

**TOTALSYNTHESE MONO- UND DIMERER
NAPHTHYLISOCHINOLIN-ALKALOIDE**

SOWIE

**ISOLIERUNG ACETOGENINER
SEKUNDÄRMETABOLITE AUS WURZELKULTUREN
VON *TRIPHYOPHYLLUM PELTATUM***



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

**vorgelegt von
Tobias Büttner
aus
Sommerau**

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 April 2008 bis März 2012
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt

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

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse befinden sich in Vorbereitung zur
Veröffentlichung^[49,122] und waren Gegenstand von Postern und Vorträgen.

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

Allgemeiner Teil	1
1 Einleitung.....	1
2 Das ‘Lacton-Konzept’.....	6
3 Totalsynthese von Dioncophyllin E und 4’-O-Demethyldioncophyllin A.....	13
3.1 Vorarbeiten und Retrosynthetische Analyse.....	13
3.2 Synthese des Isochinolin-Bausteins.....	17
3.3 Synthese des Naphthalin-Bausteins und erster Kupplungsversuch	18
3.4 ‘Inverse Halogenierung’ – eine Variante des ‘Lacton-Konzepts’	21
3.5 Abschließende Untersuchungen und Zusammenfassung	27
4 Semi- und Totalsynthese von Jozimin A₂ und 3’-<i>epi</i>-Jozimin A₂.....	29
4.1 Retrosynthetische Überlegungen	29
4.2 Biomimetische phenoloxidative Kupplung	30
4.3 Abschließende Untersuchungen und Zusammenfassung	34
5 Beiträge zur Totalsynthese von Ancistrotanzanin A.....	36
5.1 Retrosynthetische Planungen.....	36
5.2 Synthese von Ancistrotanzanin A nach dem klassischen ‘Lacton-Konzept’	37
5.3 Anwendung der ‘inversen Halogenierung’ auf die Ancistrotanzanin-A-Synthese	39
6 Acetogenine Sekundärmetabolite aus Wurzelkulturen von <i>Triphyophyllum peltatum</i>.....	43
6.1 Kultivierung und phytochemische Analyse der Wurzelkulturen.....	43
6.2 Strukturaufklärung der Sekundärmetabolite.....	44
6.2.1 Dioncochinol A (111).....	44
6.2.2 Triphyochinol B (112).....	45
6.2.3 Triphyochinol C (113).....	46
6.2.4 Triphyochinol A (114).....	47
6.2.5 Triphyochinon A (115).....	48

6.2.6 Dioncochinosid A (116).....	50
6.2.7 Plumbasid A (118).....	51
6.2.8 Triphyochinosid A (119)	52
6.2.9 Dioncoindanon A (120)	54
6.2.10 Dioncoindanon B (121).....	56
6.2.11 Isolierung bereits bekannter Verbindungen.....	56
6.3 Einordnung der neuen isolierten Verbindungen	57
6.4 Bioaktivitäten der neuen Verbindungen	58
7 Zusammenfassung	60
8 Summary.....	66
Experimenteller Teil.....	72
1 Allgemeine Methoden	72
1.1 Verwendete Messgeräte.....	72
1.2 Chromatographische Methoden.....	73
1.3 Allgemeine Versuchsbedingungen	75
2 Totalsynthese von Dioncophyllin E und 4'-O-Demethyldioncophyllin A.....	76
2.1 Synthese der Tetrahydroisochinolin-Bausteine 54 und 80	76
2.1.1 (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (61)	76
2.1.2 (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-6-trifluorsulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (128).....	77
2.1.3 (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (129).....	78
2.1.4 (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (54)	79
2.1.5 (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-8-methoxymethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (79)	80
2.1.6 (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-7-iod-8-(methoxymethoxy)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (130).....	81
2.1.7 (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-8-hydroxy-7-iod-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (80)..	82

2.2	Synthese der Naphthalin-Bausteine 55 und 78	83
2.2.1	Methyl-8-brom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (47).....	83
2.2.2	Methyl-3,8-dibrom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (48).....	84
2.2.3	Methyl-3-brom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (68) und Methyl-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (67).....	84
2.2.4	Methyl-3-brom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat (69).....	86
2.2.5	3-Brom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (55).....	87
2.2.6	Methyl-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat (77).....	88
2.2.7	5-Methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (78).....	88
2.3	Veresterung und Kupplung.....	89
2.3.1	[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3'-brom-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (53).....	89
2.3.2	[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-7-iod-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-5'-methoxy-4'-(methoxymethoxy)-2'-naphthoat (131).....	90
2.3.3	[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-Benzyl-7-iod-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (81).....	92
2.3.4	(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-Benzyl-12-hydroxy-11-methoxy-2,4-dimethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[6,7]isochromeno[4,3- <i>h</i>]isochinolin-6(2 <i>H</i>)-on (52) und (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-Benzyl-8-hydroxy-9-methoxy-2,4-dimethyl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[5,6]isochromeno[4,3- <i>h</i>]isochinolin-6(2 <i>H</i>)-on (82).....	93
2.3.5	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>M/P</i>)-2-Benzyl-7-(4'-hydroxy-2'-(hydroxymethyl)-5'-methoxy-naphthalin-3'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol (83).....	95
2.3.6	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>M/P</i>)-2-Benzyl-7-(4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-methylnaphthalin-3'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol (84).....	96
2.3.7	Dioncophyllin E (9).....	98
2.3.8	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>P</i>)-2-Benzyl-7-(4'-hydroxy-2'-(hydroxymethyl)-5'-methoxynaphthalin-1'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol (<i>M</i> - 87) und dessen Atropisomer (<i>P</i> - 87).....	99
2.3.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>P</i>)-2-Benzyl-7-(4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-methylnaphthalin-1'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol (88).....	101

2.3.10	4'- <i>O</i> -Demethyldioncophyllin A (85).....	102
3	Semi- und Totalsynthese von Jozimin A₂ und 3'-<i>epi</i>-Jozimin A₂.....	104
3.1	<i>N</i> -Benzyl-8- <i>O</i> -benzyl-4'- <i>O</i> -demethyldioncophyllin A (91).....	104
3.2	<i>N,N</i> '''-Dibenzyl-8,8''''- <i>O</i> -dibenzyljozimin A ₂ (<i>M</i> - 92) und 3'- <i>epi</i> - <i>N,N</i> '''-Dibenzyl-8,8''''- <i>O</i> -dibenzyljozimin A ₂ (<i>P</i> - 92).....	105
3.3	Jozimin A ₂ (<i>M</i> - 11) und 3'- <i>epi</i> -Jozimin A ₂ (<i>P</i> - 11).....	106
4	Beiträge zur Totalsynthese von Ancistrotanzanin A.....	109
4.1	Synthese der Tetrahydroisochinolin-Bausteine 97 und 98	109
4.1.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-5-iod-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (105).....	109
4.1.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (97) und (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-8-hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (104).....	110
4.1.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-8-methoxy-6-(methoxymethoxy)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (107).....	111
4.1.4	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-5-iod-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (98).....	112
4.2	Veresterung und Kupplung.....	113
4.2.1	[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-3'-brom-5'-methoxy-4'-(methoxymethoxy)-2'-naphthoat (132).....	113
4.2.2	[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-Benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-3'-brom-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (95).....	114
5	Acetogenine Sekundärmetabolite aus Wurzelkulturen von <i>Triphyophyllum peltatum</i>.....	116
5.1	Wurzelkulturen von <i>Triphyophyllum peltatum</i>	116
5.2	Extraktion der Wurzelkulturen und Isolierung der Inhaltsstoffe.....	116
5.3	Dioncochinol A (111).....	118
5.4	Triphyochinol B (112).....	120
5.5	Triphyochinol C (113).....	122
5.6	Triphyochinol A (114).....	123

5.7	Triphyochinon A (115)	125
5.8	Dioncochinosid A (116).....	127
5.9	Plumbasid A (118).....	129
5.10	Triphyochinosid A (119)	130
5.11	Dioncoindanon A (120).....	133
5.12	Dioncoindanon B (121)	134
	Literatur und Anmerkungen.....	136

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Bereits unsere frühesten Vorfahren waren in der Lage, die nutzbringenden Eigenschaften von Pflanzen, deren Wirksamkeit auf der biologischen Aktivität ihrer natürlichen Wirkstoffe beruht, für sich einzusetzen.^[1] So ist bekannt, dass bereits in der Steinzeit die Tollkirsche zur Herstellung von Pfeilgiften verwendet wurde, die Ägypter im „Papyrus Ebers“ die herzwirksamen Glycoside nutzten und die Benediktinermönche die Wirkung von Heil- und Gewürzkräutern überlieferten.

Inspiriert durch die Arbeiten von T.B.P. von Hohenheim (genannt Paracelsus, 1493-1541, s. Abb. 1), dem Begründer der Iatrochemie,^[2] wurde gegen Ende des 18. Jahrhunderts damit begonnen, die biologischen Wirkstoffe aus Heilpflanzen zu isolieren und ihre strukturellen Eigenschaften zu untersuchen. Die Naturstoffchemie entwickelte sich somit aus der Pharmakologie heraus und setzte ihren anfänglichen Meilenstein durch die Isolierung des ersten Vertreters der Gruppe der Alkaloide, des Morphins (**1**) (s. Abb. 1), im Jahr 1805 durch F.W. Sertürner (1783-1841, s. Abb. 1).^[3]

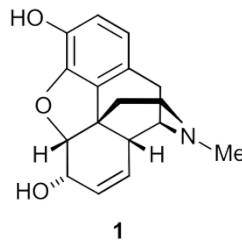


Abb. 1. Paracelsus (1493-1541),^[4] Struktur des Morphins (**1**); F.W. Sertürner (1783-1841).^[5]

In den Folgejahren wurden zahlreiche weitere Alkaloide, die eine starke pharmakologische Wirkung zeigten, isoliert und strukturell aufgeklärt.^[6-9] Durch die genaue Kenntnis des Aufbaus dieser Wirkstoffe war es nun möglich, solche Verbindungen auch synthetisch zu erschließen.^[10,11,12] Im Besonderen soll hier noch erwähnt werden, dass es im Zuge dieser Entwicklung M. Gates und G. Tschudi im Jahr 1952 gelang, die erste Totalsynthese des Morphins (**1**) erfolgreich abzuschließen.^[13]

Die Stoffklasse der Alkaloide erwies sich in der Folgezeit in chemischer und biochemischer Hinsicht als äußerst heterogen. Die ursprüngliche Definition eines Alkaloids als "basisch reagierender (Alkali-ähnlicher) Pflanzeninhaltsstoff", die 1819 von C.F.W. Meissner (1792-1853) geprägt wurde, oder die modernere und heute noch verwendete Variante von M. Hesse (1935-2011), die Alkaloide allgemein als "N-haltige organische Verbindungen natürlichen Ursprungs" beschreibt, lassen natürlich auch genügend Spielraum für strukturelle Vielfalt.^[14]

Die eng verwandten paläotropischen Pflanzenfamilien^[15] der Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae sind die bisher einzig bekannten Produzenten der Naphthylisochinolin-Alkaloide.^[16] Diese pflanzlichen Sekundärmetabolite zeichnen sich v.a. durch ihren strukturellen Aufbau, ihre für Alkaloide einzigartige Biosynthese und ihre häufig herausragenden Bioaktivitäten aus, wovon im Folgenden berichtet wird.

Die Strukturen der Naphthylisochinolin-Alkaloide bestehen namensgemäß aus einem Naphthalin- und einem Isochinolin-Baustein.^[16] Die phenoxidative Verknüpfung der beiden Molekülhälften erfolgt in *ortho*- oder *para*-Position zu den Hydroxy-Substituenten der beiden Bausteine, d.h. an C-1', C-3', C-6' oder C-8' des Naphthalin-Teils und an C-5 oder C-7 der Isochinolin-Hälfte. Die aus den verschiedenen Kupplungspositionen resultierenden Biarylachsen sind in den meisten Fällen rotationsgehindert und damit axial-chiral. Zusammen mit den zwei zusätzlich möglichen Stereozentren an C-1 und C-3 des Isochinolins sorgen diese Eigenschaften für eine große strukturelle Diversität innerhalb der Naphthylisochinolin-Alkaloide (s. Abb. 2).^[16-20] In den letzten Jahren wurde zusätzlich noch eine Reihe an Alkaloiden entdeckt, die eine ungewöhnliche *N,C*-Verbrückung aufweisen. Bis heute wurden insgesamt über 150 solcher Verbindungen isoliert.

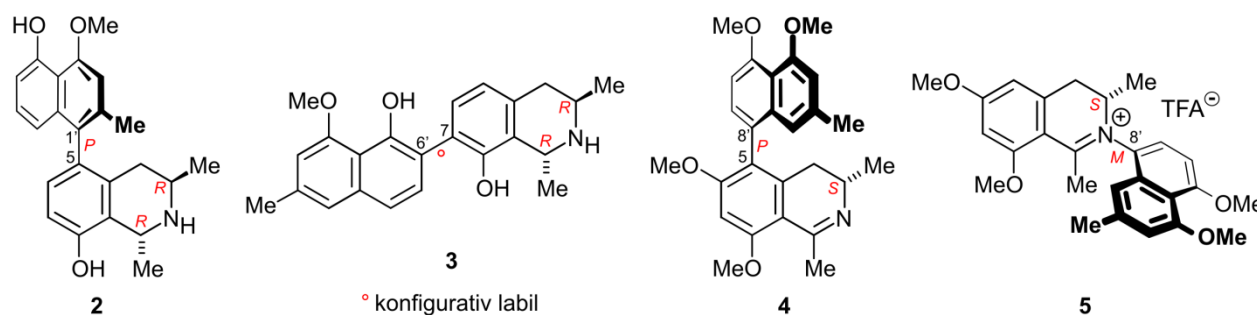


Abb. 2. Dioncophyllin C (2), Dioncophyllin B (3), Ancistroealain A (4) und Ancistrocladinium A (5) – Beispiele für die strukturelle Vielfalt der Naphthylisochinolin-Alkaloide mit hervorragender Bioaktivität.

Die Methyl-Gruppe an C-3 des Isochinolins, das ungewöhnliche *meta*-Oxygenierungsmuster an C-6 und C-8 der Ancistrocladaceae-Alkaloide^[16] und der Aufbau des Naphthalin-Bausteins legten die Vermutung nahe, dass die Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide nicht – wie bei Isochinolin-Alkaloiden üblich – ausgehend von aromatischen Aminosäuren erfolgt, sondern auf acetogeninem Weg geschieht. Diese Vermutung wurde durch biosynthetische Untersuchungen in Form von biomimetischen Synthesen der Molekülhälften und Inkorporationsexperimenten in unserem Arbeitskreis bestätigt.^[21-23]

Die Naphthylisochinolin-Alkaloide zeichnen sich allerdings nicht nur durch ihren einzigartigen biosynthetischen Ursprung aus, sondern auch durch ihre pharmakologischen Eigenschaften. Die Vielfältigkeit ihrer Wirksamkeiten steht hierbei ihrer strukturellen Diversität in nichts nach: Es wurden bereits antiprotozoische,^[24-27] fungizide,^[28] larvizide,^[29] molluskizide^[30] und insektizide^[31-33] Aktivitäten beobachtet. Besonders hervorgehoben werden soll hier noch das Dioncophyllin C (**2**), welches das bis heute antiplasmodial aktivste *C,C*-gekoppelte Alkaloid ist.^[27]

Das strukturell und pharmakologisch breite Spektrum der Naphthylisochinolin-Alkaloide wurde im Laufe der Jahre durch die Isolierung und Strukturaufklärung einiger dimerer Vertreter nochmals erweitert (s. Abb. 3).^[34-39]

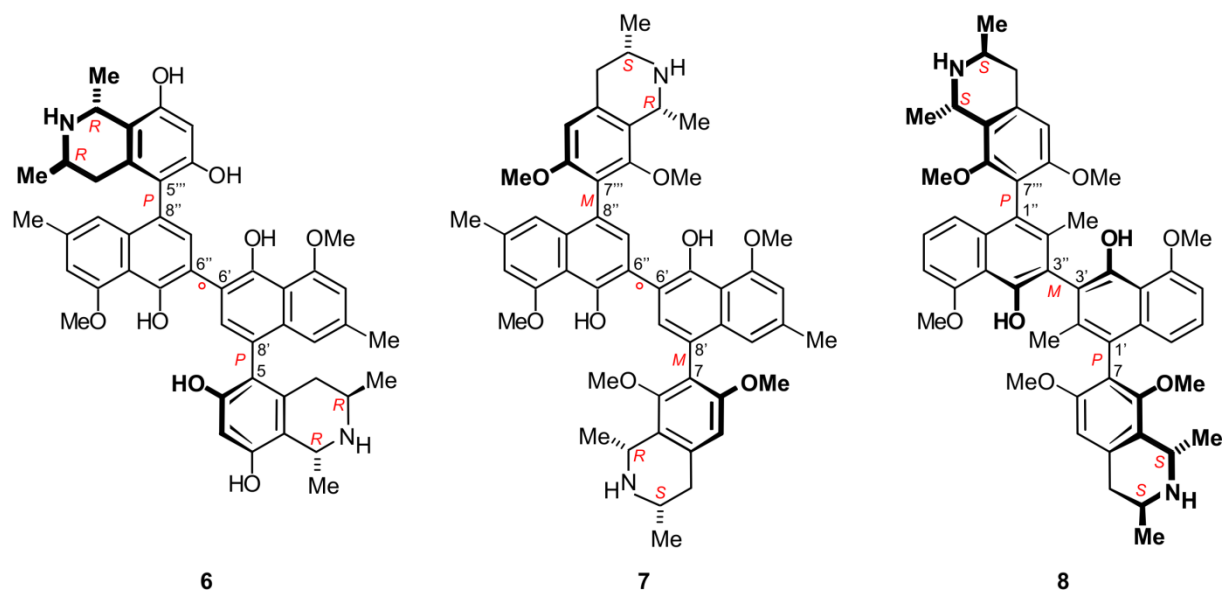


Abb. 3. Dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide: Michellamin B (**6**), Ancistrogriffithin A (**7**) und Shuangancistroretorin A (**8**).

Während einige dieser dimeren Naphthylisochinoline, wie z.B. Ancistrogriffithin A (**7**), gute antiplasmodiale Wirkungen zeigen,^[38] zeichnen sich die Michellamine, v.a. Michellamin B (**6**), durch ihre anti-HIV-Aktivität in besonderem Maße aus.^[34-37] Eine strukturell einzigartige Rolle spielen die Shuangancistrotoctroline,^[39] die vor kurzem in unserem Arbeitskreis von Dr. M. Xu isoliert wurden: Sie sind die ersten dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloide – und die ersten Naturstoffe überhaupt – die drei aufeinanderfolgende stereogene Achsen besitzen. Zusammen mit den vier Stereozentren in den Isochinolin-Teilen beinhalten diese Verbindungen also insgesamt sieben stereogene Einheiten.

All diese Eigenschaften machten die Naphthylisochinolin-Alkaloide, v.a. auch aufgrund ihres geringen natürlichen Vorkommens, zu attraktiven Zielmolekülen für eine totalsynthetische Erschließung. Hierzu wurde in unserem Arbeitskreis eigens eine Methodik entwickelt, das ‘Lacton-Konzept’,^[40] die den atrop-selektiven Aufbau dieser Moleküle ermöglicht. Hierbei werden die beiden Bausteine zuerst über eine Esterbrücke vorfixiert und anschließend Palladium-katalysiert gekuppelt. Die stereoselektive Öffnung des entstandenen Rings erfolgt dann mit chiralen *N*-, *O*- oder *H*-Nucleophilen. Mit Hilfe dieses Konzepts wurden bis heute über 30 stereoselektive Totalsynthesen erfolgreich abgeschlossen.^[41-46]

Die Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncophyllin E (**9**)^[47] und Ancistrotaninanin A (**10**)^[48] (s. Abb. 4), welche über sehr gute antiplasmodiale bzw. antileishmaniale Aktivitäten verfügen, besitzen eine strukturelle Gemeinsamkeit: die sterisch und elektronisch anspruchsvolle C-3'-Kupplungsposition im Naphthalin-Teil. Während alle anderen aus der Natur bekannten Kupplungstypen in unserem Arbeitskreis bereits mit Hilfe des ‘Lacton-Konzepts’ oder verschiedener intermolekularer Kupplungsreaktionen synthetisch erschlossen wurden, war dies für die 5,3'- und 7,3'-Verbrückungen bisher nicht möglich. Dieser Sachverhalt sollte mit der vorliegenden Arbeit berichtet und auf die Synthese dimerer 3'-gekuppelter Alkaloide, wie z.B. das antiplasmodial hochwirksame Jozimin A₂ (**M-11**)^[49] (s. Abb. 4), ausgeweitet werden.

