial Monomer, from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 677-683.

- [32] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, J. Schlauer, R. Brun; Extract Screening by HPLC Coupled to MS-MS, NMR, and CD: A Dimeric and Three Monomeric Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus griffithii*; *Phytochemistry* **2002**, *61*, 195-204.
- [33] G. Bringmann, M. Wohlfahrt, H. Rischer, M. Heubes, W. Saeb, S. Diem, M. Herderich, J. Schlauer; A Photometric Screening Method for Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids and Complete On-Line Structural Elucidation of a Dimer in Crude Plant Extracts, by the LC-MS/LC-NMR/LC-CD Triad; *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 2571-2577.
- [34] N. Ruangrunsi, V. Wongpanich, P. Tantivatana, H. J. Cowe, P. J. Cox, S. Funayama, G. A. Cordell; Traditional Medicinal Plants of Thailand, V. Ancistrotectorine, a New Naphthalene-Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus tectorius*; *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 529-535.
- [35] G. Bringmann, L. Kinzinger; (+)-Ancistrocline, a Naphthylisoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus tectorius*; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3297-3299.
- [36] A. Montagnac, A. H. A. Hadi, F. Remy, M. Païs; Isoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tectorius*; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 701-704.
- [37] K. P. Manfredi, M. Britton, V. Vissieche, L. K. Pannell; Three New Naphthylidihydroisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tectorius*; *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 854-859.
- [38] C.-P. Tang, Y.-P. Yang, Y. Zhong, Q.-X. Zhong, H.-M. Wu, Y. Ye; Four New Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tectorius*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1384-1387.
- [39] M. Xu, T. Bruhn, B. Hertlein, R. Brun, A. Stich, J. Wu, G. Bringmann; Shuangancistrotectorines A-E, Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids with Three Chiral Biaryl Axes from the Chinese Plant *Ancistrocladus tectorius*; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4206-4216 (mit Titelbild).
- [40] L.-K. Yang, R. P. Glover, K. Yonganathan, J. P. Sarnaik, A. J. Godbole, D. D. Soejarto, A. D. Buss, M. S. Butler; Ancisheynine, a Novel Naphthylisoquinolinium Alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5827-5829.

- [41] G. Bringmann, B. Hertlein-Amslinger, I. Kajahn, M. Dreyer, R. Brun, H. Moll, A. Stich, K. Ndjoko Ioset, W. Schmitz, L.H. Ngoc; Phenolic Analogs of the *N,C*-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladinium A, from *Ancistrocladus cochinchinensis* (Ancistrocladaceae), with Improved Antiprotozoal Activities. *Phytochemistry* **2010**, *72*, 89-93
- [42] a) D. H. Williams, B. Bardsley; The Vancomycin Group of Antibiotics and the Fight Against Resistant Bacteria; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172-1193; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264-1286. b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger; Chemistry, Biology, and Medicine of the Glycopeptide Antibiotics; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096-2152; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230-2287. c) B. K. Hubbard, C. T. Walsh; Vancomycin Assembly: Nature's Way; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 730-765; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 752-789.
- [43] H.-C. Chiang, D.-P. Wu, I.-W. Cherng, C.-H. Ueng; A Sesquiterpene Lactone, Phenyl and Biphenyl Compounds from *Antrodia cinnamomea*; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 613-616.
- [44] Y. Fukuyama, Y. Asakawa; Novel Neurotrophic Isocuparane-Type Sesquiterpene Dimers Mastigophorenes A, B, C and D, Isolated from the Liverwort *Mastigophora diclados*; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2737-2741.
- [45] a) G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler; The Lactone Concept: an Efficient Pathway to Axially Chiral Natural Products and Useful Reagents; *Synthesis* **1999**, *4*, 525-558. b) G. Bringmann, D. Menche; Stereoselective Total Synthesis of Axially Chiral Natural Products via Biaryl Lactones; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624. c) G. Bringmann, S. Tasler, R.-M. Pfeifer, M. Breuning; The Directed Synthesis of Axially Chiral Ligands, Reagents, Catalysts and Natural Products through the 'Lactone Methodology'; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 49-65. d) G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder; Asymmetric Synthesis of Biaryls by the 'Lactone Method'; in: *Asymmetric Synthesis – The Essentials* (Hrsg.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 246-250. e) G. Bringmann, T.A.M. Gulder, T. Gulder; Asymmetric Synthesis of (*M*)-2-Hydroxymethyl-1-(2-Hydroxy-4,6-dimethylphenyl)naphthalene via a Configurationally Unstable Biaryl Lactone; *Org. Synth.* **2011**, *88*, 70-78.

- [46] G. Bringmann, H. Reuscher; Atropdiastereoselective Ring Opening of Bridged, "Axial-Prostereogenic" Biaryls: Directed Synthesis of (+)-Ancistrocladisine; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1672-1673; *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1725-1726.
- [47] G. Bringmann, H. Reuscher; Aryl-Coupling via "Axially Prostereogenic" Lactones: First Total Synthesis of (+)-Ancistrocladisine and (Optionally) its Atropisomer; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5249-5252.
- [48] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning; Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518-5563.
- [49] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning; Atroposelective Total Synthesis of Axially Chiral Biaryl Natural Products; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563-639.
- [50] a) G. Bringmann, J. Hinrichs, T. Pabst, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters; From Dynamic to Non-Dynamic Kinetic Resolution of Lactone-Bridged Biaryls: Synthesis of Mastigophorene B; *Synthesis* **2001**, 155-167. b) G. Bringmann, T. Pabst, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, D. S. Rycroft, J. Connolly; Non-Dynamic and Dynamic Kinetic Resolution of Lactones with Stereogenic Centers and Axes: Stereoselective Total Synthesis of Herbertenediol and Mastigophorenes A and B; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9127-9133.
- [51] a) G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz; Atropo-Enantioselective Total Synthesis of Knipholone and Related Antiplasmodial Phenylanthraquinones; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595-5610. b) G. Bringmann, D. Menche; First, Atropo-Enantioselective Total Synthesis of the Axially Chiral Phenylanthraquinone Natural Products Knipholone and 6'-O-Methylknipholone; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1687-1690; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1733-1736.
- [52] G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Mühlbacher; *En route* to the First Stereoselective Synthesis of Axially Chiral Biscarbazole Alkaloids; *Chem. Commun.* **2001**, 761-762.
- [53] G. Bringmann, J. Hinrichs, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters; Atropo-Enantioselective Synthesis of the Natural Bicomarin (+)-Isokotanin A via a Configurationally Stable Biaryl Lactone; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1096-1106.

- [54] G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut; Atroposelective Biaryl Coupling with Chiral Catalysts: Total Synthesis of the Antileishmanial Naphthylisoquinoline Alkaloids Ancistrotananzanine B and Ancistroealaine A; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805-2808.
- [55] G. Bringmann, S. Rüdener, T. Bruhn, L. Benson, R. Brun; Total Synthesis of the Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloid 5-epi-4'-O-Demethylancistrobertsonine C by Asymmetric Suzuki Cross-Coupling; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5563-5568.
- [56] B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser; Synthesis of Unsymmetrical Biaryls via Kinetic Higher Order Cyanocuprates: Scope, Limitations, and Spectroscopic Insights; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276-9282.
- [57] B. H. Lipshutz, P. Müller, D. Leinweber; An Intramolecular, Ni(0)-Mediated Approach to the Nonracemic Biaryl Portion of Vancomycin; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3677-3680.
- [58] B. H. Lipshutz, Z.-P. Liu, F. Kayser; Cyanocuprate-Mediated Intramolecular Biaryl Couplings Applied to an Ellagitannin. Synthesis of (+)-O-Permethylltellimagrandin II; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5567-5570.
- [59] G. Michaud, M. Bulliard, L. Ricard, J.-P. Genêt, A. Marinetti; A Strategy for the Stereoselective Synthesis of Unsymmetric Atropisomeric Ligands: Preparation of NAPhePHOS, a New Biaryl Diphosphine; *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3327-3330.
- [60] J. Madec, G. Michaud, J.-P. Genêt, A. Marinetti; New Developments in the Synthesis of Heterotopic Atropisomeric Diphosphines via Diastereoselective Aryl Coupling Reactions; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2253-2261.
- [61] A. I. Meyers, J. J. Willemsen; An Oxazoline Based Approach to (S)-Gossypol; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493-10511.
- [62] A. I. Meyers, J. J. Willemsen; An Asymmetric Synthesis of (+)-Apogossypol Hexamethyl Ether; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 791-792.
- [63] M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton; Total Synthesis of Chiral Biaryl Natural Products by Asymmetric Biaryl Coupling; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193-3207.
- [64] P. Lloyd-Williams, E. Giralt; Atropisomerism, Biphenyls and the Suzuki Coupling: Peptide Antibiotics; *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145.