Da die Natur bis heute der größte Lieferant neuer potenzieller Leitstrukturen und Wirkstoffe ist, sollten neben der Synthese bereits bekannter Naturstoffe auch neue Sekundärmetabolite aus Pflanzenmaterial isoliert und auf ihre Bioaktivitäten hin untersucht werden. Man benutzte hierzu Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum*, welche unserem Arbeitskreis von Frau Dr. K. Fester, zu dieser Zeit tätig am Danforth Plant Science Centre in St. Louis, zur Verfügung gestellt wurden.

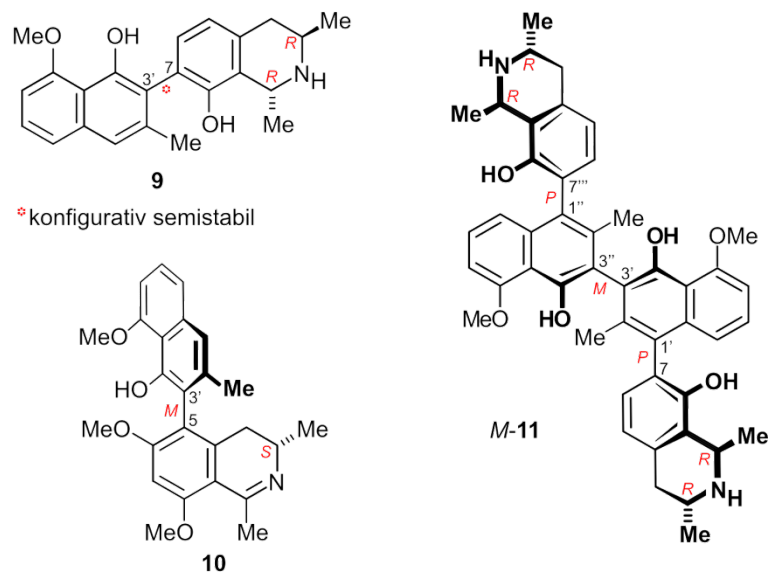


Abb. 4. Zielmoleküle der vorliegenden Arbeit: Dioncophyllin E (**9**), Ancistrotaninanin A (**10**) und Jozimin A₂ (*M-11*).

Für die vorliegende Arbeit ergaben sich damit folgende Zielsetzungen:

- Atrop-selektive Totalsynthese bioaktiver monomerer Naphthylisochinolin-Alkaloide durch Anwendung des ‘Lacton-Konzepts’.
- Synthese strukturell neuer und bioaktiver dimerer Naphthylisochinolin-Alkaloide durch biomimetische phenoxidative Kupplung.
- Isolierung und Strukturaufklärung bisher unbekannter Sekundärmetabolite aus Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum*.

2 Das 'Lacton-Konzept'

Das Phänomen der Atropisomerie wurde innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft lange Zeit eher vernachlässigt. Mit der Erkenntnis, dass sich enantiomerenreine Biaryle, wie z.B. BINAP,^[50,51] hervorragend als Liganden für die asymmetrische Katalyse eignen und viele Naturstoffe eine axial-chirale Biarylachse als zentrales und entscheidendes Strukturmerkmal besitzen,^[52,53] gewann diese Klasse der Stereoisomere jedoch immer mehr an Bedeutung. Die Vielfalt der Strukturen reicht hierbei von einfachen Biphenylen^[54] bis hin zu solch komplexen Molekülen wie dem zuvor erwähnten Shuangancistrosectorin A (**8**) (s. Kapitel 1, Abb. 3).^[39]

Das wachsende Interesse an diesen Verbindungen führte natürlich auch zur Entwicklung zahlreicher Synthesemethoden zum atrop-selektiven Aufbau axial-chiraler Biarylachsen.^[55-58] Im Bereich der Naturstoffchemie wurden bisher allerdings nur sehr wenige Konzepte, die einen effizienten regio- und stereoselektiven Aufbau von Biarylverbindungen erlauben, veröffentlicht. Diese lassen sich hinsichtlich der verfolgten Strategie konzeptionell in drei Gruppen unterteilen:

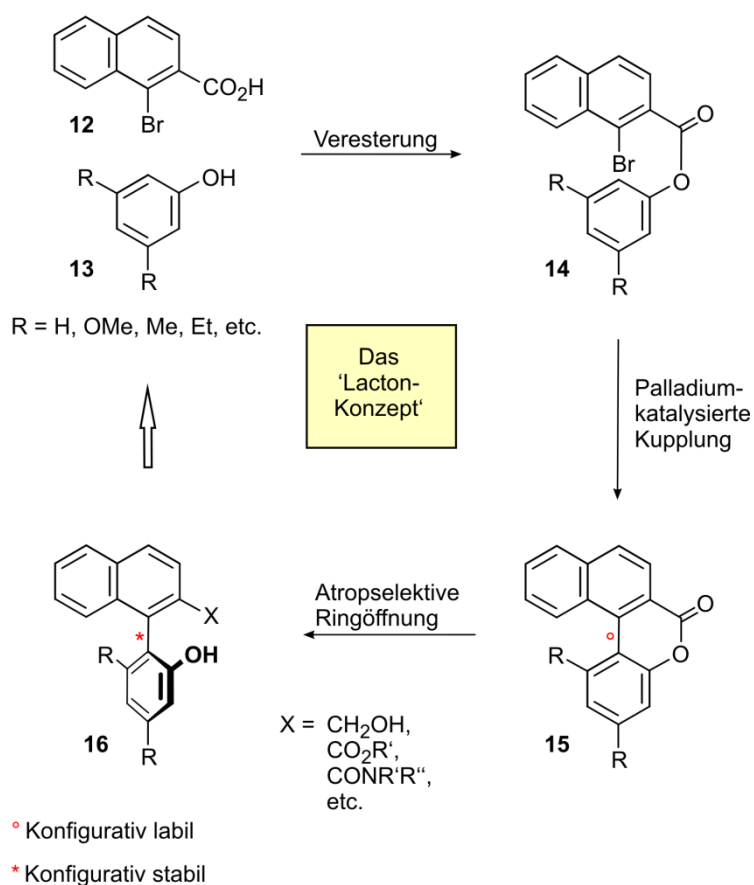
- Atrop-diastereoselektive Biarylkupplungen mit interner asymmetrischer Induktion oder durch Verwendung eines zusätzlichen chiralen Auxiliars.^[59-61]
- Direkte atrop-divergente Biarylkupplungen durch Verwendung chiraler Katalysatoren.^[55,62-64]
- Atrop-divergente Biarylsynthesen durch dynamische kinetische Racematspaltung konfigurativ labiler Biaryle.^[40,65]

Die erstgenannte Strategie liefert im Allgemeinen gute bis sehr gute chemische und optische Ausbeuten, unterliegt allerdings der Einschränkung, dass ein passendes Muster an Funktionalitäten vorhanden sein muss. Weiterhin verlängern sich die Synthesen durch die zusätzlich benötigten Schritte des Einfügens und Abspaltens der chiralen Auxiliare.

Die Methode des direkten atrop-divergenten Aufbaus von Biarylen befindet sich noch im Anfangsstadium der Entwicklung und die Zahl an Beispielen für effektive Synthesen, die sowohl gute chemische Ausbeuten als auch überzeugende optische Reinheiten liefern, ist sehr gering. Fortschritte sind hierbei im Bereich der atrop-enantioselektiven Homokupplung zu

verzeichnen; so wurden in der Arbeitsgruppe von M. Kozlowski 3,3'-disubstituierte 2,2'-Binaphthole in hoher optischer Reinheit hergestellt.^[55]

Die dritte Methodik, das 'Lacton-Konzept',^[40,56,65] wurde in unserem Arbeitskreis speziell zur Synthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden ausgearbeitet, weitete sich aber aufgrund seines Erfolgs auch sehr schnell auf andere Gebiete der Organischen Chemie aus.^[66-69] Der große Vorteil des 'Lacton-Konzepts' besteht darin, dass im Gegensatz zu den meisten anderen bekannten Methoden die Etablierung der Biarylachse und das Einbringen der stereochemischen Information auf zwei Schritte aufgeteilt wird (s. Schema 1).

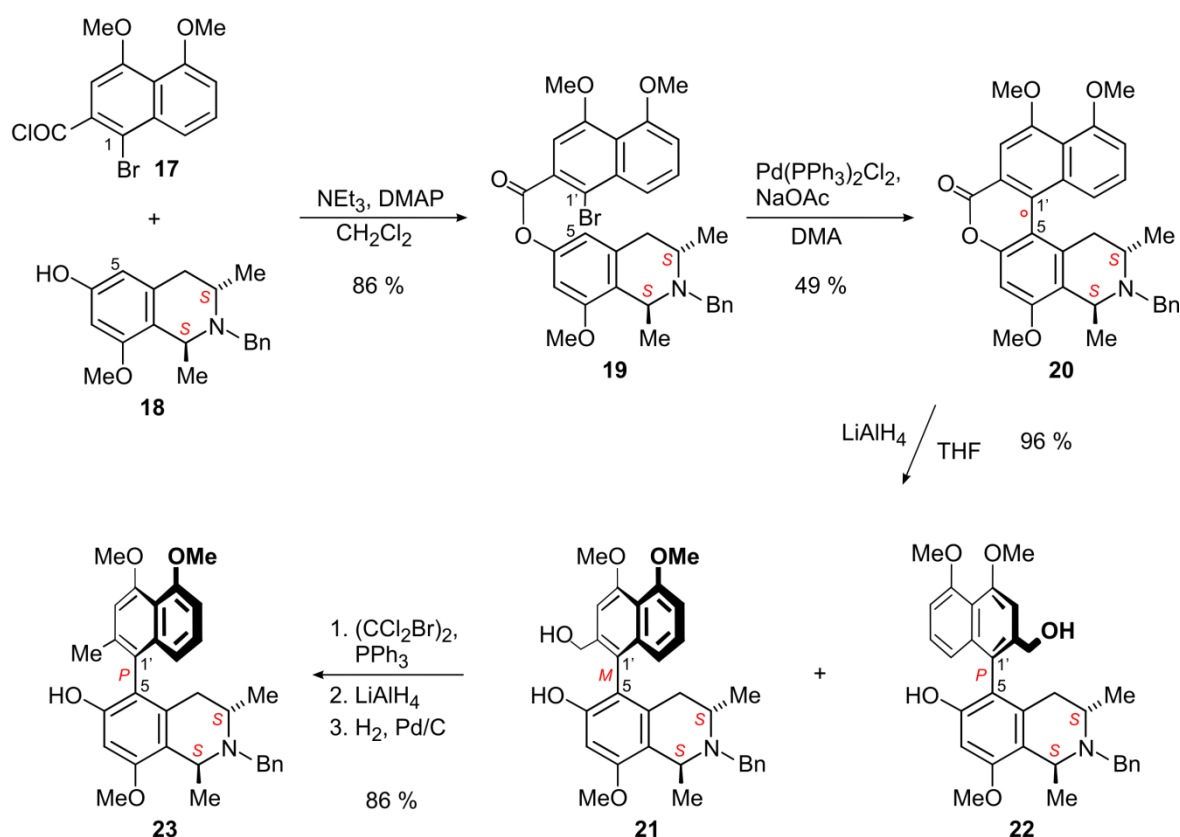


Schema 1. Das Prinzip des 'Lacton-Konzepts'.

Die zu verknüpfenden Bausteine, z.B. **12** und **13**, werden hierzu durch eine Esterbrücke vorfixiert und anschließend intramolekular unter Palladium-Katalyse gekuppelt. Der Aufbau der Biarylachse verläuft hochgradig regioselektiv, bestimmt durch die Position des Halogens und den Angriff in *ortho*-Position zur Phenolfunktion, und liefert die gewünschten Lactone, z.B. **15**, in exzellenten Ausbeuten. Diese lactonverbrückten Biaryle sind nicht, wie ursprünglich angenommen, flach und achiral, sondern helical verdreht, besitzen aber eine sehr geringe Rotationsbarriere. Das bedeutet, dass Lactone wie **15** als Gemische ihrer beiden

Atropisomere, welche sich schnell ineinander umwandeln können, vorliegen. Dieses Gleichgewicht ermöglicht es nun, den Ring im Zuge einer dynamischen kinetischen Racematspaltung mit verschiedensten chiralen H -,^[70-74] N -^[75-78] oder O -Nucleophilen^[79,80] stereoselektiv zu öffnen. Das bevorzugt angegriffene Atropisomer wird hierbei in eine ringgeöffnete und damit konfiguratив stabile Biarylverbindung, wie z.B. **16**, überführt und ständig durch das zurückbleibende, weil nicht reagierende, Atropisomer nachgebildet. Auf diesem Wege ist es möglich, eine nahezu quantitative Umsetzung der Lactonvorstufe zur gewünschten Biarylverbindung zu erreichen, bei guten bis hervorragenden Atrop-Diastereomeren- oder Atrop-Enantiomerenverhältnissen.

Die erste erfolgreiche Totalsynthese eines Naphthylisochinolin-Alkaloids, des Ancistrocladins (**23**), unter 'Lacton-Konzept'-Bedingungen wurde bereits 1986 in unserem Arbeitskreis durchgeführt (s. Schema 2).^[41] Die Ringöffnung geschah hier allerdings noch nicht atrop-selektiv, sondern wurde durch eine einfache Reduktion mit LiAlH_4 vollzogen.

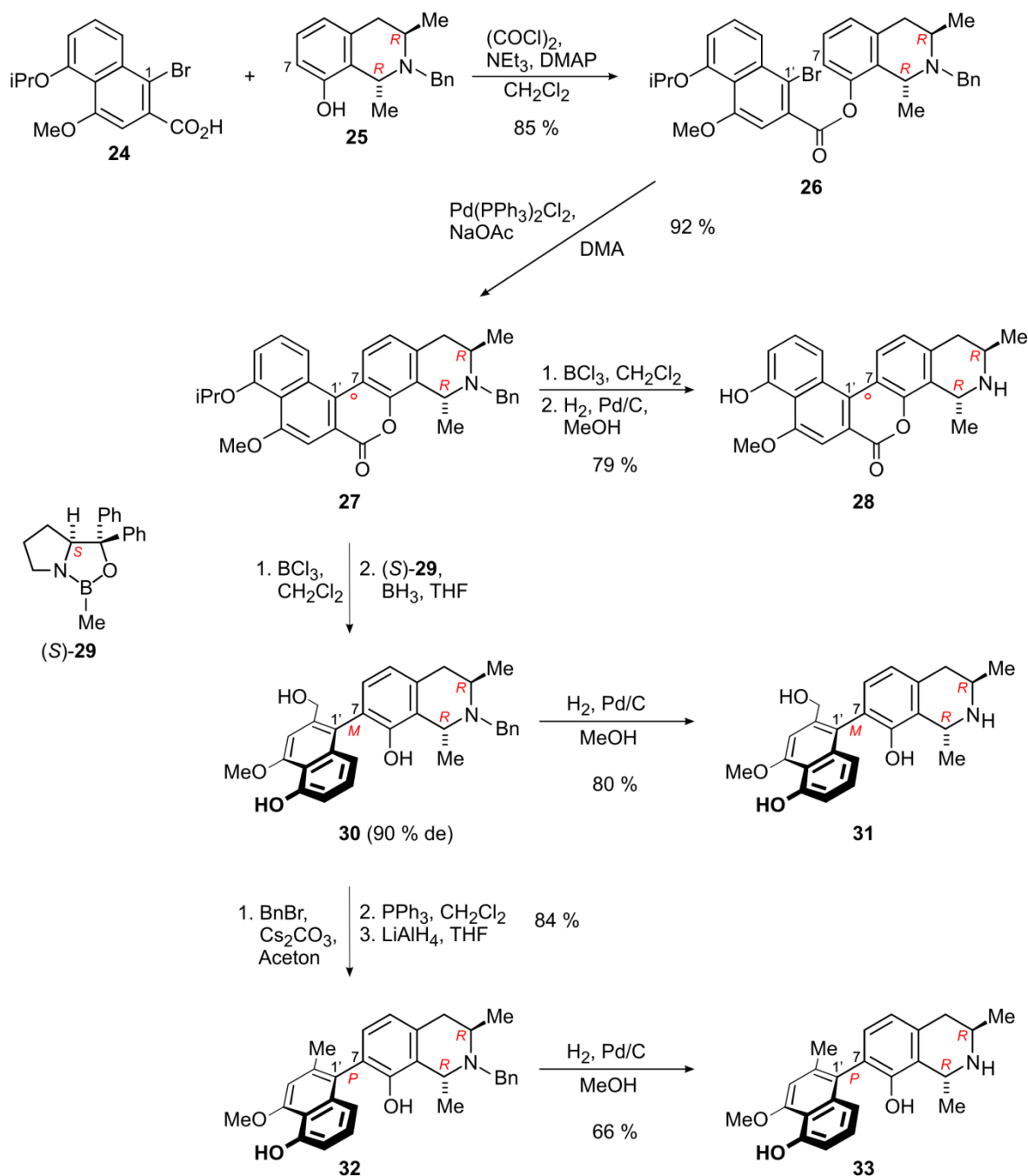


Schema 2. Totalsynthese von Ancistrocladin (**23**) – erste erfolgreiche Anwendung des 'Lacton-Konzepts'.

Wie in Schema 2 zu sehen ist, lässt sich die entstandene *ortho*-Hydroxymethyl-Gruppe durch Deoxygenierung mit Dibromtetrachlorethan und Triphenylphosphin und anschließende

Reduktion problemlos in eine Methyl-Gruppe überführen und ist auch für weitere, evtl. benötigte Transformationen nutzbar. Die phenolische OH-Funktion lässt sich bei Bedarf reaktiv entfernen^[46] oder substituieren, z.B. durch eine Phosphin-Gruppe.^[81]

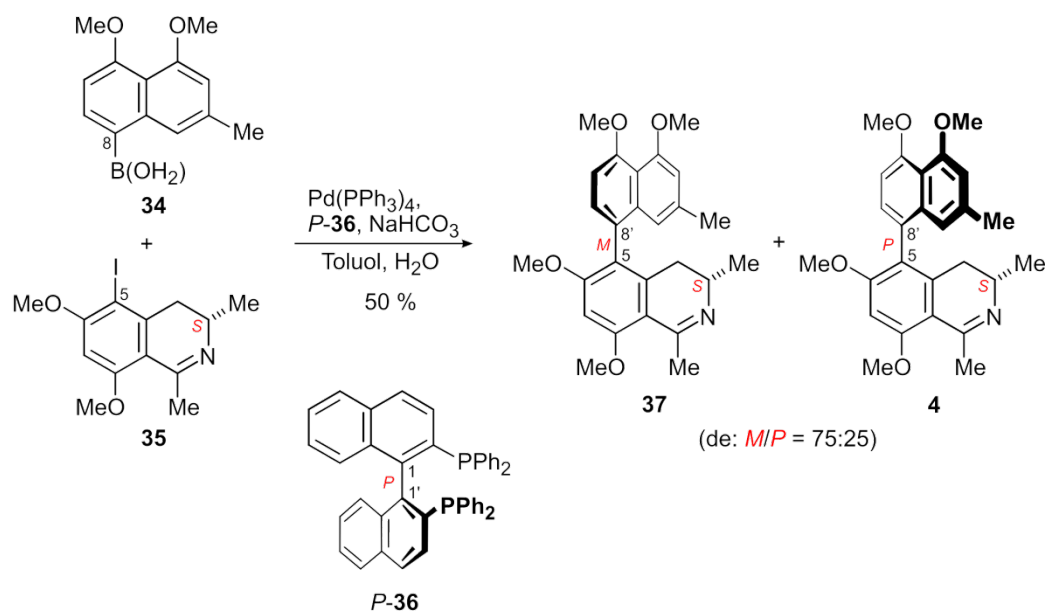
Eine weitere Totalsynthese aus unserem Arbeitskreis, die nochmals sehr eindrucksvoll die Stärken des 'Lacton-Konzepts' unterstreicht, ist die Synthese der drei Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncolacton A (**28**), Dioncopeltin A (**31**) und 5'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**33**) aus der gemeinsamen Lactonvorstufe **27** (s. Schema 3).^[44]



Schema 3. Totalsynthese von Dioncolacton A (**28**), Dioncopeltin A (**31**) und 5'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**33**) aus der gemeinsamen Lactonvorstufe **27**.