- [65] T. Hayashi; Catalytic Asymmetric Cross-Coupling; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 41-45.
- [66] K. Tanaka; Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective [2+2+2] Cycloadditions for the Synthesis of Axially Chiral Biaryls; *Chem.-Asian J.* **2009**, *4*, 508-518.
- [67] O. Baudoin; The Asymmetric Suzuki Coupling Route to Axially Chiral Biaryls; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223-4229.
- [68] T. W. Wallace; Biaryl Synthesis with Control of Axial Chirality; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197-3210.
- [69] a) Z. Xu, M. C. Kozlowski; Conformational Control of Flexible Molecules: Design and Synthesis of Novel Chiral 1,5-Diaza-*cis*-decalins; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3072-3078.
b) X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski; Enantioselective Oxidative Biaryl Coupling Reactions Catalyzed by 1,5-Diazadecalin Metal Complexes; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137-1140.
- [70] X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski; Enantioselective Oxidative Biaryl Coupling Reactions Catalyzed by 1,5-Diazadecalin Metal Complexes: Efficient Formation of Chiral Functionalized BINOL Derivatives; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500-5511.
- [71] B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z.-P. Liu; Asymmetric Synthesis of Biaryls via Intramolekular Coupling of Cyano Cuprate Intermediates; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1842-1846; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962-1964.
- [72] C. M. Taylor, R. E. Gereau, G. M. Walters; Revision of *Ancistrocladus* Wall. (Ancistrocladaceae); *Ann. Missouri Bot. Gard.* **2005**, *92*, 360-399.
- [73] G. Heubl, G. Bringmann, H. Meimberg; Molecular Phylogeny and Character Evolution of Carnivorous Plant Families in Caryophyllales-Revisited; *Plant Biol.* **2006**, *8*, 821-830.
- [74] G. Heubl, F. Turini, V. Mudogo, I. Kajahn, G. Bringmann; *Ancistrocladus ileboënsis* (D.R.Congo), a New Liana with Unique Alkaloids; *Pl. Ecol. Evol.* **2010**, *143*, 63-69.
- [75] G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo; Ancistrocladines A and B, Two New Bioactive Naphthylisoquinolines and Related Naphthoic Acids from *Ancistrocladus ealaensis*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465-1470.

- [76] Bilder: AK Bringmann.
- [77] I. Kajahn; Kopplungsmethoden in der Naturstoffanalytik – Untersuchungen an *Arabidopsis thaliana* und *Ancistrocladus*-Pflanzen; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2008**.
- [78] G. Bringmann, T. Gulder, B. Hertlein, Y. Hemberger, F. Meyer; Total Synthesis of the *N,C*-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids Ancistrocladinium A and B, and Related Analogues; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1151-1158.
- [79] T. Gulder; Neuartige Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten: *N,C*-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2008**.
- [80] G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J. R. Jansen, L. Kinzinger, T. Ortmann; The Synthesis of All Possible Isomeric 6,8-Dioxygenated 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Methyl Esters – Useful Chiral Building Blocks for Naphthylisoquinoline Alkaloids; *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 877-888.
- [81] M. Watanabe, S. Hisamatsu, H. Hotokezaka, S. Furukawa; Reaction of Lithiated Senecioamide and Related Compounds with Benzyne: Efficient Syntheses of Naphthols and Naphthoquinones; *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2810-2820.
- [82] C. C. Tung, A. J. Speziale; Attempted Synthesis of 2,3-Epithioamides from Glycidamides and Dibromoamides; *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1577-1579.
- [83] D. V. Kozhinov, V. Behar; Extension of the Tandem Conjugate Addition-Dickmann Condensation: The Formal Synthesis of Tetracenomycin A₂; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1378-1379.
- [84] H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, N. Ono; Total Synthesis of (*S*)-Epicufolin and Absolute Stereo Determination of Epicufolin; *Chem. Commun.* **1999**, 1005-1006.
- [85] G. Bringmann, K. Messer, K. Wolf, J. Mühlbacher, M. Grüne, R. Brun, A. M. Louis; Dioncophylline E from *Dioncophyllum thollonii*, the First 7,3'-Coupled Dioncophyllaceous Naphthylisoquinoline Alkaloid; *Phytochemistry* **2002**, *60*, 389-397.
- [86] G. Bringmann, K. P. Gulden, Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, B. Kramer, J. Fleischhauer; Circular Dichroism of Michellamines: Independent Assignment of Axial Chirality by Calculated and Experimental CD Spectra; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7807-7814.