Die reduktive Ringöffnung mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ in Anwesenheit des Oxazaborolidins *S*-(**29**)^[82,83] lieferte den Alkohol **30** mit einem Diastereomerenüberschuss von 90% und ist auch im Allgemeinen die effektivste und erfolgreichste Methode zur atrop-selektiven Reduktion der konfigurativen labilen Lactone.^[70-72] Der Großteil der durchgeführten Ringöffnungen wurde mit bis zu stöchiometrischen Mengen des CBS-Katalysators bewerkstelligt, es gibt jedoch auch Beispiele für einen tatsächlich katalytischen Einsatz der Oxazaborolidine mit hervorragenden Ergebnissen.^[72]

Ein gewisser Nachteil des 'Lacton-Konzepts' lässt sich in der Notwendigkeit des Vorhandenseins einer C_1 -Funktion in *ortho*-Position zur Biarylachse finden. Dieses Problem ließ sich beispielsweise bei der Synthese der 5,8'-gekuppelten Korupensamine A und B derart lösen, dass man eine Phenyl-Carbonsäure mit dem entsprechenden Isochinolin-Teil veresterte und anschließend intramolekular kuppelte.^[45] Am erhaltenen axial-chiralen Phenyl-Isochinolin wurde dann abschließend die Naphthalin-Hälfte fertig synthetisiert. In diesem Fall handelte es sich aber, im Gegensatz zur sonst üblichen konvergenten Herangehensweise, um eine lineare Synthese und man verlor die Möglichkeit des getrennten und somit erleichterten Aufbaus der beiden Molekülhälften. Eine weitere Alternative, die Einführung und spätere Abspaltung einer C_1 -Einheit, würde die Synthese der betreffenden Zielmoleküle natürlich um einige Reaktionsschritte verlängern. Aus diesen Gründen wurden für die Totalsynthese solcher Naphthylisochinolin-Alkaloide auch intermolekulare Kreuzkupplungsmethoden mit verschiedensten Metall-Katalysatoren verwendet, wie z.B. die Suzuki-, Stille- und Negishi-Kupplungen für die Synthesen der Korupensamine A und B oder Dioncophyllin B (**3**).^[84-89] Die generelle Anwendbarkeit dieser intermolekularen Kupplungsalternativen wird jedoch durch deren Sensibilität gegenüber hoher sterischer Hinderung stark limitiert. Weiterhin muss in den meisten Fällen, aufgrund der Verwendung achiraler Katalysatoren, auch auf jeden Einfluss auf die Stereokontrolle verzichtet werden, so dass nur die interne asymmetrische Induktion zum Tragen kommt. Die ersten nennenswerten Erfolge mit atrop-enantioselektiven Suzuki-Kupplungen konnten im Jahr 2000 von Cammidge^[90] und Buchwald^[91] verzeichnet werden, die Übertragung dieser grundlegenden Arbeiten auf Systeme, wie sie in der Natur vorkommen, gelang jedoch nur in einigen wenigen Fällen.^[58] Ein Beispiel hierfür ist die in unserem Arbeitskreis durchgeführte Totalsynthese der atropisomeren Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrotaninanin B (**37**) und Ancistroalain A (**4**) mittels verschiedener chiraler Katalysatoren.^[92] Das beste Ergebnis, eine Gesamtausbeute von 50% und ein Diastereomerenverhältnis von $M/P = 75:25$, erhielt man hierbei durch Einsatz des chiralen Liganden *P*-**36** (s. Schema 4).



Schema 4. Atrop-enantioselektive Suzuki-Kupplung zur Synthese von Ancistrotanzanin B (**37**) und dessen Atropisomer Ancistroealain A (**4**).

Ein ähnliches Resultat wurde später auch von S. Rüdener bei der Synthese von *5-epi-4'-O*-Demethylancistrobertsonin C erzielt.^[93] Vergleicht man die allgemeinen Kupplungsausbeuten dieser Suzuki-Reaktionen mit denen des 'Lacton-Konzepts', so stellt man eindeutig fest, dass Letzteres, v.a. bei sterisch anspruchsvollen Substraten, wesentlich bessere chemische Ausbeuten liefert. Zieht man zusätzlich einen Vergleich der optischen Reinheiten heran, wird deutlich, dass das 'Lacton-Konzept' auch weiterhin die Methode der Wahl zur Synthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden und auch anderen axial-chiralen Biarylen ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das in unserem Arbeitskreis entwickelte 'Lacton-Konzept' alle Bedingungen, die an eine effiziente Synthese von chiralen Biarylverbindungen gestellt werden, erfüllt. Es erlaubt eine regioselektive Kupplung der zu verknüpfenden Bausteine in guten bis sehr guten Ausbeuten, auch im Falle sterisch äußerst anspruchsvoller Substituenten. Die milden Bedingungen der Heck-Kupplung und der reduktiven Ringöffnung sind mit einer Vielzahl an funktionellen Gruppen kompatibel. Die Möglichkeit der atropdivergenten Öffnung der Lactone im Zuge einer dynamischen kinetischen Racematspaltung lässt es zu, beide Atropisomere aus einer gemeinsamen Vorstufe zu erhalten. Das hierbei anfallende unerwünschte Atropisomer kann zusätzlich in das Lacton zurücküberführt und erneut geöffnet werden, was zu einer hohen chiralen Ökonomie führt. Die Ausweitung dieser Strategie auf die dynamische und die nichtdynamische kinetische Racematspaltung von Lactolen bzw. siebengliedrigen Lactonen war ebenfalls erfolgreich. Der wichtigste Punkt aber

ist, dass das 'Lacton-Konzept', im Gegensatz zu vielen anderen Methoden, nicht nur bei einfachen Modellsystemen Anwendung findet, sondern bereits viele, teils hochfunktionalisierte Naturstoffe erfolgreich unter diesen Bedingungen synthetisiert wurden.

3 Totalsynthese von Dioncophyllin E und 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A

3.1 Vorarbeiten und Retrosynthetische Analyse

Mit Hilfe des 'Lacton-Konzepts' (s. Kapitel 2) und weiterer bekannter Kreuzkupplungsmethoden (z.B. Suzuki-^[93] oder Stille-Kupplungen^[94]) wurden bis heute fast alle in der Natur gefundenen Kupplungstypen der Naphthylisochinolin-Alkaloide (5,1',^[41] 5,8',^[45] 7,1',^[43] 7,6',^[88,89] 7,8'^[94]) zugänglich gemacht. Die Ausnahmen bilden die beiden Kupplungstypen an C-3' des Naphthalins, 5,3' und 7,3', was insofern verwunderlich ist, als dieser Alkaloidtyp schon seit der Entdeckung des Ancistrocladidins^[95,96] vor fast 40 Jahren bekannt ist. Um diese „Syntheselücke“ zu schließen, kam als ein attraktives und lohnendes Ziel einer entsprechenden Totalsynthese v.a. das 7,3'-gekuppelte Dioncophyllin E (**9**) (s. Abb. 5) in Betracht, welches in unserem Arbeitskreis von K. Messer aus *Dioncophyllum thollonii* isoliert worden war.^[47] Dioncophyllin E (**9**) erwies sich mit einem IC₅₀-Wert von 21.0 ng mL⁻¹ als antiplasmodial hochaktiv und offenbarte auch eine strukturell äußerst interessante und seltene Eigenschaft innerhalb der Klasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide: eine konfigurativ semistabile Biarylachse! Dies wird durch die verminderte sterische Hinderung an der Achse bedingt, was zu einer langsamen Atrop-Diastereomerisierung führt.

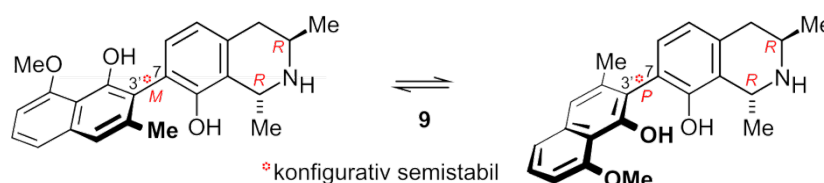
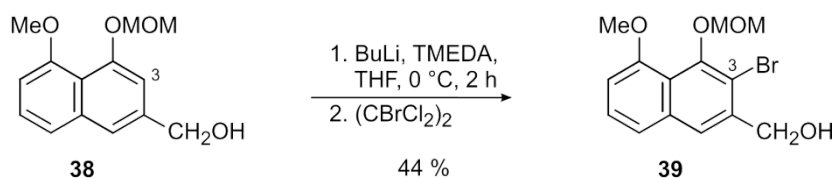


Abb. 5. Struktur von Dioncophyllin E (**9**).

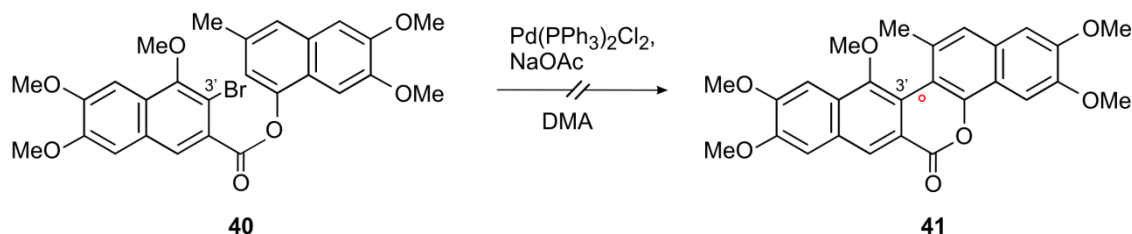
Der Aufbau von Dioncophyllin E (**9**) sollte aufgrund der vielen Vorteile des bereits beschriebenen 'Lacton-Konzepts' ebenfalls unter Verwendung dieser Methodik erfolgen. Allerdings zeigten sich in der Vergangenheit bereits Probleme beim Aufbau C-3'-verbrückter Naphthylisochinoline, beginnend mit der benötigten und nahezu präzedenzlosen Funktionalisierung am sterisch stark gehinderten C-3 des Naphthalin-Bausteins. Die ersten Arbeiten hierzu stammen von J.-P. Geisler aus unserem Arbeitskreis.^[97] Im Schlüsselschritt seiner Synthese sollte ein Brom-Atom durch eine DoM-Reaktion (Directed *ortho*-Metalation) regioselektiv am C-3 des Naphthalins **38** eingeführt werden. Direkte Bromierungsversuche lieferten zuvor lediglich an C-1 oder C-8 halogenierte Naphthaline. Eine Methoxymethoxy-Funktion an C-4 und eine Hydroxymethyl-Gruppe an C-2 sollten den für die DoM-Reaktion

benötigten dirigierenden Effekt ausüben. Die von Geisler in diesem Schritt erreichte Ausbeute von nur 16% konnte von S. Rüdener auf 44% erhöht werden (s. Schema 5),^[98] die problematische Aufreinigung des Rohprodukts und die schlechte Reproduzierbarkeit machten jedoch die Schwierigkeit der C-3-Funktionalisierung deutlich.



Schema 5. DoM-Reaktion zur Funktionalisierung des Naphthalins **38** nach S. Rüdener.^[98]

Ein weiteres Problem liegt in der fehlenden Reaktivität der C-3-Position. Dies offenbarte sich in der Diplomarbeit von B. Schwarz,^[99] die sich mit der Synthese von *M*-(-)-Gossypol beschäftigte. Zur Testung der Kupplungsbedingungen für die Anwendung am realen System sollte das Modelllacton **41** synthetisiert werden (s. Schema 6). Überraschenderweise verlief der Palladium-katalysierte Kupplungsversuch ohne Erfolg und auch die bei Kupplungen häufig auftretende Hydrodehalogenierung wurde nicht beobachtet. Stattdessen wurde nur **40** reisoliert.

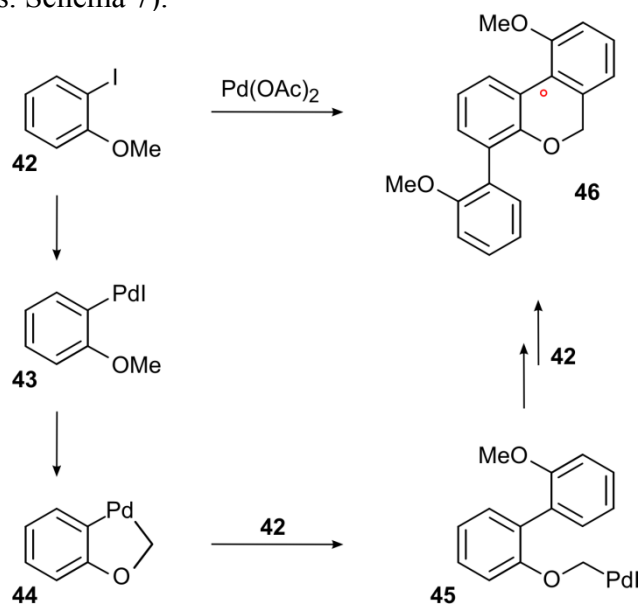


Schema 6. Versuch der Kupplung zum Modelllacton **41** durch B. Schwarz.^[99]

Der Grund für dieses Versagen wurde von S. Güssregen mit Hilfe von AM1-Rechnungen aufgeklärt.^[100] So ist der Orbitalkoeffizient bei Naphthylestern mit Brom-Substituenten in β -Position an der Kohlenstoff-Halogen-Bindung etwa um die Hälfte geringer als der Koeffizient bei α -Naphthylestern. Geht man davon aus, dass für den nucleophilen Angriff des Palladium(0)-Komplexes ein großer Orbitalkoeffizient notwendig ist, wird klar, warum die Kupplung an dieser Position mit derartigen Schwierigkeiten behaftet ist.

Die Schutzgruppe, die während der Veresterung für die Naphthol-Funktion von Dioncophyllin E (**9**) notwendig ist, birgt ein weiteres potenzielles Problem. So geht aus den Arbeiten von G. Dyker,^[101-104] der sich mit halogenierten Aromaten wie **42** und deren

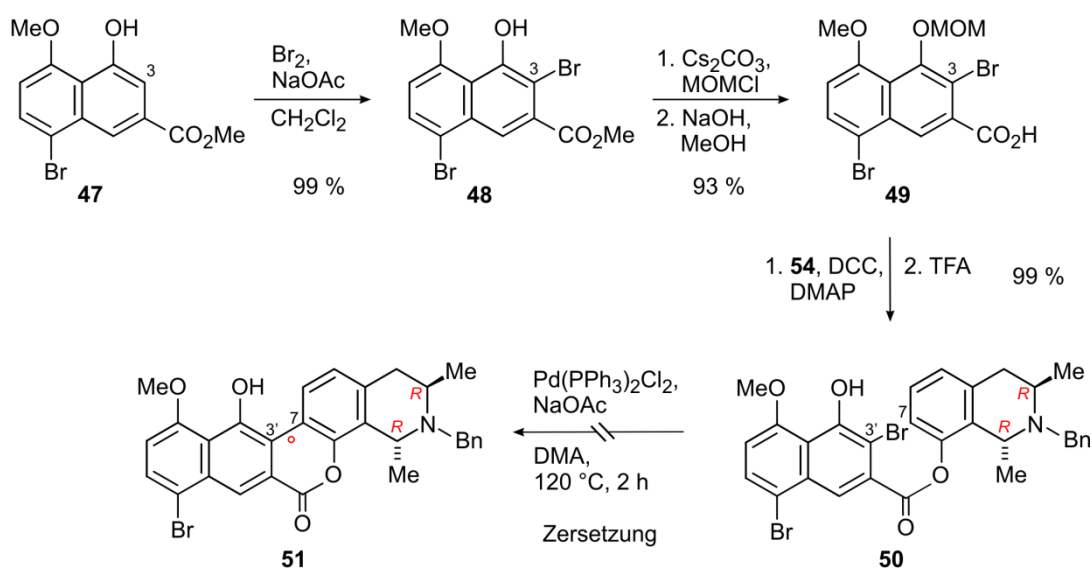
Palladium-katalysierten Umsetzungen beschäftigte, hervor, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der C-H-Aktivierung am Isochinolin in Konkurrenz zur Insertion in die α -C-H-Bindung verschiedener Schutzgruppen steht. So wurde die Bildung des trimeren Produktes **46** erklärt (s. Schema 7).



Schema 7. Konkurrierende C-H-Aktivierung von Schutzgruppen nach G. Dyker.^[101-104]

Die konkurrierende C-H-Aktivierung ist nicht nur auf *ortho*-ständige Methoxy-Gruppen beschränkt, sondern wurde ebenso für Benzyl-Schutzgruppen und direkt kernständige *t*-Butyl-Gruppen beobachtet. Mit diesem Sachverhalt befasste sich z.B. auch T. Pabst während seiner Dissertation in unserem Arbeitskreis,^[105] in der er sich mit der stereoselektiven Synthese von Mastigophoren A und B beschäftigte.

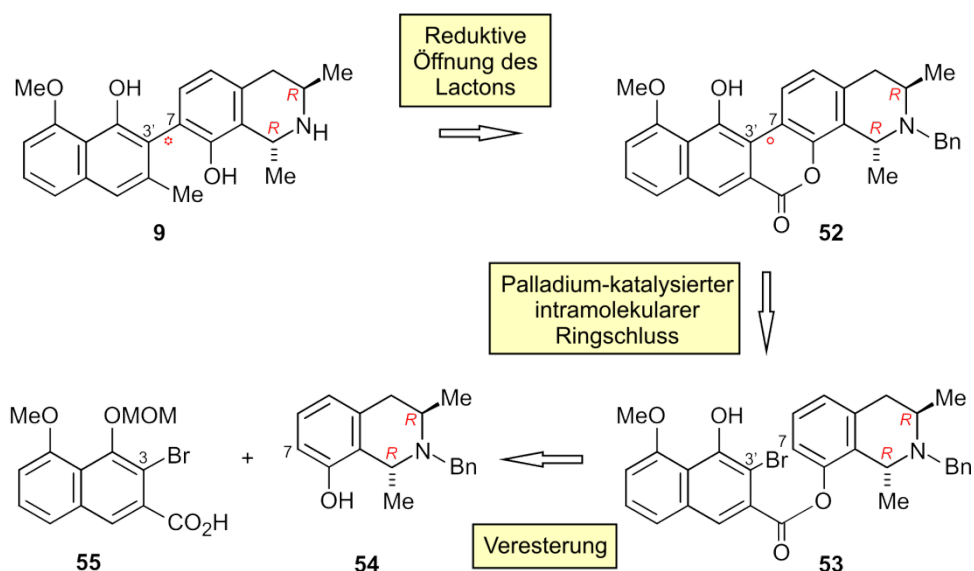
In der eigenen Diplomarbeit konnte die Funktionalisierung der C-3-Position des Naphthalins in Kooperation mit S. Rüdener durch eine komplett regioselektiv verlaufende Bromierung mit molekularem Brom deutlich optimiert werden (s. Schema 8).^[98,106] Die für eine elektrophile Substitution eigentlich bevorzugte C-1-Position wurde hierbei von einem bereits im Molekül befindlichen Brom-Atom an C-8 blockiert. Die anschließend von Rüdener durchgeführten Kupplungsversuche scheiterten allerdings und lieferten nur Zersetzungsprodukte.



Schema 8. Direkte Bromierung des Naphthalins **47** und anschließender Kupplungsversuch zum Lacton **51**.

Als Grund für das Scheitern der Kupplung wurde die im Vergleich zur C-8'-Position geringere Reaktivität der Kohlenstoff-Halogen-Bindung an C-3', die bereits weiter oben erläutert wurde, angesehen. Die aktive Palladium-Spezies inserierte also zuerst in die C-Br-Bindung an C-8'. Dies verhinderte den Aufbau der Biarylachse und erklärte gleichzeitig das Auftreten von Zersetzungsprodukten durch mögliche Nebenreaktionen. Auf die Lösung dieses Problems, eine selektive Hydrodehalogenierung, und die darauffolgenden Kupplungsversuche, die Teile der eigenen Arbeiten waren, wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen.

Der Aufbau von Dioncophyllin E (**9**) sollte, mit Rücksicht auf die erläuterten Vorarbeiten und dem daraus erhaltenen Erkenntnisgewinn, dem 'Lacton-Konzept' gemäß auf konvergentem Weg erfolgen (s. Schema 9). Die retrosynthetische Analyse der Zielverbindung **9** führte zum Schlüsselintermediat der Synthese, dem Lacton **52**, welches durch einen Palladium-katalysierten Ringschluss ausgehend vom Ester **53** erhalten werden sollte. Die hierfür benötigten Bausteine waren das monophenolische, *trans*-konfigurierte Tetrahydroisochinolin **54**^[43,89,107] und die monohalogenierte 3-Brom-Naphthalincarbonsäure **55**.