- [87] G. Bringmann, T. Bruhn, K. Maksimenka, Y. Hemberger; The Assignment of Absolute Stereostructures by Quantum Chemical Circular Dichroism Calculations; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2717-2727.
- [88] G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo; Ancistrocalines A and B, Two New Bioactive Naphthylisoquinolines, and Related Naphthoic Acids from *Ancistrocladus ealaensis*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465-1470.
- [89] R. Vicik, V. Hörr, M. Glaser, M. Schultheis, E. Hansell, J. H. McKerrow, U. Holzgrabe, C. R. Caffrey, A. Ponte-Sucre, H. Moll, A. Stich, T. Schirmeister; Aziridine-2,3-dicarboxylate Inhibitors Targeting the Major Cysteine Protease of *Trypanosoma brucei* as Lead Trypanocidal Agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2753-2757.
- [90] S. Ganapaty, P. Steve Thomas, G. Karagianis, P. G. Waterman, R. Brun; Antiprotozoal and Cytotoxic Naphthalene Derivatives from *Diospyrosassimilis*; *Phytochemistry* **2006**, *67*, 1950-1956.
- [91] P. Stawski; Studien zur gezielten Synthese von Ancistrocladinium A durch atropselektive Bischler-Napieralski Reaktion; Diplomarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2008**.
- [92] W. E. Stewart, T. H. Siddall; Nuclear Magnetic Studies of Amides; *Chem. Rev.* **1970**, 517-551.
- [93] M. Oki, In *Top. Stereochem.* (Hrsg.: N. L. Allinger, E. L. Eliel), Wiley, **1984**, S. 9-19.
- [94] J. P. Chupp, J. F. Olin; Chemical and Physical Properties of Some Rotational Isomers of α -Haloacetanilides. A Novel Unreactive Halogen System; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2297-2303.
- [95] O. Kitagawa, M. Yoshikawa, H. Tanabe, T. Morita, M. Takahashi, Y. Dobashi, T. Taguchi; Highly Enantioselective Synthesis of Atropisomeric Anilide Derivatives Through Catalytic Asymmetric *N*-Arylation: Conformational Analysis and Application to Asymmetric Enolate Chemistry; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12923-12931.
- [96] B. F. Pederson, B. Pederson; The Stable Conformation of *N*-Methylacetanilide; *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2995-3001.

- [97] H. Kessler, A. Rieker; Nachweis innermolekularer Beweglichkeit durch NMR-Spektrometrie, II. *cis-trans*-Isomerie bei Kern-substituierten Acetaniliden; *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *708*, 57-68.;
- [98] A. Itai, Y. Toriumi, N. Tomioka, H. Kagechika, I. Azumaya, K. Shudo; Stereochemistry of *N*-Methylbenzanilide and Benzanilide; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6177-6180.
- [99] A. Itai, Y. Toriumi, S. Saito, H. Kagechika, K. Shudo; Preference for *cis*-Amide Structure in *N*-Acyl-*N*-methylanilines; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10649-10650.
- [100] S. Saito, Y. Toriumi, N. Tomioka, A. Itai; Theoretical Studies on *cis*-Amide Preference in *N*-Methylanilides; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4715-4720.
- [101] Ich danke Anu Schaumlöffel für die Durchführung der quantenchemischen CD-Rechnungen.
- [102] J. Terauchi, D. P. Curran; *N*-Allylation of Anilides with Chiral Palladium Catalysts: The First Catalytic Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Anilides; *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 587-592.
- [103] O. Kitagawa, M. Kohriyama, T. Taguchi; Catalytic Asymmetric Synthesis of Optically Active Atropisomeric Anilides through Enantioselective *N*-Allylation with Chiral Pd-tol-BINAP Catalyst; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8682-8684.
- [104] P. Wipf, J.-K. Jung; Formal Total Synthesis of (+)-Diepoxin σ ; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319-6337.
- [105] K. Simonsen, K. Gothelf, K. Jørgensen; A Simple Approach to 3,3'-Diaryl BINOLs; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536-7538.
- [106] H.-Y. Hu, J.-F. Xiang, Y. Yang, C.-F. Chen; A Helix-Turn-Helix Supersecondary Structure Based on Oligo(Phenanthroline Dicarboxamide)s; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 69-72.
- [107] R. P. Wurz; Chiral Dialkylaminopyridine Catalysts in Asymmetric Synthesis; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570-5595.
- [108] P. I. Dalko, L. Moisan; In the Golden Age of Organocatalysis; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248-5286.
- [109] W. W. Paudler, M. Jovanovic; Bromination of some Pyridine and Diazine *N*-Oxides; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1064-69.

- [110] A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, H. Adams; Configurationally Stable Biaryl Analogues of 4-(Dimethylamino)pyridine: A Novel Class of Chiral Nucleophilic Catalysts; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9430-9443.
- [111] N. H. Anh, A. Porzel, H. Ripperger, G. Bringmann, M. Schäffer, R. God, V. S. Tran, G. Adam; Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus cochinchinensis*; *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1287-1291.
- [112] N. H. Anh, H. Ripperger, A. Porzel, T. V. Sung, G. Adam; Tetralones from *Ancistrocladus cochinchinensis*; *Phytochemistry* **1997**, *44*, 549-551.
- [113] Diese Arbeiten wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Inga Kajahn durchgeführt.
- [114] G. Bringmann, M. Dreyer, H. Rischer, K. Wolf, H. A. Hadi, R. Brun, H. Meimberg, G. Heubl; Ancistrobenomine A, the First Naphthylisoquinoline Oxygenated at Me-3, and Related 5,1'-Coupled Alkaloids, from the "New" Plant Species *Ancistrocladus benomensis*; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2058-2062.
- [115] G. Bringmann, R. God, M. Schäffer; An Improved Degradation Procedure for Determination of the Absolute Configuration in Chiral Isoquinoline and β -Carboline Derivatives; *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1393-1403.
- [116] Vielen Dank an Werner Schmitz für die Durchführung der MS-Messungen.
- [117] Vielen Dank an Dr. K. Ndjoko Ioset (Universität Genf) für die Durchführung der MS/MS-Messungen.
- [118] G. Bringmann, M. Rübenacker, J. R. Jansen, D. Scheutzow, L. Aké Assi; On the Structure of the Dioncophyllaceae Alkaloids Dioncophylline A (Triphyophylline) and *O*-Methyltriphyophylline; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 639-642.
- [119] G. Bringmann, M. Rübenacker, P. Vogt, H. Busse, L. Aké Assi, K. Peters, H. G. von Schering; Dioncopeltine A and Dioncolactone A: Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1691-1696.
- [120] G. Bringmann, W. Saeb, R. God, M. Schäffer, G. François, K. Peters, E.-M. Peters, P. Proksch, K. Hostettmann, L. Aké Assi; 5'-*O*-Demethyldioncophylline A, a New Antimalarial Alkaloid from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1667-1673.

- [121] T. R. Hoye, M. Chen, B. Hoang, L. Mi, O. P. Priest; Total Synthesis of Michellamines A-C, Korupensamines A-D, and Ancistrobrevine B; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7184-7201.
- [122] Ich danke Yasmin Hemberger für die Durchführung der quantenchemischen CD-Rechnungen.
- [123] A. Ponte-Sucre, T. Gulder, A. Wegehaupt, C. Albert, C. Rikanovic, L. Schaefflein, A. Frank, M. Schultheis, M. Unger, U. Holzgrabe, G. Bringmann, H. Moll; Structure-Activity Relationship and Studies on the Molecular Mechanism of Leishmanicidal *N,C*-Coupled Arylisoquinolinium Salts; *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 626–636.
- [124] C. Albert; *N,C*-verknüpfte Arylisoquinoline: Synthese und Optimierung von sowie Strukturaufklärung von Naturstoffen durch HPLC-NMR- und HPLC-MS/MS-Kopplung; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2012**.
- [125] Diese Arbeiten wurden zusammen mit Christian Albert durchgeführt.
- [126] G. Bringmann, T. Gulder, U. Hentschel, F. Meyer, H. Moll, J. Morschhäuser, A. Ponte-Sucre, A. Stich, R. Brun, W. E. G. Müller, V. Mudogo; Biofilm-hemmende Wirkung sowie antiinfektive Aktivität *N,C*-verknüpfter Arylisoquinoline, deren pharmazeutische Zusammensetzung und deren Verwendung. Deutsches Patent DE 10 2006 046 922 B3 (15.11.2007).
- [127] L. Kötzner; Synthese dimerer und doppelter Naphthyl*dihydro*isoquinolinium-Salze; Masterarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2012**.
- [128] G. Bringmann, S. Harmsen, J. Holenz, T. Geuder, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd; 'Biomimetic' Oxidative Dimerization of Korupensamine A: Completion of the First Total Synthesis of Michellamines A, B, and C; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9643-9648.
- [129] P. D. Hobbs, V. Upender, M. I. Dawson; Stereospecific Syntheses of Michellamines A and C; *Synlett* **1997**, 965-967.
- [130] G. Bringmann, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, M. R. Boyd, F. Lang, A. Garcia, J. J. Walsh, I. Tellitu, K. V. Bhaskar, T. R. Kelly; A Convergent Total Synthesis of the Michellamines; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1090-1097.