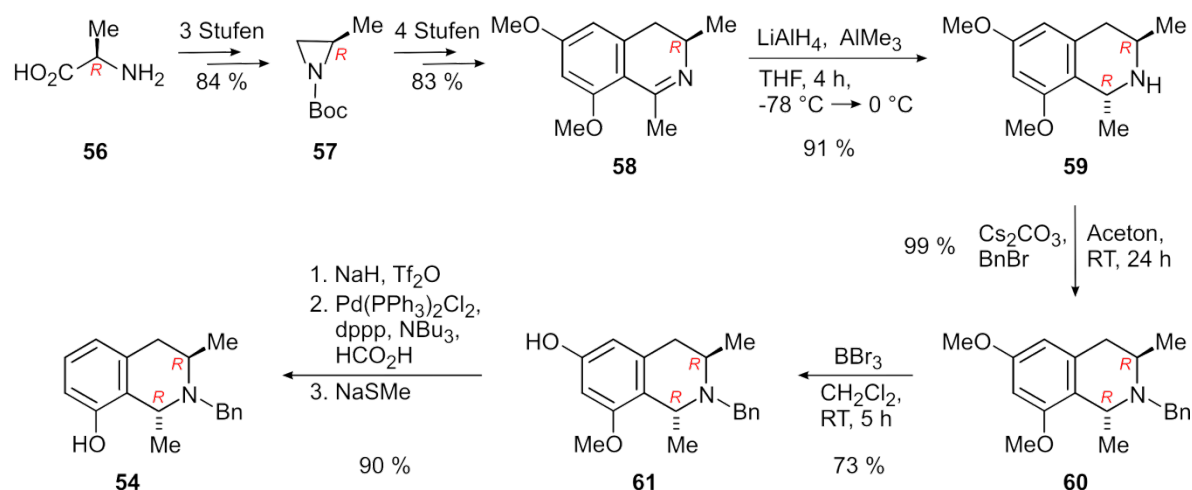
Schema 9. Retrosynthetische Analyse von Dioncophyllin E (9) gemäß dem 'Lacton-Konzept'.

Die Arbeitsgruppe von J.C. Morris veröffentlichte die bisher einzig bekannte Total-synthese eines 7,3'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloids, des Ancistrocladidins.^[108] Die verfolgte Syntheseroute, deren Schlüsselschritt eine Blei-(IV)-vermittelte *ortho*-Arylierung war, beinhaltet neben der hohen Toxizität des verwendeten Kupplungsreagenzes noch zwei weitere Probleme: Sie verlief weitestgehend linear und ohne jegliche Stereoselektivität! Die Etablierung eines neuen konvergenten Syntheseweges zu 7,3'-gekuppelten Alkaloiden, am Beispiel des konfigurativen semistabilen Dioncophyllins E (9), mit Hilfe des in unserem Arbeitskreis entwickelten 'Lacton-Konzepts' war daher ein herausforderndes und lohnendes Ziel. Die prinzipielle Übertragbarkeit der beschrittenen Route auf die atrop-selektive Synthese konfigurativer stabiler 3'-verbrückter Alkaloide, wie z.B. Ancistrocladidin, würde deren Wert zusätzlich steigern.

3.2 Synthese des Isochinolin-Bausteins

Zur Synthese des benötigten Tetrahydroisochinolins 54 folgte man einer in unserem Arbeitskreis gut etablierten Route.^[89,107,109] (s. Schema 10). Den Ausgangspunkt bildete die Aminosäure D-Alanin (56), welche nach Reduktion mit LiAlH_4 und Einführung einer Boc-Schutzgruppe zum Aziridin 57 umgesetzt wurde. Grignard-Reaktion mit 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol, Entschützung und Ringschluss unter Bischler-Napieralski-Bedingungen

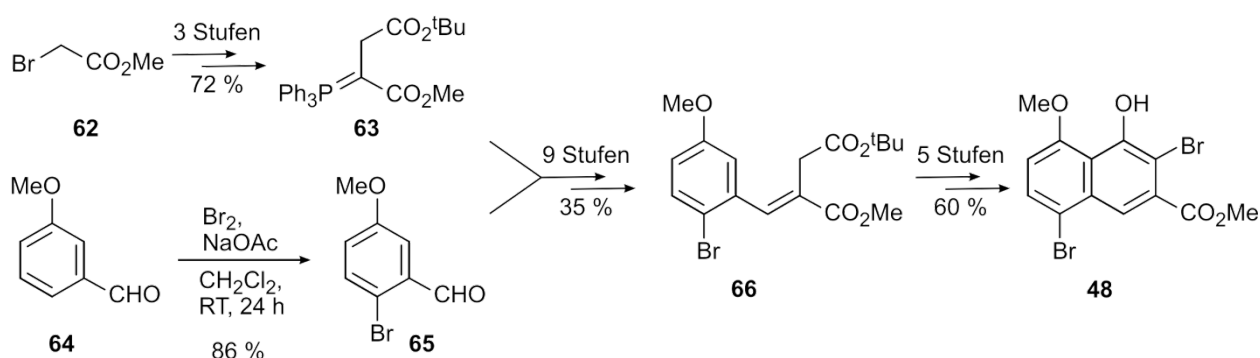
lieferte das Dihydroisochinolin **58**, welches mit einer Kombination aus $\text{LiAlH}_4/\text{AlMe}_3$ diastereoselektiv zum *trans*-konfigurierten Tetrahydroisochinolin **59** reduziert wurde. Der Benzilylierung des Stickstoffs folgte eine regioselektive *O*-Demethylierung an C-6 mittels BBr_3 . Diese Methode wurde neu erarbeitet und lieferte gegenüber der literaturbekannten Etherspaltung mit HBr (46% Ausbeute)^[107] eine wesentlich bessere Ausbeute von 73%. Nach erfolgter Deoxygenierung an C-6 schloss man die Synthese mit einer *O*-Demethylierung an C-8 ab.



Schema 10. Synthese des benötigten Tetrahydroisochinolin-Bausteins **54**.

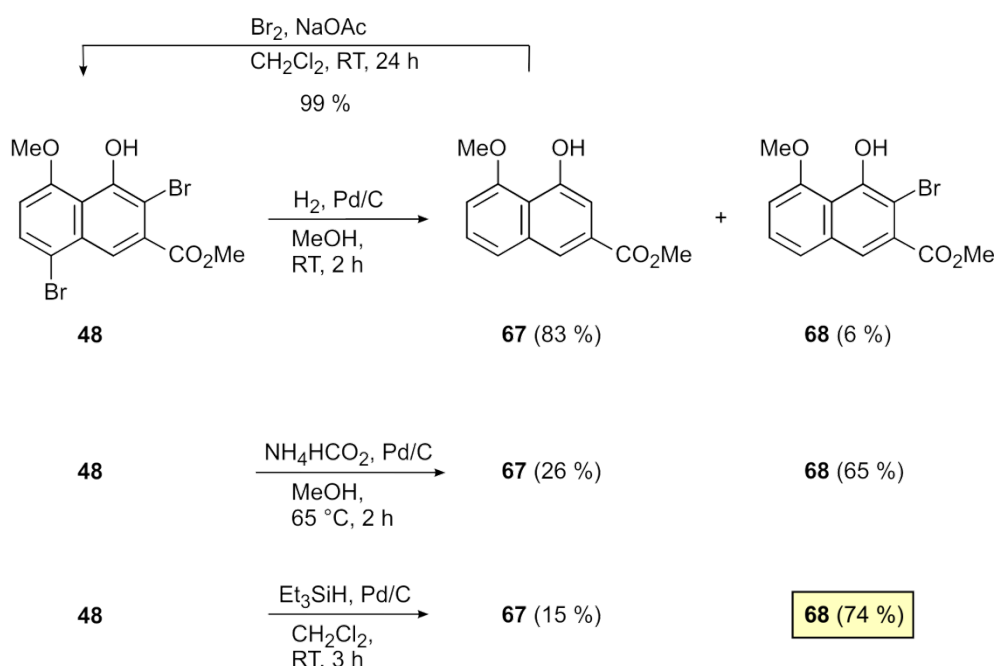
3.3 Synthese des Naphthalin-Bausteins und erster Kupplungsversuch

Die literaturbekannte Synthese des Naphthalin-Grundgerüsts **48** (s. Schema 11) begann mit der Herstellung des Wittig-Reagenzes **63**, ausgehend von Bromessigsäuremethylester (**62**),^[110,111] und der Bromierung des Methoxybenzaldehyds **64**.^[112] Die folgende Wittig-Reaktion lieferte das Succinat **66**, welches durch selektive *tert*-Butylester-Spaltung mit TFA, Cyclokondensation, Verseifung und direkte Bromierung zum Naphthol **48** umgesetzt wurde.^[98,113]



Schema 11. Synthese des Naphthalin-Grundgerüsts **48**.

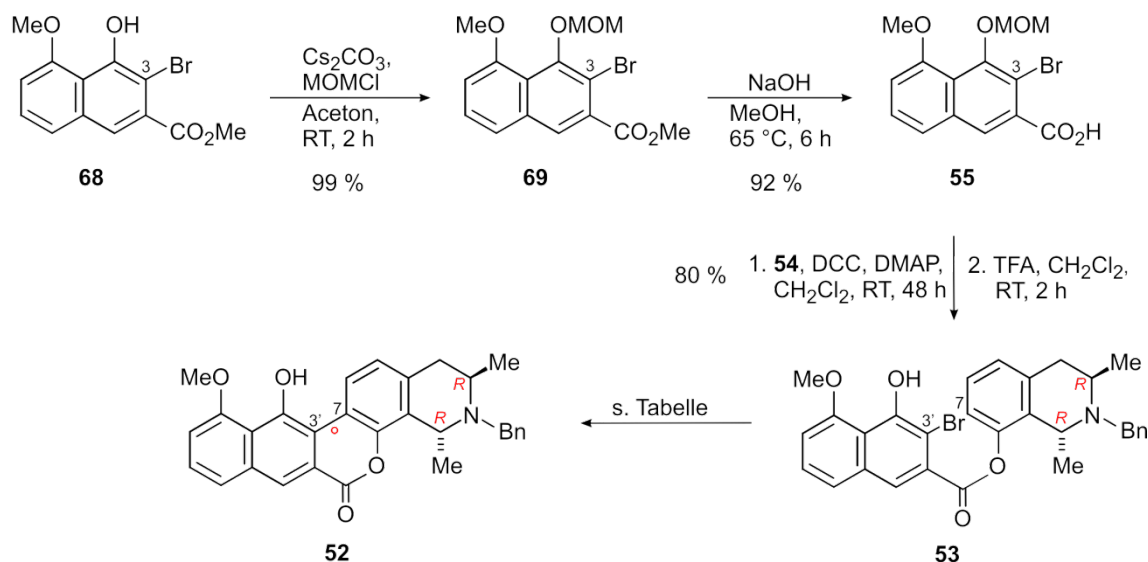
Es musste nun ein Weg gefunden werden, die bei der Kupplung störende zweite Halogenfunktion an C-8 zu eliminieren. Die Untersuchung verschiedener Hydrodehalogenierungsbedingungen, welche unter Federführung von S. Rüdener zu Beginn der eigenen Arbeiten durchgeführt wurde, erschien sehr vielversprechend, da die Elektrophilie der C-3-Position durch die freie OH-Funktion an C-4 stark herabgesetzt und das Brom-Atom an C-8 weniger sterisch abgeschirmt wird, so dass die oxidative Insertion der Pd(0)-Spezies bevorzugt in die C-Br-Bindung an C-8 erfolgen sollte. Erste Versuche mit molekularem Wasserstoff ergaben jedoch keinerlei Bevorzugung bei der Entfernung eines der beiden Brom-Substituenten (s. Schema 12). Einen ersten Erfolg verbuchte man bei der Verwendung von Ammoniumformiat als Hydrierreagenz, welches das erwünschte Naphthol **68** in einem Verhältnis von 2.5:1 mit dem komplett hydrodehalogenierten **67** lieferte. Dieses Ergebnis verbesserte man nochmals durch den Einsatz von Triethylsilan, welches die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur in CH₂Cl₂ erlaubte. Die benötigte Verbindung **68** erhielt man hiermit in einer Ausbeute von 74%, während **67** nur noch zu 15% anfiel. Abschließend erhöhte man die Effizienz dieser Strategie zusätzlich durch die quantitative Rebromierung von **67** zu **48**. Durch diese Recycling-Möglichkeit wurde also nahezu jeglicher Substanzverlust vermieden.



Schema 12. Untersuchung der selektiven Hydrodehalogenierung am Naphthalin **48**.

Die Hydroxy-Gruppe des monobromierten Naphthols **68** schützte man durch Reaktion mit Chlormethoxymethan und Cs₂CO₃ mit einer MOM-Gruppe (MOM = Methoxymethoxy) (s. Schema 13). Die Verseifung der Methyl ester-Funktion mit 2M NaOH lieferte die

Naphthalincarbonsäure **55**, welche mit dem zuvor synthetisierten Isochinolin-Baustein **54** verestert und anschließend mit TFA entschützt wurde. Die erste von S. Rüdener durchgeführte intramolekulare Heck-Kupplung lieferte eine Kupplungsausbeute von 7%,^[98] welche, in den nun alleine fortgeführten Arbeiten, unter systematischer Variation der Kupplungsparameter lediglich auf 11% erhöht werden konnte.



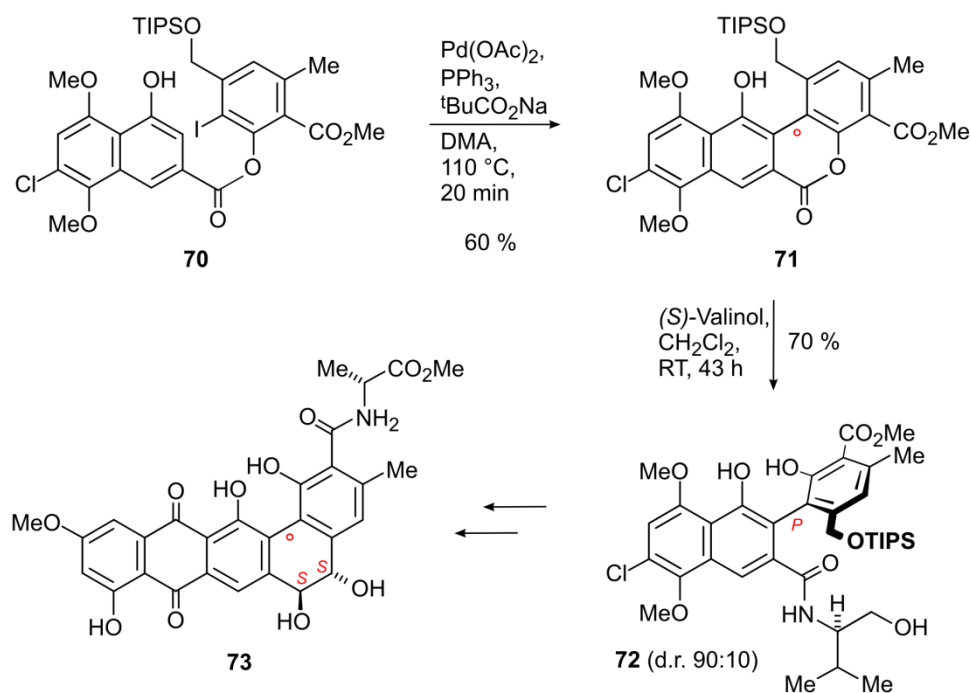
Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Base	T [°C]	Ausbeute [%]
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMA	NaOAc	100	–
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMF	NaOAc	120	11
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMF	NaOAc	100	–
4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMF	NaOPiv	100	–
5	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	DMF	NaOAc	100	4
6	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	DMF	NaOAc	120	–
7	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	DMF	NaOPiv	100	–
8	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	NaOAc	100	–
9	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	NaOPiv	100	–
10	Pd(PPh ₃) ₄	MeCN	NaOAc	100	–

Schema 13. Synthese der Naphthalincarbonsäure **55** und Kupplungsversuche zum Lacton **52** mit systematischer Variation der Kupplungsparameter.

In Abhängigkeit der Temperatur beobachtete man bei den meisten Ringschlussversuchen keinerlei Reaktion oder sie ergaben gelb fluoreszierende Zersetzungsprodukte, die nicht isolier- und charakterisierbar waren (säulenchromatographische Aufreinigungsversuche an SiO₂, Al₂O₃ und Sephadex oder präparative HPLC an RP₁₈-Material). Aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit der Kupplungsergebnisse und der nicht weiter optimierbaren Ausbeuten dieses Schrittes wurde die bisher verfolgte Strategie verworfen. In der weiteren Arbeit erhoffte man sich von einer leicht variierten Form des 'Lacton-Konzepts', welche im folgenden Kapitel näher erläutert wird, neue Impulse und einen erfolgreichen Abschluss dieser Naturstoffsynthese.

3.4 'Inverse Halogenierung' – eine Variante des 'Lacton-Konzepts'

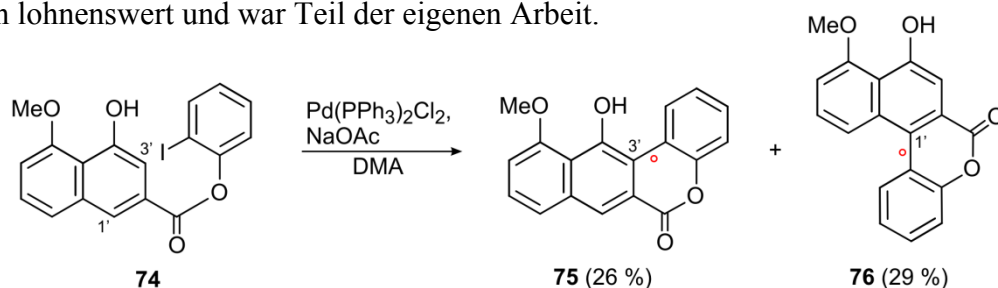
Bei der Synthese der Benanomicin-Pradimicin-Antibiotika wendete K. Suzuki eine Variante des 'Lacton-Konzepts' mit 'inverser Halogenierung' an (s. Schema 14).^[67,114,115] Die Bezeichnung 'invers' bezieht sich auf die Position des Halogens, welches sich in diesem Fall am phenolischen Aryl befand und nicht wie üblich am Aromaten mit der Carbonsäurefunktion. Das auf diese Weise aus dem Ester **70** erhaltene Lacton **71** wurde mit *S*-Valinol stereoselektiv geöffnet und die Synthese von Benanomicinon (**73**) über weitere Zwischenstufen erfolgreich abgeschlossen.



Schema 14. Benanomicinon-Synthese mit 'inverser Halogenierung' nach K. Suzuki.^[114,115]

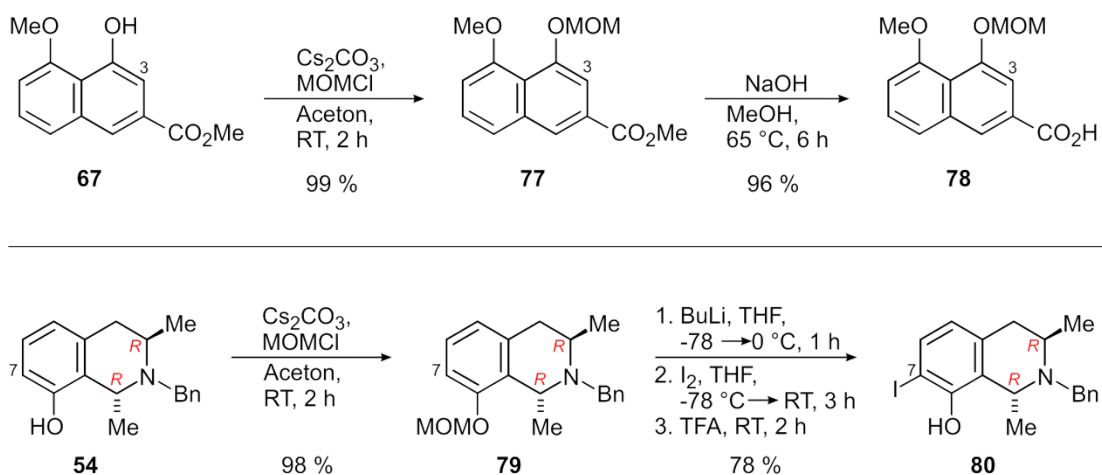
Eine Übertragung des Konzeptes der ‘inversen Halogenierung’ auf die Synthese von Dioncophyllin E (**9**) würde bedeuten, dass sich der zur Kupplung benötigte Halogen-Substituent nicht mehr im Naphthalin-, sondern im Isochinolin-Teil befinden würde. Man könnte damit folgerichtig die zuvor in Kapitel 3.1 bzgl. der geringen Reaktivität der C-3'-Position erläuterten Probleme, die aus dem sehr kleinen Orbitalkoeffizienten an der Kohlenstoff-Halogen-Bindung bei β -Naphthylestern resultierten und auch in den eigenen Kupplungsversuchen offensichtlich wurden (s. Kapitel 3.2), umgehen.

Die erste Untersuchung hierzu unternahm S. Rüdener mit einer Testkupplung am Modellsystem **74**, einem Ester bestehend aus der nun Halogen-freien Naphthalincarbonsäure **78** und *ortho*-Iodphenol (s. Schema 15).^[98] Dieser Kupplungsversuch lieferte zwar eine im Vergleich zu vorherigen Ergebnissen deutlich bessere Gesamtausbeute von 55%, offenbarte aber auch das Problem der zusätzlichen freien C-1'-Kupplungsposition in der Naphthalin-Hälfte und der damit verbundenen Bildung eines Regioisomeren-Gemisches des gewünschten 3'-Lactons **75** und des 1'-Lactons **76** im Verhältnis 1:1. Obwohl die erweiterte sterische Hinderung des Isochinolin-Teils im realen System die Gefahr einer Verschiebung der Ausbeute hin zum unerwünschten 1'-gekuppelten Lacton in sich barg, erschien die Untersuchung dieser Herangehensweise aufgrund der guten Kupplungs-Gesamtausbeute dennoch lohnenswert und war Teil der eigenen Arbeit.