- [131] B. H. Lipshutz, J. M. Keith; A Stereospecific, Intermolecular Biaryl-Coupling Approach to Korupensamine A En Route to the Michellamines; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530-3533; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3743-3746.
- [132] G. Bringmann, W. Saeb, D. Koppler, G. François; Jozimine A ('Dimeric' Dioncophylline A), a Non-Natural Michellamine Analog with High Antimalarial Activity; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13409-13418.
- [133] G. Bringmann, W. Saeb, J. Kraus, R. Brun, G. François; Jozimine B, a Constitutionally Unsymmetric, Antiplasmodial 'Dimer' of the Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladine; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3523-3531.
- [134] G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke; First Synthesis of the Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline C, and its Unnatural Anti-HIV Dimer, Jozimine C; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 497-512.
- [135] C. B. de Koning, J. P. Michael, W. A. L. van Otterlo; Synthesis of an Isochroman Analogue of the Michellamines; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3037-3040.
- [136] G. Bringmann, W. Saeb, M. Wohlfarth, K. Messer, R. Brun; Jozipeltine A, a Novel, Unnatural Dimer of the Highly Hydroxylated Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncopeltine A; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5871-5875.
- [137] G. Bringmann, W. Saeb, J. Mies, K. Messer, M. Wohlfarth, R. Brun; One-Step Oxidative Dimerization of Genuine, Unprotected Naphthylisoquinoline Alkaloids to Give Michellamines and Other Bioactive Quateraryls; *Synthesis* **2000**, 1843-1847.
- [138] G. Bringmann, R. Götz, G. François; Synthesis of Pindikamine A, a Michellamine-Related Dimer of a Non-Natural, 'Skew' Naphthylisoquinoline; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13419-13426.
- [139] J. D. White, P. Hrcniar, F. Stappenbeck; Asymmetric Total Synthesis of (+)-Codeine via Intramolekular Carbenoid Insertion; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7871-7884.
- [140] S. Rüdener; Naphthylisochinolin-Alkaloide: Totalsynthese und Biosyntheseuntersuchungen; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2008**.
- [141] H.-P. Rink; Beiträge zur atropisomeren-selektiven Totalsynthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden; Diplomarbeit, Universität Münster, Münster, **1986**.

- [142] B. Neises, W. Steglich; Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-523; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- [143] A. Hamm; Isolierung, Strukturaufklärung und Totalsynthese von Naturstoffen aus tropischen Pflanzen und Bodenorganismen; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2003**.
- [144] T. Büttner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [145] G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz; First Atropo-Divergent Total Synthesis of the Antimalarial Korupensamine A and B by the 'Lactone Method'; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069-2077
- [146] 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; Korupensamines A-D, Novel Antimalarial Alkaloids from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6349-6355.
- [147] N. Miyaura, A. Suzuki; Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reactions of Organoboron Compounds; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [148] N. Miyaura; Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds via Base-Assisted Transmetalation to Palladium(II) Complexes; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.
- [149] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy; Synthesis of Chiral Binaphthalenes Using the Asymmetric Suzuki Reaction; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377-4386.
- [150] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura; Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
- [151] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda; Palladium-Catalyzed Borylation of Aryl Halides or Triflates with Dialkoxyborane: A Novel and Facile Synthetic Route to Arylboronates; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164-168.
- [152] J. I. Lee, M. Narayan, J. S. Barrett; Analysis and Comparison of Active Constituents in Commercial Standardized Silymarin Extracts by Liquid Chromatography–Electrospray Ionization Mass Spectrometry; *J Chromatogr. B* **2007**, *845*, 95-103.
- [153] U. R. Abdelmohsen, A. Philippe, G. Zhang, W. Schmitz, S.M. Pimentel- Elardo, B. Hertlein-Amslinger, U. Hentschel, G. Bringmann; Cyclodisidins A-D, Cyclic

- Lipopeptides from the Marine Sponge-Derived *Streptomyces* Strain RV15; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 23-29.
- [154] P. Marfey; Determination of D-Amino Acids. II. Use of a Bifunctional Reagent, 1,5-Difluoro-2,4-dinitrobenzene; *Carlsberg Res. Commun.* **1984**, *49*, 591-596.
- [155] W. H. Gerwick, Z. D. Jiang, S. K. Agarwal, B. T. Farmer; Total Structure of Hormothamnin A, A Toxic Cyclic Undecapeptide from the Tropical Marine Cyanobacterium *hormothamnion enteromorphoides*; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2313-2324.
- [156] B. Banaigs, I. Bonnard, M. Rolland, C. Francisco; Total Structure and Biological Properties of Laxaphycins A and B, Cyclic Lipopeptides from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya majuscula*; *Lett. Pept. Sci.* **1997**, *4*, 289-292.
- [157] U. Nagai, F. Besson, F. Pepoux; Absolute Configuration of an Iturinic Acid as Determined by CD Spectrum of its DNP-p-Methoxyanilide; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *25*, 2359-2360.
- [158] A. K. Awasthi, M. L. Boys, K. J. Cain Janicki, P. J. Colson, W. W. Doubleday, J. E. Duran, P. N. Farid; Practical Enantioselective Synthesis of β -Substituted- β -Amino Esters; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5387-5397.
- [159] L. Lázár, T. Martinek, G. Bernáth, F. Fülöp; A Simple Synthesis of β -Alkyl-Substituted β -Amino Acids; *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 219-224.
- [160] W. Gaffield; Circular Dichroism, Optical Rotatory Dispersion and Absolute Configuration of Flavanones, 3-Hydroxyflavanones and their Glycosides: Determination of Aglycone Chirality in Flavanone Glycosides; *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4093-4108.
- [161] S. Hosoi, E. Shimizu, K. Ohno, R. Yokosawa, S. Kuninaga, M. Coskun, A. Sakushima; Structural Studies of Zoospore Attractants from *Trachelospermum jasminoides* var. *pubescens*: Taxifolin 3-O-glycosides; *Phytochem. Anal.* **2006**, *17*, 20-24.
- [162] B. B. Messi, K. Ndjoko-Ioset, B. Hertlein-Amslinger, A. M. Lannang, A. E. Nkengfack, J.-L. Wolfender, K. Hostettmann, G. Bringmann; Preussianone, a New Flavanone-Chromone Biflavonoid from *Garcinia preussii* Engl.; *Molecules* **2012**, *17*, 6114-6125.

- [163] Y. Ding, L. Xing-Cong, D. Ferreira; Theoretical Calculation of Electronic Circular Dichroism of the Rotationally Restricted 3,8''-Biflavonoid Morelloflavone; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9010-9017.
- [164] M. M. Iwu, O. A. Igboko; Biflavonoid Constituents of *Garcinia kola* Roots; *Fitoterapia* **1990**, *61*, 178-181.
- [165] J. Ferrari, C. Terreaux, T. Kurtán, A. Szikszai-Kiss, S. Antus, J. D. Msonthi, K. Hostettmann; Isolation and On-Line LC/CD Analysis of 3,8'-Linked Biflavonoids from *Gnidia involucrata*; *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2768-2778.
- [166] Z. H. Mbwambo, M. C. Kapingu, M. J. Moshi, F. Machumi, S. Apers, P. Cos, D. Ferreira, J. P. J. Marais, D. Vanden Berghe, L. Maes, A. Vlietinck, L. Pieters; Antiparasitic Activity of Some Xanthenes and Biflavonoids from the Root Bark of *Garcinia livingstonei*; *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 369-372.
- [167] Gaussian 03, revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- [168] ORCA, version 2.8.0, F. Neese, U. Becker, D. Ganyushin, A. Hansen, D. Liakos, C. Kollmar, S. Koßmann, T. Petrenko, C. Reimann, C. Riplinger, K. Sivalingam, B. Wezisl, F. Wennmohs, Universität Bonn, Bonn, Deutschland, **2010**.
- [169] TURBOMOLE, Version 6.2, R. Ahlrichs, M. K. Armbruster, R. A. Bachorz, M. Bär, H.-P. Baron, R. Bauernschmitt, F. A. Bischoff, S. Böcker, N. Crawford, P. Deglmann,