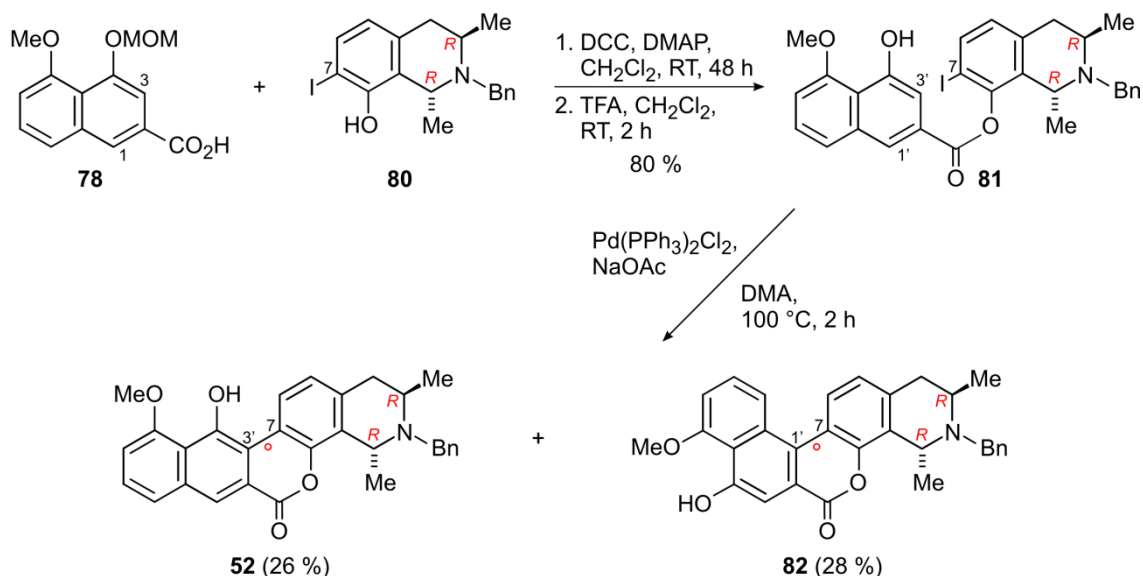
Schema 15. Kupplung mit ‘inverser Halogenierung’ am Modellsystem **74** nach S. Rüdener.^[98]

Zur Synthese von Dioncophyllin E (**9**) mittels des ‘Lacton-Konzeptes’ mit ‘inverser Halogenierung’ musste zuerst die komplett hydrodebromierte Naphthalincarbonsäure **78** hergestellt werden (s. Schema 16). Dies geschah analog zur Synthese von **55** (s. Schema 13) durch Umsatz des Naphthols **67** mit Cs_2CO_3 und Chlormethoxymethan und anschließende Verseifung des Methylesters mit 2M NaOH. Das selektiv an C-7 funktionalisierte Isochinolin **80** erhielt man ausgehend von **54** mittels einer DoM-Reaktion und anschließender Freisetzung der OH-Gruppe an C-8.



Schema 16. Synthese der Naphthalin- und Isochinolin-Bausteine **78** und **80**.

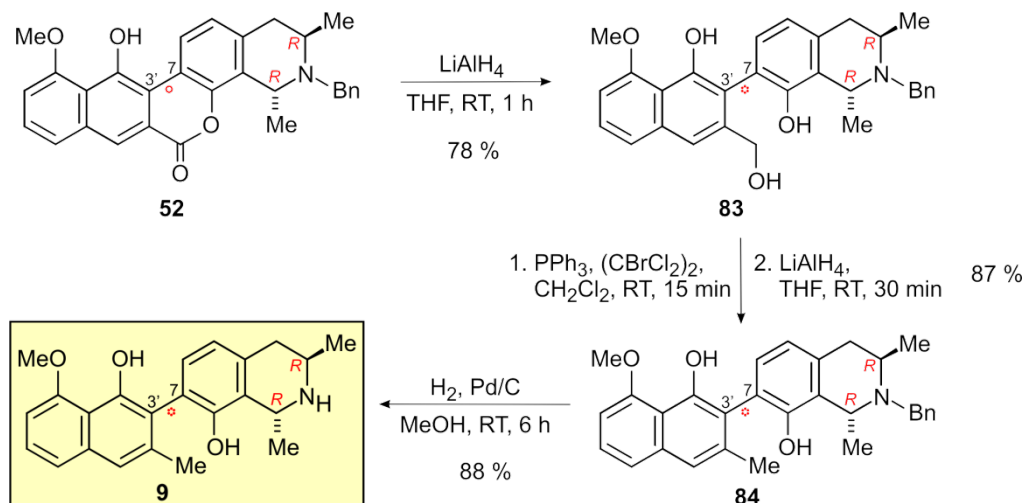
Alle folgenden Reaktionen und Aufarbeitungsschritte mit iodierten Substanzen musste man aufgrund deren Lichtempfindlichkeit unter Lichtausschluss durchführen. Die beiden Bausteine **78** und **80** veresterte man und entfernte die MOM-Schutzgruppe an C-4' durch Umsatz mit TFA (s. Schema 17). Die Kupplung mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ als Katalysator und NaOAc als Base lieferte die beiden zu erwartenden regioisomeren Lactone **52** und **82** in einer Ausbeute von insgesamt 54%. Obwohl C-1' gegenüber C-3' sowohl sterisch als auch elektronisch günstiger für den Ablauf der intramolekularen Heck-Reaktion erschien, erhielt man **52** und **82** glücklicherweise in einem Verhältnis von 1:1.



Schema 17. Anwendung des 'Lacton-Konzepts' mit 'inverser Halogenierung' auf die Totalsynthese von Dioncophyllin E (**9**).

Die Lacton-Kupplung führte man in analoger Art und Weise erneut mit einem Brom-Substituenten an C-8' durch, um einerseits den Einfluss dieses Substituenten auf die intramolekulare Heck-Kupplung zu untersuchen und andererseits dessen dirigierenden Effekt durch die Blockierung der C-1'-Position auszunutzen. Alle Kupplungsversuche führten allerdings nur zur Zersetzung des Eduktes.

Das Lacton **52** setzte man mit LiAlH₄ in einer Ausbeute von 78% zum Alkohol **83** um (s. Schema 18). Weitere Ringöffnungen mit NaBH₄ und dem Oxazaborolidin *S*-(**29**) lieferten dagegen nur Ausbeuten von 72% bzw. 67%. Während man in den ersten beiden Fällen nur 1:1-Gemische (Bestimmung per analytischer HPLC) der beiden Atropisomere von **83** erhielt, fiel bei der Verwendung von *S*-(**29**) jedoch eines der Atropisomere vermehrt an (de 87 %). Da dies eine gute Möglichkeit zur Überprüfung der konfigurativen Stabilität von **83** bot, führte man eine entsprechende Untersuchung an der analytischen HPLC durch und stellte fest, dass innerhalb von 24 h eine Äquilibrierung der beiden Peaks 1 und 2 erfolgte (s. Abb. 6). Somit war sichergestellt, dass auch die alkoholische Vorstufe von Dioncophyllin E (**9**) konfigurativ semistabil war und sich die beiden Atropisomere von **83** langsam bei Raumtemperatur ineinander umwandelten. Folglich war die Ringöffnung mit LiAlH₄, aufgrund der höchsten chemischen Ausbeute der getesteten Reagenzien und der nicht benötigten Stereoselektivität der Oxazaborolidine, die Methode der Wahl. Die Reduktion der benzylichen Hydroxymethyl-Gruppe erfolgte mittels eines Hydroxy-Halogen-Austauschs mit anschließender reduktiver Eliminierung des Halogens über zwei Stufen. Den Abschluss der ersten erfolgreich durchgeführten Totalsynthese eines 3'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloids unter 'Lacton-Konzept'-Bedingungen bildete die Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung. Das synthetisch erhaltene **9** stimmte in allen physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften mit dem Naturstoff überein.



Schema 18. Erfolgreicher Abschluss der Totalsynthese von Dioncophyllin E (**9**).

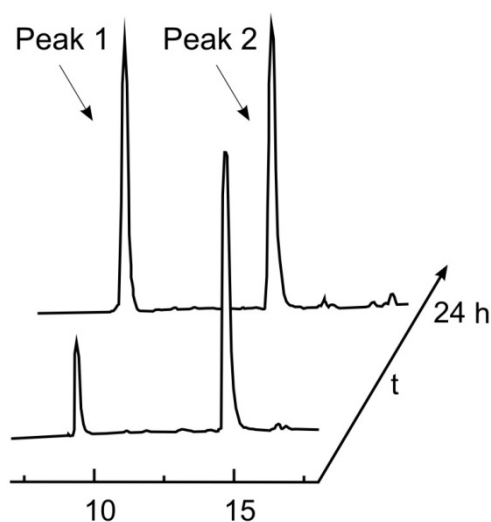


Abb. 6. Analyse der Umwandlung von Peak 1 in Peak 2 an der analytischen HPLC und Beweis der konfigurativen Semistabilität von **83**.

Das bei der Kupplungsreaktion ebenso erhaltene 7,1'-gekuppelte Lacton **82** diente in den weiteren Arbeiten als Precursor für ein neues Naphthylisochinolin, namentlich 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**85**) (s. Abb. 7). Im Gegensatz zu dessen 4'-*O*-methylierter Variante, Dioncophyllin A (**86**)^[43,116,117] und dem regioisomeren 5'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**33**)^[118] konnte **85** bisher in der Natur noch nicht gefunden werden. Nach erfolgter Synthese wollte man diese neue Verbindung daher als Referenzsubstanz benutzen, um durch Co-Elutionsexperimente mit natürlichen Pflanzenextrakten dessen natürliches Vorkommen zu untersuchen. Die Testung der Bioaktivitäten von **85** schien ebenfalls sehr interessant, v.a. auch im Hinblick auf den Einfluss des *O*-Methylierungsmusters auf die biologische Wirksamkeit im Vergleich zu **86** und **33** und die damit verbundene Erweiterung der Studien der Struktur-Aktivitäts-Beziehung (SAR) in unserem Arbeitskreis.

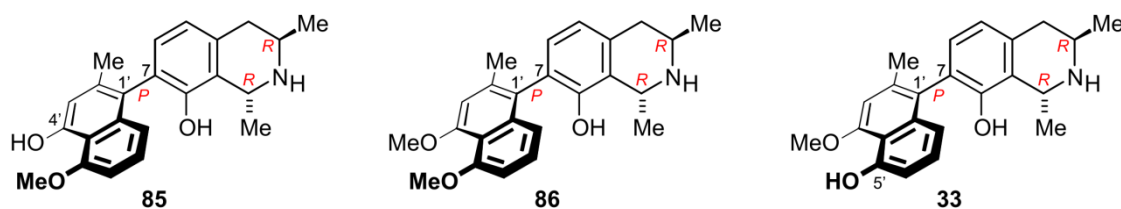
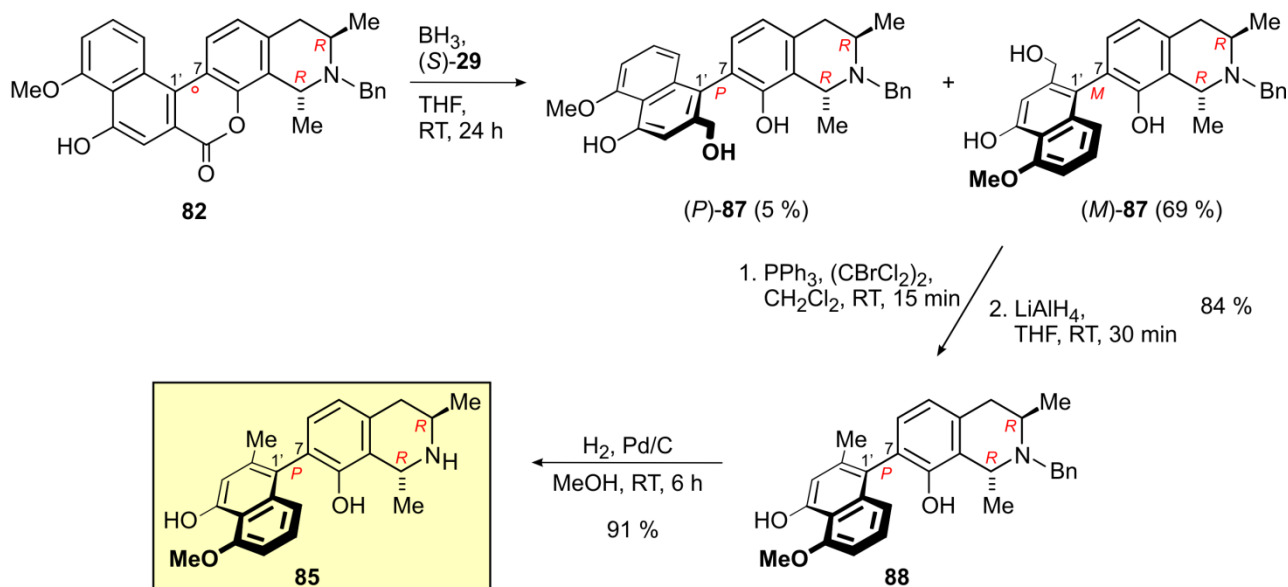


Abb. 7. Das neue potenzielle Alkaloid 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**85**) und dessen bekannte Derivate Dioncophyllin A (**86**) und 5'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**33**).

Die Öffnung des konfigurativ labilen Lactons **82** führte man, im Gegensatz zur Dioncophyllin-E-Synthese, atrop-diastereoselektiv mit dem (*S*)-Oxazaborolidin (*S*)-**29** und

BH₃•THF durch (s. Schema 19). Man erhielt die beiden atropisomeren Alkohole (*M*)- und (*P*)-**87** in einer guten chemischen Ausbeute und in einem hervorragenden Diastereomerenverhältnis von 93:7 (*M/P*). Die Reduktion der Hydroxymethyl-Gruppe an C-2 und die Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe bildeten auch hier den Abschluss der Synthese.



Schema 19. Atrop-selektive Synthese von 4'-O-Demethyldioncophyllin A (**85**).

Der *P*-Konfiguration an der Biarylachse des synthetisierten Naphthylisochinolins versicherte man sich durch die Aufnahme^[119] eines CD-Spektrums und den Vergleich der erhaltenen Kurve mit dem bekannten Spektrum von Dioncophyllin A (**86**)^[120] (s. Abb. 8). Die nahezu perfekte Übereinstimmung der Spektren, mit einem ersten negativen Cotton-Effekt für beide Verbindungen, bestätigte das Vorliegen der gewünschten Achsenkonfiguration.

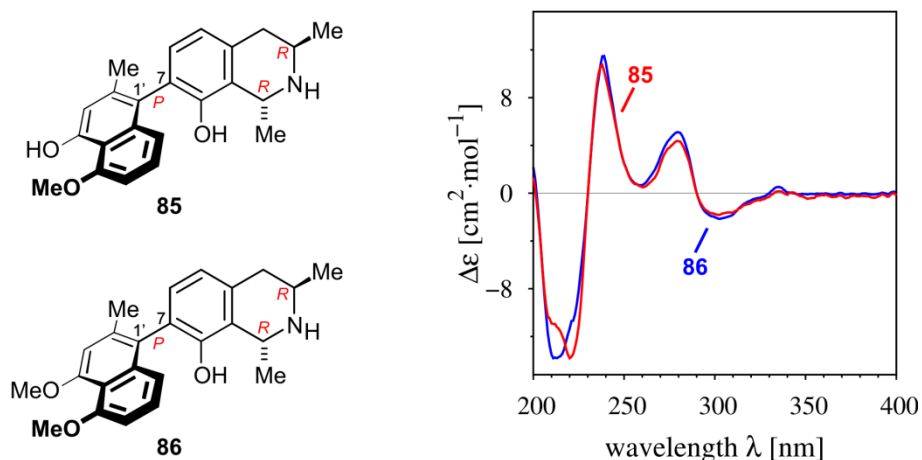


Abb. 8. Vergleich der CD-Spektren von 4'-O-Demethyldioncophyllin A (**85**) und Dioncophyllin A (**86**).

3.5 Abschließende Untersuchungen und Zusammenfassung

Das natürliche Vorkommen von **85** überprüfte man durch Co-Elutionsexperimente mit verschiedenen Pflanzenextrakten (*Triphyophyllum peltatum*, *Ancistrocladus congolensis*, *Ancistrocladus tanzaniensis* und *Ancistrocladus tectorius*) an der analytischen HPLC, fand jedoch keinerlei Hinweise auf das Vorhandensein von **85** in diesem Material.

In den Bioaktivitätstests, die allesamt von Prof. Dr. R. Brun am Schweizerischen Tropeninstitut in Basel durchgeführt wurden, zeigte **85** mit einem IC_{50} -Wert von 242 ng mL^{-1} eine gute Wirksamkeit gegen den Erreger der *Malaria tropica*, *Plasmodium falciparum*, und erwies sich damit im Vergleich zur Referenzsubstanz Chloroquin, welche einen IC_{50} -Wert von 53.0 ng mL^{-1} aufweist, als nur viereinhalbmal weniger aktiv (s. Tabelle 1). Dieses Ergebnis unterstützt auch die bisherigen Resultate der SAR-Studien unserer Arbeitsgruppe,^[121] die besagen, dass die antiplasmodiale Aktivität eines Moleküls mit zunehmender Anzahl freier alkoholischer oder phenolischer Sauerstoff-Funktionen steigt. Der IC_{50} -Wert von Dioncophyllin A (**86**) liegt z.B. nur bei $1.44 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$,^[24] während sich 5'-O-Demethyldioncophyllin A (**33**) ($IC_{50} = 340 \text{ ng mL}^{-1}$)^[118] hinsichtlich der Bioaktivität im gleichen Bereich bewegt wie das regioisomere **85**. Neben der antiplasmodialen Wirksamkeit offenbarte Verbindung **85** keine weiteren nennenswerten Aktivitäten.

Tabelle 1. Bioaktivitätswerte [$\mu\text{g mL}^{-1}$] von 4'-O-Demethyldioncophyllin A (**85**) im Vergleich zum Standard des jeweiligen Testsystems.

Eintrag	85
<i>Plasmodium falciparum</i> (Stamm NF54)	0.242
Standard: Chloroquin (0.053)	
<i>Trypanosoma cruzi</i>	8.870
Standard Benznidazol (0.509)	
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	2.220
Standard Melarsoprol (0.003)	
<i>Leishmania donovani</i>	>100
Standard Miltefosin (0.248)	
Zytotoxizität L-6	3.320
Standard Podophyllotoxin (0.004)	

Die – durch die Benanomicinon-Synthese nach K. Suzuki inspirierte – Anwendung der ‘inversen Halogenierung’ führte zum Abschluss der ersten erfolgreichen Totalsynthese eines 7,3'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloids, Dioncophyllin E (**9**), mittels des in unserem Arbeitskreis entwickelten ‘Lacton-Konzepts’ und ebnete somit den Weg für den atrop-selektiven Aufbau weiterer Vertreter dieses Kupplungstyps.^[122] Das bei der Synthese zusätzlich erhaltene Lacton-Regioisomer **82** setzte man zu dem bisher nicht in der Natur gefundenen 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**85**) um, welches in den anschließenden Bioaktivitätstests eine gute antiplasmodiale Wirksamkeit zeigte und ein wertvoller Precursor für die weitere Synthesearbeit war (s. Kapitel 4).

4 Semi- und Totalsynthese von Jozimin A₂ und 3'-*epi*-Jozimin A₂

4.1 Retrosynthetische Überlegungen

Das dimere Naphthylisochinolin-Alkaloid Jozimin A₂ (**M-11**) (s. Abb. 9) wurde in unserem Arbeitskreis von G. Zhang aus einer bisher phylogenetisch und phytochemisch nicht beschriebenen kongolesischen *Ancistrocladus*-Art isoliert.^[49,123] Es ist das erste dimere Alkaloid des Dioncophyllaceae-Typs, d.h. es liegen eine 3*R*-Konfiguration und eine unsubstituierte C-6-Position im Isochinolin vor, und besteht aus zwei symmetrisch an C-3' und C-3'' verknüpften 4'-*O*-Demethyldioncophyllin-A-Hälften (**85**). Die Synthese von **85** wurde im vorherigen Kapitel beschrieben. Durch die hohe sterische Hinderung an der zentralen Achse besitzt **M-11**, ebenso wie das in Kapitel 1 erwähnte Shuangancistroretectorin A (**8**),^[39] drei aufeinanderfolgende stereogene Achsen. Die strukturell ähnlichsten Naphthylisochinolin-Dimere sind die – wie alle Jozimine – bisher nur synthetisch bekannten Verbindungen Jozimin A (**89**)^[124] und Jozipeltin A (**90**)^[125] (s. Abb. 9). Jozimin A₂ (**M-11**) erwies sich in den Bioaktivitätstests mit einem IC₅₀-Wert von 1.00 ng mL⁻¹ als antiplasmodial hochaktiv und reihte sich mit diesem Ergebnis in die Gruppe der wirksamsten C,C-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide überhaupt ein. Diese strukturellen und biologischen Eigenschaften machten **M-11** natürlich auch zu einem lohnenden Syntheseziel.