F. Della Sala, M. Diedenhofen, M. Ehrig, K. Eichkorn, S. Elliott, F. Furche, A. Glöß, F. Haase, M. Häser, C. Hättig, A. Hellweg, S. Höfener, H. Horn, C. Huber, U. Huniar, M. Kattanek, W. Klopper, A. Köhn, C. Kölmel, M. Kollwitz, K. May, P. Nava, C. Ochsenfeld, H. Öhm, M. Pabst, H. Patzelt, D. Rappoport, O. Rubner, A. Schäfer, U. Schneider, M. Sierka, D. P. Tew, O. Treutler, B. Unterreiner, M. von Arnim, F. Weigend, P. Weis, H. Weiss, N. Winter, TURBOMOLE GmbH, Karlsruhe, Deutschland, **2010**.

Dank

Zum Schluss geht noch ein Dank an Alle, die einen Beitrag zum Gelingen dieser Doktorarbeit geleistet haben.

Vielen Dank an . . .

- . . . meine zahlreichen Kooperationspartner innerhalb und außerhalb von Würzburg, Dr. K. Ndjoko Ioset, B. Messi (Universität Genf), Dr. W. Schmitz, den Mitgliedern des SFB 630 (Prof. H. Moll, Dr. U. Schurig, Dr. A. Stich, PD H. Bruhn, Prof. U. Holzgrabe, AG Ohlsen, T. Hertlein) und dem Tropeninstitut in Basel (Dr. R. Brun und Marcel Kaiser), die mit vielen Ergebnissen entscheidend zu dieser Dissertation beigetragen haben.
- . . . der Rechnercrew – Yasmin, Anu und Torsten – für ihren Beitrag zu dieser Arbeit und der Hilfe bei Fragestellungen rund um Computerprobleme.
- . . . Manu, die für mich den oxidativen Abbau gemacht hat.
- . . . meinen Praktikanten und Studenten, insbesondere L. Kötzner, für ihren kompetenten Einsatz bei der Laborarbeit.
- . . . den Korrektoren meiner Doktorarbeit, Herrn Prof. Bringmann, Siska und Gerry.
- . . . den Ehemaligen des AK Bringmann, Inga, Tobi, Foxi, Andreas, Martin, Dany und insbesondere Tanja, die mir während meiner Zeit hier eine ganze Menge beigebracht haben.
- . . . der 'Mittagsessen- und Quarktaschencrew' – besonders Steffi, Patricia, Siska, Claudia, Gerry, Christian, Sebastian, Manu, Carina, Raina, Dany, Foxi, Micha, Tanja, Tobi – mit denen ich zahlreiche Mittagspausen des Lachens verbracht habe, mir aber der Appetit trotz mancher 'seltsamer' Themen nie vergangen ist. Ohne Euch wären die letzten Jahre nicht halb so schön und amüsant gewesen!
- . . . Doris für die uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und die Verbreitung von guter Laune.
- . . . meinen Laborkollegen Patricia, Steffi, Foxi, Tanja, Philipp, Barbara, Martin und Michael für die stets gute Stimmung im Raum 215.

- . . . Patricia, für ihren heldenhaften Einsatz im Labor während meiner gesamten Promotion – ohne dich wäre so manche Synthese wohl immer noch nicht fertig. Vielen Dank dafür, dass du auch in schwierigen Zeiten immer einen kühlen Kopf bewahrt hast und neben dem Laboralltag stets ein offenes Ohr für mich hattest.
- . . . allen nicht namentlich erwähnten Mitgliedern unseres Arbeitskreises – für das freundliche Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft.
- . . . meiner Familie (Mama, Papa, Tobias und Michaela), die während meines gesamten Studiums immer zu 100% hinter mir und meinen Entscheidungen standen. Danke, dass ich mich immer auf euch verlassen kann und konnte!
- . . . und ganz am Ende noch dir Alex – ohne deine Liebe, Verständnis und Rücksichtnahme wäre ich wahrscheinlich nie so weit gekommen! Danke dafür, dass du mich immer bedingungslos unterstützt und mir die Kraft gibst, auch die schwierigen Dinge zu meistern. Ich bin mir sicher, dass auf uns noch sehr viele schöne gemeinsame Jahre warten☺