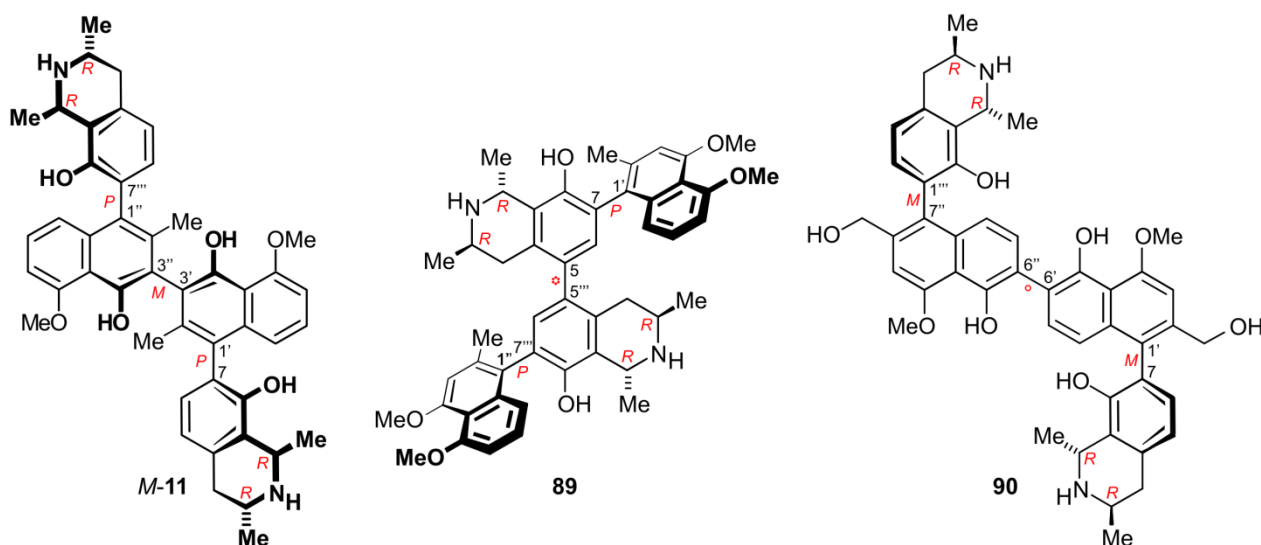
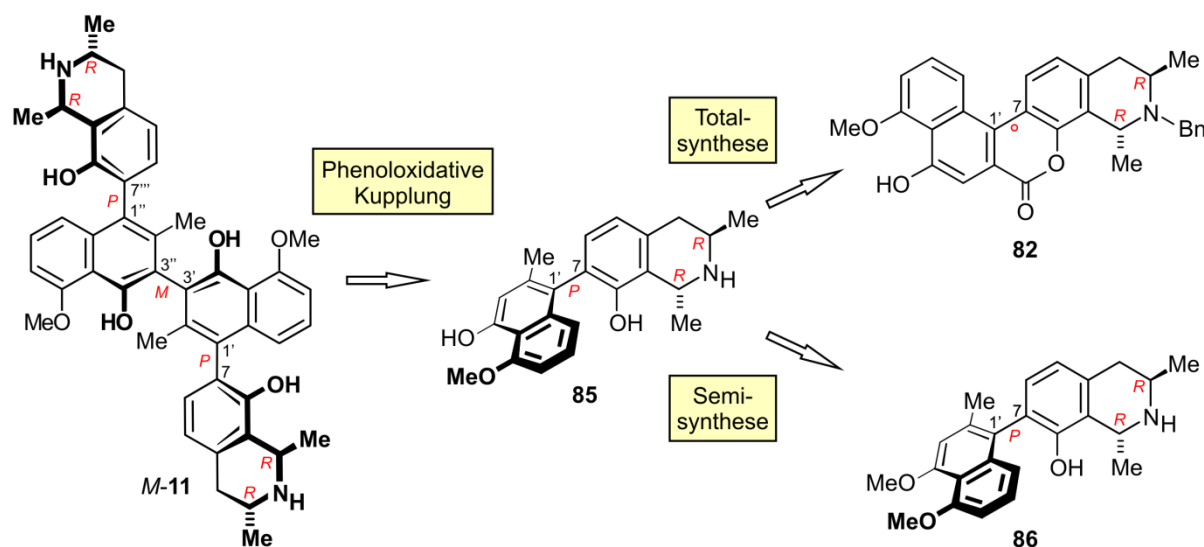


Abb. 9. Die strukturell ähnlichen Naphthylisochinolin-Dimere Jozimin A₂ (**M-11**), Jozimin A (**89**) und Jozipeltin A (**90**).

Die bisher bekannten Totalsynthesen dimerer Naphthylisochinolin-Alkaloide beschränken sich, im Hinblick auf die zentrale Achse, auf sterisch weniger gehinderte Verbindungen wie

89, **90** oder die in Kapitel 1 beschriebenen Michellamine.^[124-128] Hierbei wurden die monomeren Alkaloid-Einheiten jeweils durch eine biomimetische phenoxidative Kupplung zu den entsprechenden Dimeren umgesetzt. Trotz der hohen sterischen Anforderungen erschien die Anwendung dieses Ansatzes auch auf die Synthese von **M-11** durchaus vielversprechend (s. Schema 20), v.a. da man auf diese Weise zusätzlich dessen Atropisomer **P-11** erzeugen könnte. Die Testung der Bioaktivität dieses Atropisomers wäre zudem hochinteressant, um den Einfluss der Konfiguration der zentralen Achse auf die Wirksamkeit des Moleküls zu untersuchen. Das benötigte Ausgangs-Monomer **85** erhielt man im Zuge der Totalsynthese von Dioncophyllin E (**9**) (s. Kapitel 3). Um genügend Startmaterial für mehrere Kupplungsexperimente zur Verfügung zu haben, wollte man **85** zusätzlich durch eine mono-*O*-Demethylierung von Dioncophyllin A (**86**) darstellen, welches in größeren Mengen während der Isolierung von Jozimin A₂ (**M-11**) durch G. Zhang erhalten worden war. Im Endeffekt würde man durch diese Herangehensweise sowohl einen semi- als auch einen totalsynthetischen Zugang zu **M-11** erschließen.

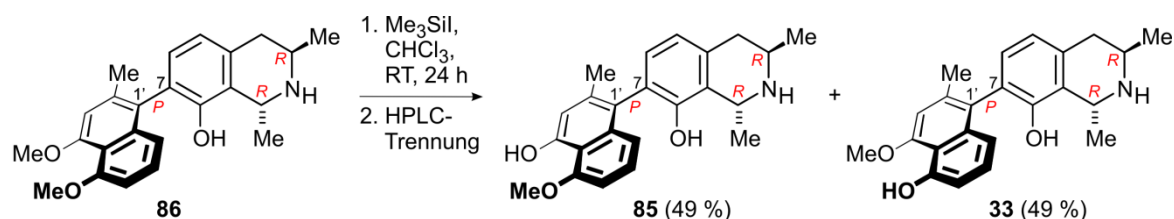


Schema 20. Retrosynthetische Betrachtung von Jozimin A₂ (**M-11**).

4.2 Biomimetische phenoxidative Kupplung

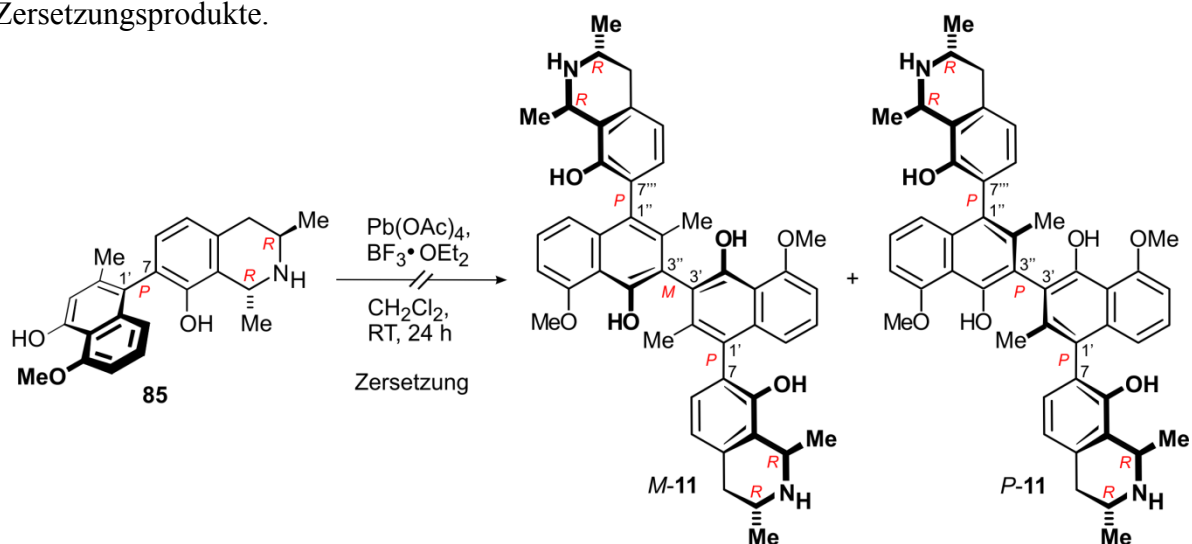
Die oben erwähnte mono-*O*-Demethylierung von Dioncophyllin A (**86**) wurde von G. Zhang durch Reaktion mit Trimethylsilyliodid (s. Schema 21) erreicht.^[49,123] Es wurde hierbei keinerlei Bevorzugung einer der beiden Ether-Funktionen beobachtet. Dementsprechend erhielt man die beiden Regioisomere **85** und **33** im Verhältnis 1:1 (in einer exzellenten Gesamtausbeute von 98%). Die Trennung von **33** und **85** erfolgte per HPLC. Die

Verwendung anderer *O*-Demethylierungsreagenzien wie BBr₃, AlCl₃ oder Natriumthiomethylat führte jeweils zur Freisetzung beider Sauerstoff-Atome.



Schema 21. Mono-*O*-Demethylierung von Dioncophyllin A (**86**) nach G. Zhang.

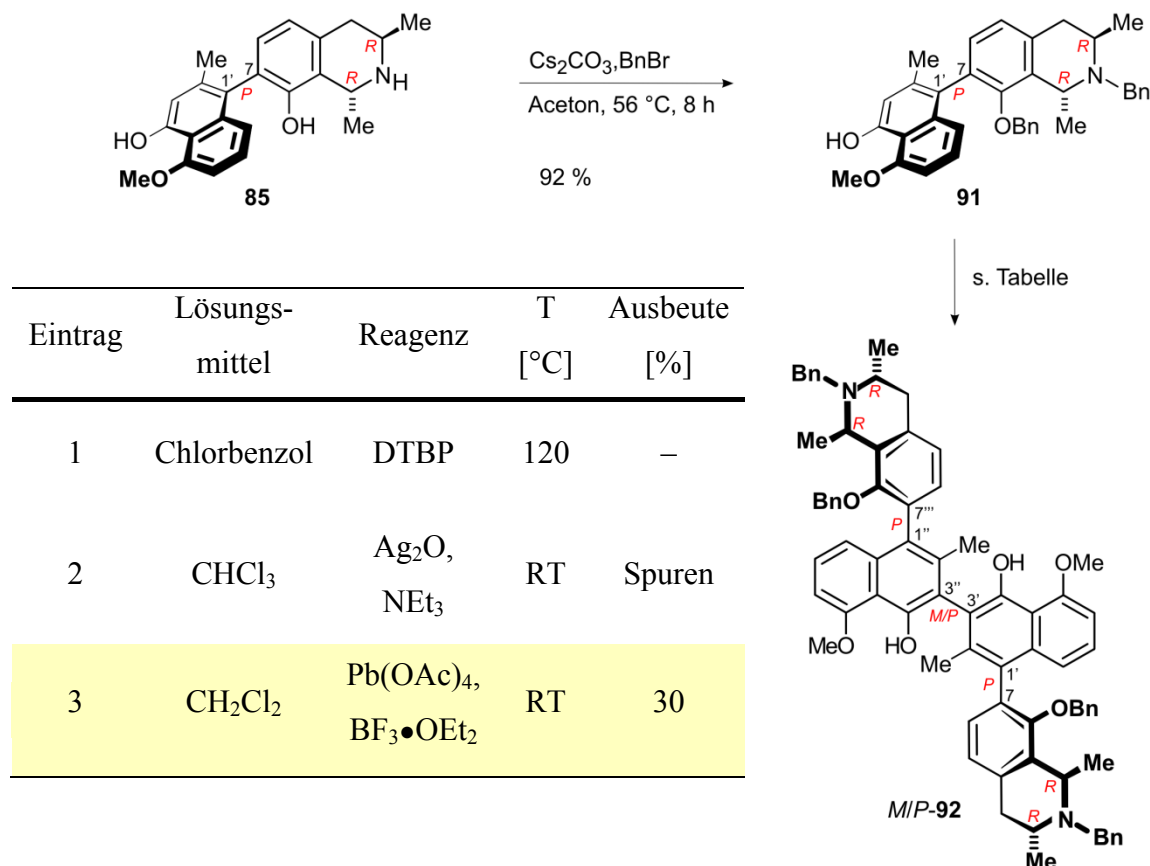
Die ersten Kupplungsversuche unternahm man direkt mit dem nun semi- und totalsynthetisch erzeugten Naphthylisochinolin **85** (s. Schema 22). Im Gegensatz zu den berichteten Pb(OAc)₄-vermittelten oxidativen Kupplungsreaktionen ungeschützter Monomere, wie z.B. im Fall der Jozimine und Michellamine,^[128] lieferten sämtliche Versuche an **85**, inklusive Variation der Reaktionstemperatur und der verwendeten Lösungsmittel, nur Zersetzungsprodukte.



Schema 22. Kupplungsversuch mit der ungeschützten Verbindung **85** scheiterte und lieferte nur Zersetzungsprodukte.

Als Grund für das Scheitern der Kupplung vermutete man das Vorhandensein einer zweiten freien Hydroxy-Gruppe an C-8. Dies könnte anstatt der intermolekularen oxidativen Verknüpfung zweier Naphthylisochinoline an der gewünschten C-3'-Position zur intramolekularen Oxidation zu einer chinoiden Zwischenstruktur und deren anschließender Zersetzung führen. Daher entschied man sich die 8-OH-Funktion, zusammen mit dem Isochinolin-Stickstoff, mit einer Benzyl-Schutzgruppe zu versehen und für jegliche Oxidationsprozesse zu blockieren, was durch Umsetzung von **85** mit Cs₂CO₃ und

Benzylbromid in Aceton unter Rückfluss in einer sehr guten Ausbeute von 92% gelang (s. Schema 23). Die Regioselektivität der Schützung resultierte aus dem chelatisierenden Effekt der Methoxy-Gruppe an C-5' auf die OH-Funktion an C-4' und deren somit, im Vergleich zu 8-OH, verringerter Reaktivität.

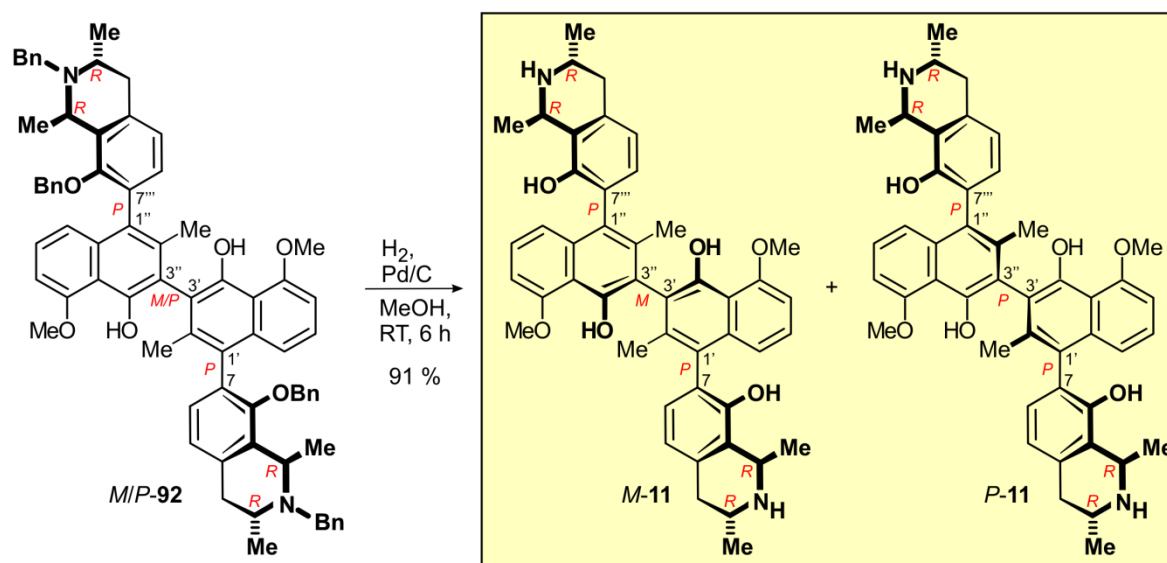


Schema 23. Kupplungsversuche mit der Benzyl-geschützten Verbindung **91**.

Ausgehend von geschützten Naphthylisochinolin-Monomeren waren in vorangegangenen Dimersynthesen durch die Verwendung von Di-*tert*-Butylperoxid (DTBP) einerseits und Silberoxid andererseits äußerst zufriedenstellende Kupplungsausbeuten erhalten worden.^[128] Die Übertragung der berichteten Reaktionsbedingungen auf die Umsetzung von **91** und dessen sterisch komplexer und herausfordernder C-3'-Verknüpfungsposition führte jedoch nicht zu einem positiven Ergebnis (s. Schema 23). Im Falle der Reaktion mit Ag₂O wurden bei Raumtemperatur nur Spuren der gewünschten Dimere *M*-**92** und *P*-**92** erhalten. Erhöhte man die Temperatur, so bildete sich ein komplexes und nicht auftrennbares Produktgemisch (weder säulenchromatographisch, noch per HPLC). Benutzte man DTBP als oxidatives Kupplungsreagenz, so beobachtete man bis zu einer Temperatur von 120 °C keinerlei Umsatz des Edukts; erhöhte man die Reaktionstemperatur jedoch weiter, so kam es lediglich zur Zersetzung von **91**. Erst durch die erneute Verwendung von Pb(OAc)₄ erreichte man eine

akzeptable und v.a. auch gut reproduzierbare Ausbeute von 30% bzgl. der erwünschten dimeren Produkte. Eine chromatographische Trennung der beiden Atropisomere *M*-**92** und *P*-**92** (Verhältnis 1:1 im ¹H-NMR) war jedoch weder an desaktiviertem Kieselgel noch an verschiedenen HPLC-Säulen möglich. Man bestätigte daher das Vorhandensein der dimeren Reaktionsprodukte lediglich per HRESIMS, fuhr direkt mit der Entfernung der Benzyl-Schutzgruppen fort und erhoffte sich eine Auftrennung der finalen Zielmoleküle.

Die Entschützung des Gemisches aus *M*-**92** und *P*-**92** erfolgte unter Standard-Hydrierungsbedingungen und lieferte Jozimin A₂ (*M*-**11**) und 3'-*epi*-Jozimin A₂ (*P*-**11**) in einer sehr guten Gesamtausbeute von 91% (s. Schema 24). Mittels analytischer HPLC überprüfte und bestätigte man anschließend die Trennbarkeit des erhaltenen Atropisomerengemisches. Das zusätzlich ermittelte Produktverhältnis *M*-**11**/*P*-**11** betrug 1:1. Die tatsächliche Auftrennung der beiden Verbindungen führte man an der präparativen HPLC durch. Das synthetisch erhaltene *M*-**11** stimmte in allen physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften mit dem isolierten Naturstoff überein.



Schema 24. Entschützung von *M*/*P*-**92** zu Jozimin A₂ (*M*-**11**) und 3'-*epi*-Jozimin A₂ (*P*-**11**).

Die Zuordnung der Konfigurationen der zentralen Dimerachsen von *M*-**11** und *P*-**11** bestätigte man durch CD-Spektren, welche eine nahezu perfekte Übereinstimmung mit den bekannten Spektren der strukturell verwandten Shuangancistrotoctonine A (**8**) und B (**93**) aufwiesen (s. Abb. 10).

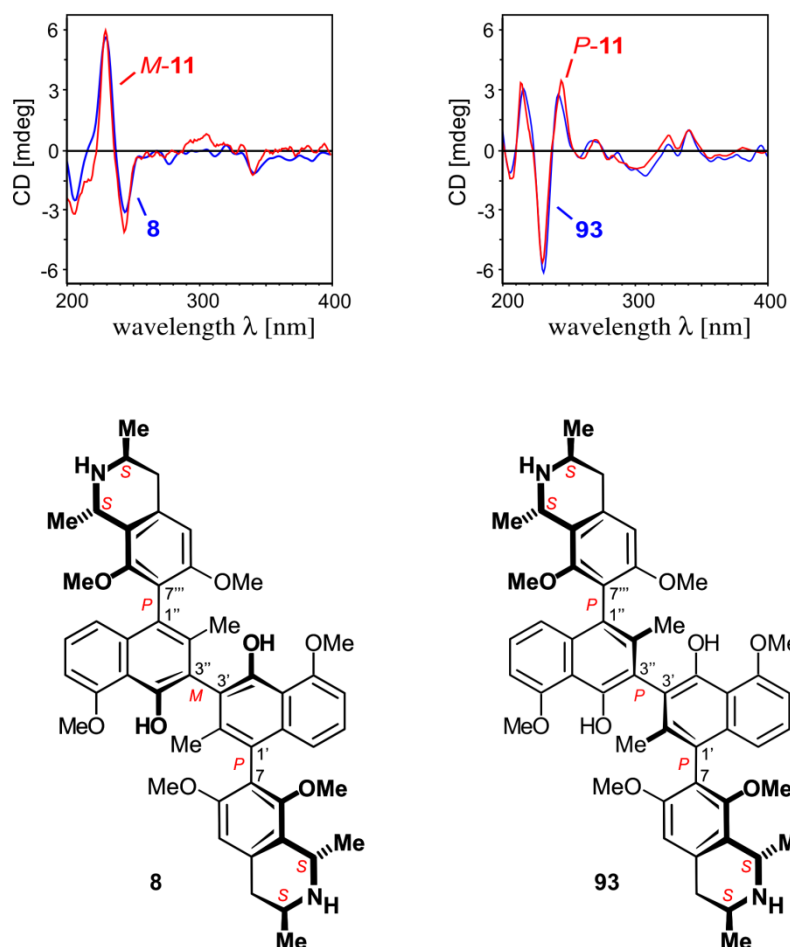


Abb. 10. Vergleich der CD-Spektren der synthetisierten Atropisomere *M*-11 und *P*-11 mit den bekannten Spektren der Shuangancistrotoectoreine A (**8**) und B (**93**).

4.3 Abschließende Untersuchungen und Zusammenfassung

Durch Co-Elutionsexperimente von *P*-11 mit dem Extrakt des natürlichen Pflanzenmaterials, aus dem Jozimin A₂ (*M*-11) isoliert worden war, wies man nach, dass nur *M*-11 von dieser bisher unbeschriebenen *Ancistrocladus*-Art produziert wird. Dies spricht für das Vorhandensein eines sehr spezifischen Kupplungsenzyms, welches nur die Bildung eines einzigen Atropisomers katalysiert.

Mit einem IC₅₀-Wert von 12.0 ng mL⁻¹ erwies sich *P*-11 in den anschließenden Bioaktivitätstests ebenfalls als antiplasmodial hochaktiv, ist aber weniger wirksam als der Naturstoff *M*-11 (1.00 ng mL⁻¹) (s. Tabelle 2). Der Einfluss der Konfiguration der zentralen Dimerachse auf die Wirksamkeit des Moleküls ist also beträchtlich. Die Aktivitäten gegen

Trypanosoma brucei rhodesiense, *Trypanosoma cruzi* und *Leishmania donovani* sind hingegen nur als schwach oder nicht vorhanden einzustufen.

Tabelle 2. Bioaktivitätswerte der dimeren Naphthylisochinoline Jozimin A₂ (*M-11*) und 3'-*epi*-Jozimin A₂ (*P-11*) [$\mu\text{g mL}^{-1}$] im Vergleich zum Standard des jeweiligen Testsystems.

Eintrag	<i>M-11</i>	<i>P-11</i>
<i>Plasmodium falciparum</i> (Stamm NF54)	0.001	0.012
Standard: Chloroquin (0.003)		
<i>Trypanosoma cruzi</i>	9.930	42.80
Standard Benznidazol (0.575)		
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	0.596	6.790
Standard Melarsoprol (0.005)		
<i>Leishmania donovani</i>	58.10	>100
Standard Miltefosin (0.203)		
Zytotoxizität L-6	11.58	35.80
Standard Podophyllotoxin (0.007)		

Der Schlüsselschritt zur Erschließung eines semi- und eines totalsynthetischen Zugangs zu Jozimin A₂ (*M-11*) und 3'-*epi*-Jozimin A₂ (*P-11*) war eine biomimetische phenoloxidative Kupplung mit Pb(OAc)₄ ausgehend vom Benzyl-geschützten 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**91**). Auf diese Art und Weise sollte es nun auch möglich sein, weitere biologisch hochaktive und sterisch herausfordernde dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide, wie z.B. die Shuangancistrotoectoreine, herzustellen. Die Untersuchung der atrop-selektiven Synthese dieser komplexen Verbindungen bildet für zukünftige Arbeiten sicherlich ein neues spannendes und lohnendes Forschungsgebiet.

5 Beiträge zur Totalsynthese von Ancistrotanzanin A

5.1 Retrosynthetische Planungen

Der erste submontane^[129] Vertreter der Ancistrocladaceae, *Ancistrocladus tanzaniensis*, wurde 1997 in den Uzungwa-Bergen – 1100 m über dem Meeresspiegel – in Tanzania (Ost-Afrika) gefunden.^[130] Die ersten phytochemischen Untersuchungen nahm M. Dreyer in unserem Arbeitskreis in Kooperation mit der Pharmazeutischen Universität Dänemark vor. Seine Arbeiten führten zur Entdeckung des neuartigen 5,3'-Kupplungstyps, welcher im bis dahin unbekanntem Naphthylisochinolin-Alkaloid Ancistrotanzanin A (**10**) (s. Abb. 11) realisiert ist.^[48]

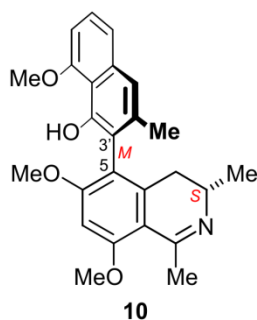
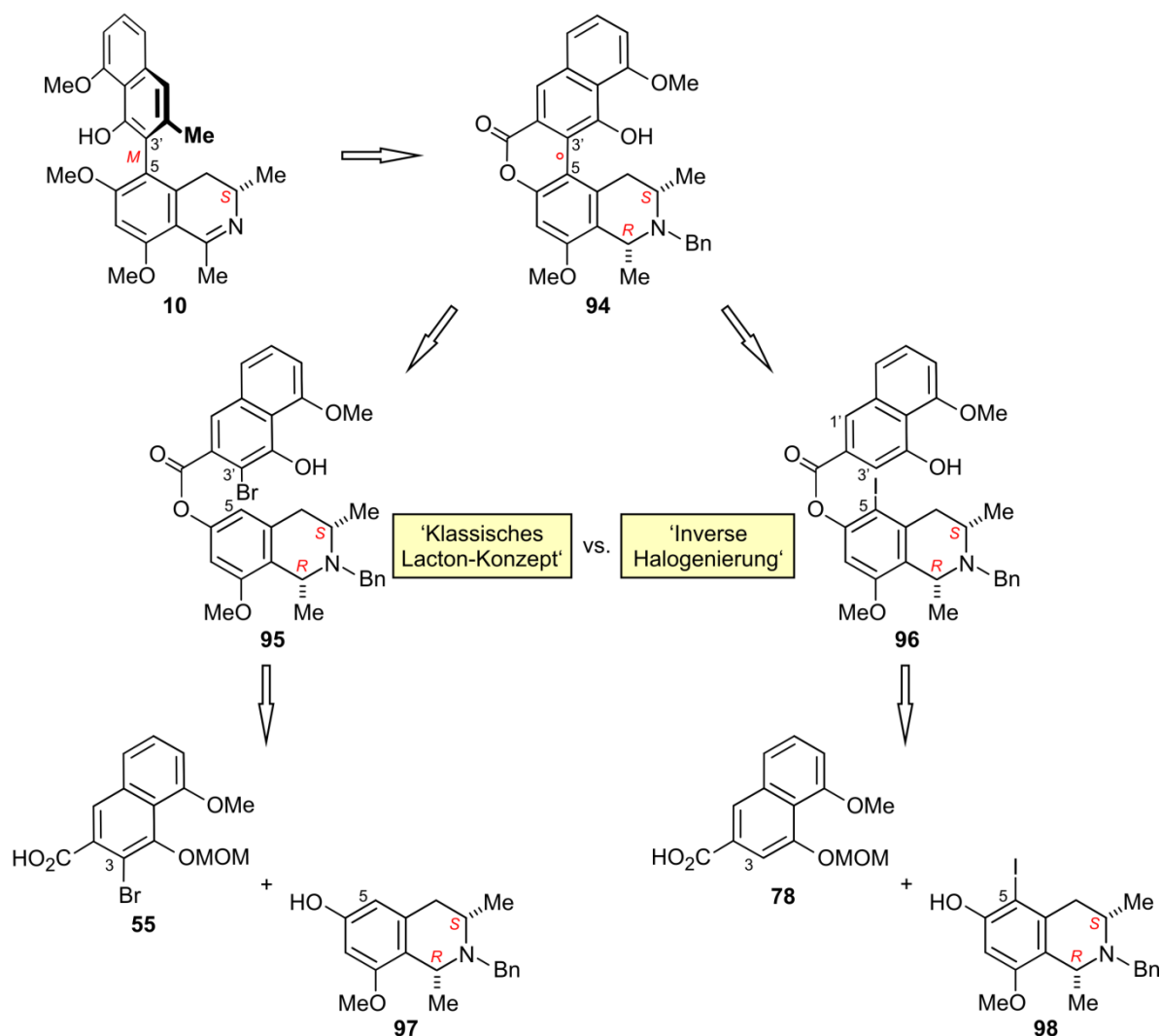


Abb. 11. Ancistrotanzanin A (**10**), der bis heute einzige Vertreter der Naphthylisochinolin-Alkaloide mit einer 5,3'-Verknüpfung.

Neben der guten Aktivität von Ancistrotanzanin A (**10**) gegen *Trypanosoma cruzi* ($IC_{50} = 1.70 \mu\text{g mL}^{-1}$) sticht v.a. die exzellente Wirksamkeit gegen *Leishmania donovani*, den Erreger der visceralen Leishmaniose, hervor: Mit einem IC_{50} -Wert von $1.80 \mu\text{g mL}^{-1}$ ist Ancistrotanzanin A um den Faktor 2.3 aktiver als das bisher wirksamste C,C-verknüpfte Alkaloid Ancistroalain A (**4**) ($4.10 \mu\text{g mL}^{-1}$).^[48]

Der neuartige 5,3'-Kupplungstyp und die hervorragenden Bioaktivitäten von Ancistrotanzanin A (**10**) machten dieses Alkaloid zu einem weiteren hochinteressanten Zielmolekül einer totalsynthetischen Erschließung. In Analogie zur Synthese von Dioncophyllin E (**9**) (s. Kapitel 3) sollte zuerst der Aufbau von **10** mittels der klassischen 'Lacton-Methodik' untersucht werden (s. Schema 25). Als Ausgangspunkte dienten die bereits zuvor synthetisierte 3-Brom-Naphthalincarbonsäure **55** und das mono-O-demethylierte, *cis*-konfigurierte Tetrahydroisochinolin **97**, welche miteinander verestert und intramolekular per Heck-Kupplung zum Schlüsselintermediat der Synthese, dem Lacton **94**, umgesetzt werden sollten. Im Fall des Scheiterns wollte man auf das Konzept der 'inversen

Halogenierung' zurückgreifen. Als Edukte sollten die Naphthylcarbonsäure **78** und das an C-5 mit einem Iod-Atom funktionalisierte Tetrahydroisochinolin **98** Verwendung finden. Wie bei der Dioncophyllin-E-Synthese sollte die Problematik der zweiten möglichen Kupplungsposition im Naphthalin-Baustein, also C-1', im Gedächtnis behalten werden, da diese Position möglicherweise bei der intramolekularen Verknüpfung der beiden Molekülhälften sogar bevorzugt sein könnte.

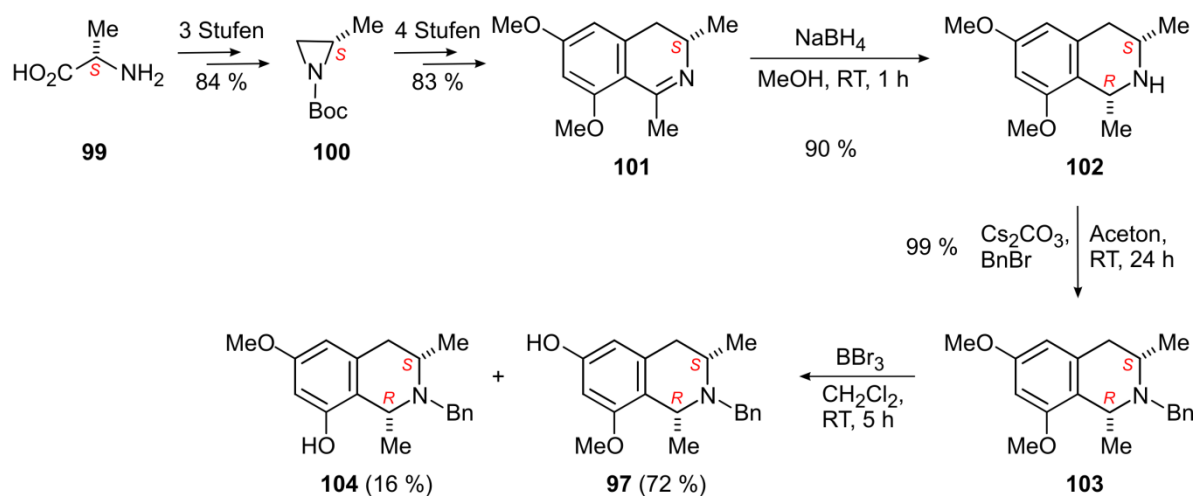


Schema 25. Retrosynthetische Analyse von Ancistrotanzanin A (**10**): Klassisches 'Lacton-Konzept' und die Methodik der 'inversen Halogenierung'.

5.2 Synthese von Ancistrotanzanin A nach dem klassischen 'Lacton-Konzept'

Der Aufbau des Isochinolin-Bausteins **97** erfolgte, analog zu der in Kapitel 3.2 beschriebenen Syntheseroute, ausgehend von L-Alanin (s. Schema 26).^[107,109] Die Reduktion

der Dihydroisochinolin-Zwischenstufe **101** zur *cis*-konfigurierten Verbindung **102** führte man diastereoselektiv mit NaBH₄ in MeOH durch. Nach der Einführung einer Benzyl-Schutzgruppe spaltete man regioselektiv mittels BBr₃ die Methoxy-Funktion an C-6 und erhielt das gewünschte Tetrahydroisochinolin **97** in einer Ausbeute von 72%. Die erfolgreiche Anwendung der BBr₃-vermittelten Etherspaltung sei hier nochmals besonders hervorgehoben, da auf diese Weise zum ersten Mal ein direkter Zugang zu einem selektiv an C-6 *O*-demethylierten *cis*-Tetrahydroisochinolin gefunden wurde. Vorherige Versuche mit HBr oder ähnlichen Reagenzien führten lediglich zur Zersetzung der Ausgangsverbindung **103**, wahrscheinlich aufgrund der Instabilität an C-1 hinsichtlich Diastereomerisierung und Oxidation.^[107]

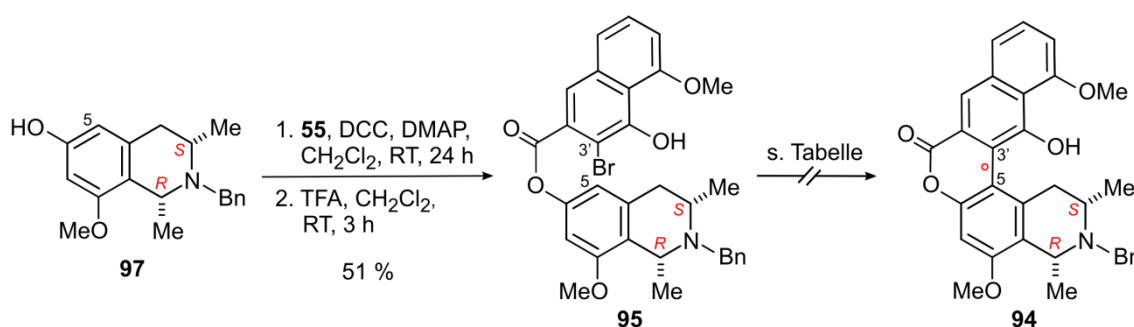


Schema 26. Synthese des *cis*-konfigurierten Tetrahydroisochinolin-Bausteins **97**.

Die fertiggestellte Isochinolin-Hälfte **97** veresterte man anschließend mit **55** durch Umsatz mit DCC und DMAP, wobei in den ersten Versuchen nur Spuren des gewünschten Produktes **95** gebildet wurden. Nachdem mehrere Veresterungen mit alternativen Reagenzien wie POCl₃, SOCl₂ und PCl₃ ebenfalls scheiterten, entschloss man sich dazu nochmals auf die DCC-Methode zurückzukommen. Man kristallisierte nun zuerst die käuflich erhaltenen Substanzen DCC und DMAP aus CH₂Cl₂ und Hexan um und trocknete sie anschließend mehrere Tage lang im Hochvakuum. Ein erneuter Veresterungsversuch mit anschließender Entschützung durch Behandlung mit TFA lieferte nun den gewünschten Ester **95** in einer Ausbeute von immerhin 43% über zwei Stufen (s. Schema 27). Das *cis*-konfigurierte Isochinolin **97** schien also weit empfindlicher für etwaige Verunreinigungen der kommerziell erhältlichen Reagenzien zu sein als das für die Dioncophyllin-E-Synthese verwendete *trans*-konfigurierte Isochinolin **54**. Erhärtet wird dieser Sachverhalt zusätzlich dadurch, dass die

OH-Gruppe an C-6 von **97**, im Vergleich zur 8-OH-Gruppe von **54**, die bessere Zugänglichkeit und damit die höhere Reaktivität besitzen sollte.^[107]

Die der Veresterung folgenden intramolekularen Kupplungsversuche zum Lacton **94** endeten ohne positives Resultat und lieferten nur Zersetzungsprodukte, die nicht isolier- und charakterisierbar waren (s. Schema 27). Die Anwendung der klassischen ‘Lacton-Methodik’ auf die Synthese des 5,3’-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloids Ancistrotanzanin A (**10**) schied also aus, wie zuvor auch bei der Synthese des 7,3’-gekuppelten Dioncophyllins E (**9**). Dementsprechend konzentrierte man sich in den weiteren Arbeiten auf die Übertragung des Konzepts der ‘inversen Halogenierung’ auf das vorliegende System.



Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Base	T [°C]	Ausbeute [%]
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMF	NaOAc	120	–
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DMF	NaOPiv	100	–
3	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	DMF	NaOAc	120	–
4	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	DMF	NaOPiv	100	–
5	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	NaOAc	100	–
6	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	NaOPiv	100	–
7	Pd(PPh ₃) ₄	MeCN	NaOAc	100	–

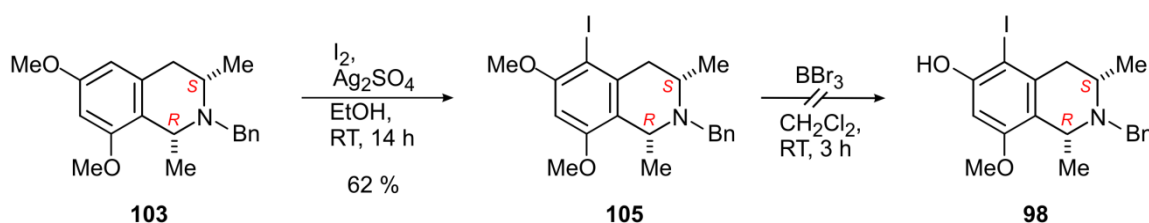
Schema 27. Veresterung der Molekülhälften **97** und **55** und Kupplungsversuche zum Lacton **94** mit systematischer Variation der Kupplungsparameter.

5.3 Anwendung der ‘inversen Halogenierung’ auf die Ancistrotanzanin-A-Synthese

Die Herstellung des Halogen-funktionalisierten Tetrahydroisochinolins **98** begann mit der Iodierung von **103** mittels I₂ und Ag₂SO₄ (s. Schema 28).^[131] Die mit äußerster Sorgfalt

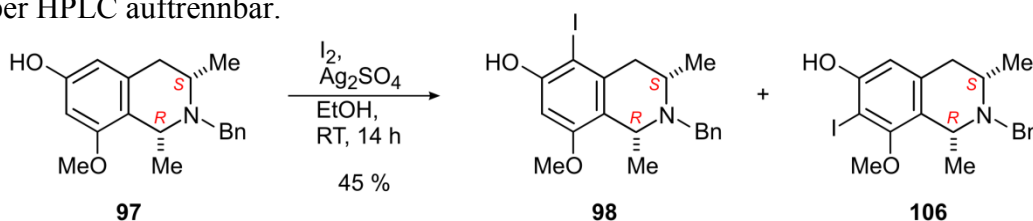
optimierten Reaktionsbedingungen mussten in diesem Fall strikt eingehalten werden, da schon bei deren leichter Veränderung die Reproduzierbarkeit der Ausbeute von 62% nicht mehr gegeben war. Weiterhin mussten alle Reaktions- und Aufarbeitungsschritte, aufgrund der Instabilität der Verbindung **105**, unter Lichtausschluss erfolgen. Die Verwendung alternativer Iodierungskonditionen, wie z.B. I_2 und Morpholin^[132] oder *N*-Iodsuccinimid und TFA,^[133] führten entweder zur Bildung regioisomerer und nicht auftrennbarer Produktgemische oder es konnte keinerlei Umsetzung des Edukts verzeichnet werden.

Der letzte Schritt zur Darstellung des gewünschten Isochinolins **98**, die selektive *O*-Demethylierung an C-6 mit BBr_3 , führte zum größten Teil nur zur Zersetzung von **105** (s. Schema 28). Zusätzlich konnte in kleinem Maße die Ausgangsverbindung der beschriebenen Reaktionssequenz, das Isochinolin **103**, zurückgewonnen werden.



Schema 28. Iodierung des Tetrahydroisochinolins **103** und Scheitern der regioselektiven *O*-Demethylierung an C-6.

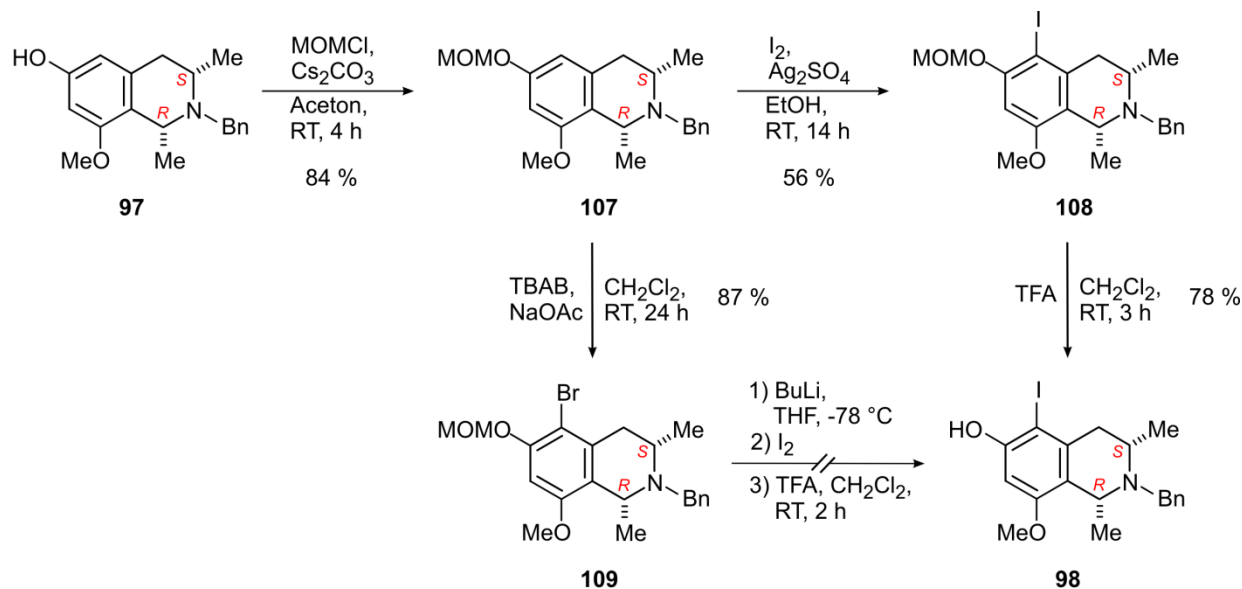
Da die Freisetzung der phenolischen OH-Gruppe, welche zur Veresterung mit dem Naphthalin-Teil **78** benötigt wurde, am iodierten Isochinolin **105** nicht möglich war, untersuchte man die Iodierung der bereits 6-*O*-demethylierten Substanz **97** (s. Schema 29). Wie befürchtet lieferte die Umsetzung mit I_2 und Ag_2SO_4 ein Gemisch der an C-5- und C-7 funktionalisierten Isochinoline **98** und **106** (Verhältnis 2:1). Dieser Umstand war der verringerten sterischen Abschirmung von C-7 durch die nun fehlende Methoxy-Gruppe an C-6 geschuldet. Die beiden Regioisomere **98** und **106** waren weder säulenchromatographisch noch per HPLC auftrennbar.



Schema 29. Iodierung des bereits 6-*O*-demethylierten Tetrahydroisochinolins **97**.

Um die C-7-Position des Isochinolins zu blockieren, musste man eine Schutzgruppe einführen, die sich auf relativ mildem Wege wieder entfernen ließ. Man entschied sich

letztendlich für die MOM-Schutzgruppe, welche man durch die Kombination aus Chlormethoxymethan und Cs_2CO_3 an **97** einführte (s. Schema 30). Die Iodierung der geschützten Verbindung **107** verlief nun absolut regioselektiv und man erhielt das gewünschte an C-5 funktionalisierte Tetrahydroisochinolin **108** in einer Ausbeute von 56%. Die Abspaltung der Schutzgruppe verlief in diesem Fall auch problemlos und gelang mit 78%iger Ausbeute durch Umsatz von **108** mit Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur.

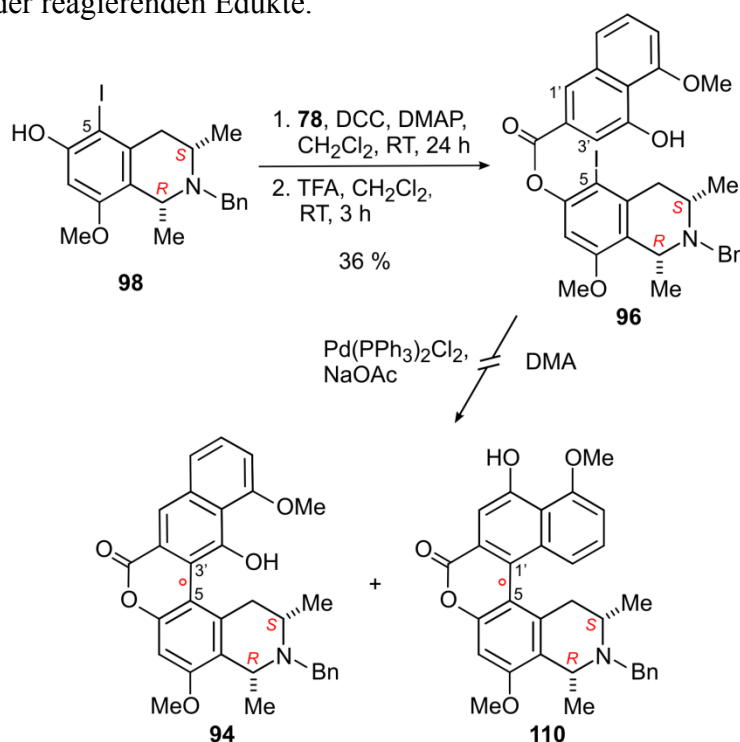


Schema 30. Versuche zur Darstellung des an C-5 iodierten Tetrahydroisochinolins **98** durch direkte Iodierung und mittels eines DoM-artigen Brom-Iod-Austauschs.

Da man im Zuge der Synthese von Dioncophyllin E (**9**) sehr gute Erfahrungen mit der Einführung eines Iod-Substituenten durch eine DoM-Reaktion gemacht hatte und die Halogenierungsausbeute der direkten Iodierung mit I_2 und Ag_2SO_4 , ausgehend von **107**, nur 56% betrug, wollte man die Anwendung dieses Ansatzes auch auf das hier vorliegende System untersuchen. Eine direkte Metallierung von **107** war jedoch aufgrund des vorliegenden Substitutionsmusters am aromatischen Ring nicht möglich, weil der zur Methoxymethoxy-Gruppe synergistisch wirkende dirigierende Effekt der 8-OMe-Funktion die Metallierung bevorzugt in Richtung C-7 gesteuert hätte.^[134,135] Man musste daher zuerst die C-5-Position des Isochinolins **107** entsprechend aktivieren. Dies realisierte man durch das regioselektive Einbringen eines Brom-Substituenten durch Reaktion mit *tetra-n*-Butylammoniumtribromid (s. Schema 30). Die Reaktionslösung pufferte man durch Zugabe von NaOAc ab, um durch entstehendes HBr die säurelabile Schutzgruppe nicht zu verlieren. Der angestrebte Brom-Iod-Austausch am erhaltenen Isochinolin **109** lieferte jedoch nur ein komplexes Gemisch mehrerer Produkte, welche chromatographisch nicht voneinander

getrennt werden konnten. Demzufolge war die direkte Iodierung der Weg der Wahl, um den Aufbau des Tetrahydroisochinolins **98** zu erreichen.

Die Veresterung der beiden Molekülhälften **98** und **78** erwies sich, wie bereits bei der Herstellung des Esters **95** beschrieben (s. Kapitel 5.2), als recht schwierig und war nur nach Aufreinigung der Reagenzien DCC und DMAP (durch Umkristallisation aus CH_2Cl_2 und Hexan) überhaupt möglich (s. Schema 31). So erhielt man die gewünschte Verbindung **96** mit einer Ausbeute von nur 36% (über zwei Stufen) und reisolierte die restlichen und nicht mehr weiter miteinander reagierenden Edukte.



Schema 31. Veresterung der beiden Molekülhälften **98** und **78** mit anschließendem intramolekularem Kupplungsversuch.

Der anschließend unternommene intramolekulare Kupplungsversuch mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ als Katalysator und NaOAc als Base scheiterte leider und lieferte nur gelb fluoreszierende Zersetzungsprodukte. Weitere Untersuchungen zur Heck-Kupplung konnten im Rahmen dieser Dissertation aus Zeitmangel nicht mehr vollzogen werden. In zukünftigen Arbeiten sollten die Ausarbeitung der günstigsten Kupplungsbedingungen und deren Optimierung durch schrittweise Variation der Reaktionsparameter im Vordergrund stehen.

6 Acetogenine Sekundärmetabolite aus Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum*

6.1 Kultivierung und phytochemische Analyse der Wurzelkulturen

Unser Arbeitskreis erhielt von Frau Dr. K. Fester, zu dieser Zeit tätig am Danforth Plant Science Centre in St. Louis, Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum*, um diese einer phytochemischen Analyse zu unterziehen. Die Arbeiten hierzu führte man komplett in Kooperation mit Herrn Dipl.-Biol. A. Irmer durch.^[136] Die Kultivierung der Wurzeln erfolgte in Gamborg-B5-Medium,^[137] welches durch die Zugabe von Saccharose und Casein-Hydrolysat modifiziert wurde. Letzteres diente hierbei hauptsächlich als zusätzliche Stickstoffquelle (in Form von Aminosäuren). Die Rezeptur des Mediums komplettierte man durch das Hinzufügen einer niedrigkonzentrierten (0.2 mg L^{-1}) 1-NAA-Lösung (1-NAA = 1-Naphthyllessigsäure). 1-NAA ist ein synthetisches Auxin (Phytohormon), welches auf vielfältige Art und Weise auf Wachstums- und Differenzierungsprozesse in Pflanzen einwirkt. So werden bestimmte Zellnester im Perizykel, der äußersten Schicht des Zentralzylinders der Wurzeln, aktiviert, was zur Bildung von Seiten- und Adventivwurzeln führt.

Zur phytochemischen Analyse wurde das steril kultivierte Wurzelmaterial getrocknet, pulverisiert und mit einem Lösungsmittelgemisch aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (im Verhältnis 1:1) extrahiert. Eine erste Untersuchung des Rohextrakts an der analytischen HPLC offenbarte ein Sekundärmetabolit-Spektrum, welches sich deutlich vom Spektrum zuvor in unserem Arbeitskreis etablierter Kalluskulturen unterschied.^[138,139] Wurde das Chromatogramm in letzterem Fall von Naphthochinonen dominiert, so waren nun im Wurzelextrakt vornehmlich Substanzen zu finden, die ein UV-Profil aufwiesen, welches für Verbindungen wie die Naphthylisochinolin-Alkaloide typisch ist. Die Isolierung der Substanzen erfolgte, nach verschiedenen Fraktionierungs- und Extraktionsschritten, mittels präparativer HPLC und jeweils angepasster Lösungsmittelgradienten (s. Experimententeil). Die Auflistung der erhaltenen Sekundärmetabolite erfolgt im Folgenden anhand der Reihenfolge der Strukturaufklärung.

6.2 Strukturaufklärung der Sekundärmetabolite

6.2.1 Dioncochinol A (111)

Anhand der hochauflösenden Masse (HRESIMS) von m/z 255.0665 $[M+Na]^+$ und der ^{13}C -NMR-Daten ermittelte man für die erste isolierte Verbindung eine Summenformel von $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$. Das UV-Spektrum ließ allerdings noch keine Zuordnung zu einer bestimmten Substanzklasse zu.

Durch die Kopplungskonstanten und die Signale im H,H-COSY-Spektrum erkannte man drei aromatische Protonen, zwei Dubletts (6.82 und 7.31 ppm) und ein Multipllett (7.32 ppm), deutlich als unmittelbar benachbart (s. Abb. 12). Die beiden restlichen aromatischen Signale (7.27 und 8.05 ppm) bildeten ein zweites Spinsystem und wiesen jeweils eine 4J -Kopplung zueinander auf. Eine Verbindung der beiden Spinsysteme entdeckte man durch eine NOESY-Interaktion der Protonen bei 7.31 und 8.05 ppm. Aufgrund dieses bekannten Musters musste es sich bei der isolierten Verbindung also um ein dreifach substituiertes Naphthalin handeln. Zwei Singulett bei 3.85 und 4.02 ppm offenbarten das Vorhandensein zweier Methoxy-Gruppen, welche durch HMBC-Korrelationen den C-Atomen bei 169.8 bzw. 159.3 ppm zugeordnet wurden. Ein drittes Signal im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 157.4 ppm deutete auf eine zusätzliche phenolische Hydroxy-Funktion hin. HMBC-Wechselwirkungen von H-1 und H-3 sowie einer der Methoxy-Gruppen (3.85 ppm) zum quartären Kohlenstoffatom bei 169.8 ppm belegten, dass es sich beim Substituenten an C-2 um eine Carbonsäureester-Funktion handelte. Ein NOESY-Signal zwischen H-3 und der restlichen Methoxy-Gruppe (4.02 ppm) bestimmte letztlich deren Zuordnung zu C-4, womit der Hydroxy-Substituent sich nur noch an C-5 befinden konnte.

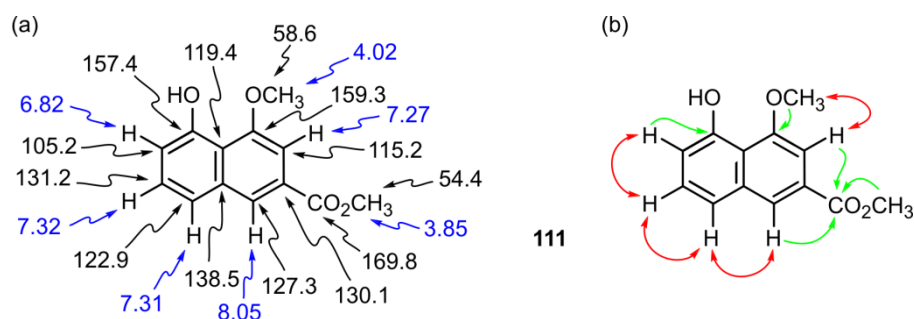


Abb. 12. (a) ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten, (b) COSY- und NOESY-Wechselwirkungen (rote Doppelpfeile) und HMBC-Korrelationen (grüne Pfeile) zur Strukturaufklärung von **111**.

6.2.2 Triphyochinol B (112)

Für die zweite isolierte Verbindung, deren UV-Profil typisch für Naphthaline war, ergab die Aufnahme eines exakten ESI-Massenspektrums (m/z 375.1596 $[M+H]^+$) eine Summenformel von $C_{24}H_{23}O_4$.

Das 1H -NMR-Spektrum wies insgesamt acht aromatische Protonen auf, wobei jeweils drei dieser Protonen, wie bereits bei Verbindung **111** erläutert, anhand ihrer Kopplungskonstanten und ihrer COSY-Wechselwirkungen als unmittelbar benachbart erkannt wurden (s. Abb. 13). Die restlichen beiden Singulett-Signale ließen, im Verbund mit dem Ergebnis der Massenspektrometrie, darauf schließen, dass es sich bei der aufzuklärenden Struktur um ein Naphthalin-Dimer handelte, dessen Molekülhälften entweder an C-1 (bzw. C-1') oder C-3 (bzw. C-3') miteinander verknüpft waren. Anhand der HMBC- und NOESY-Interaktionen ließ sich ermitteln, dass sowohl an C-2 als auch an C-2' Methyl-Gruppen vorhanden waren (1.79 und 1.85 ppm), welche wiederum NOESY-Kreuzsignale mit den H-8/8'-Protonen der jeweils anderen Naphthalin-Hälfte zeigten. Das bedeutete, dass nur eine 1,1'-Verknüpfung der beiden Molekülbausteine vorliegen konnte. Die zwei im 1H -NMR erkennbaren Methoxy-Gruppen ordnete man, aufgrund von NOESY-Interaktionen mit den benachbarten aromatischen Protonen, C-4 und C-5' zu. Damit blieben für die zwei noch benötigten Hydroxy-Gruppen nur die Positionen an C-4' und C-5 übrig.

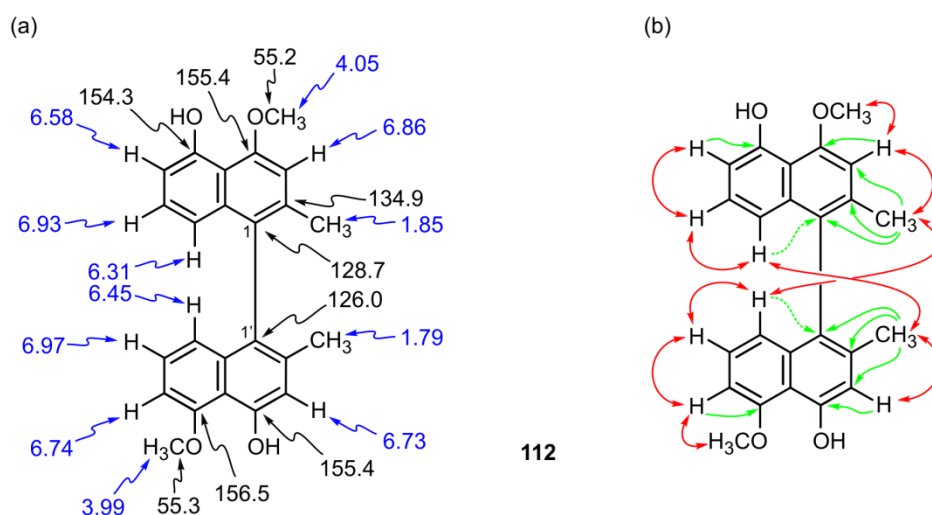


Abb. 13. (a) 1H - und ^{13}C -NMR-Daten, (b) COSY- und NOESY-Wechselwirkungen (rote Doppelpfeile) und HMBC-Korrelationen (grüne Pfeile) zur Strukturaufklärung von **112**.

Zur Aufklärung der Achsenkonfiguration des dimeren Naphthalins **112** interpretierte man dessen offline gemessenes CD-Spektrum unter Anwendung der Exciton-Chirality-Methode.^[140] Hierbei betrachtet man nicht den von einem einzigen Chromophor induzierten Cotton-Effekt (CE), sondern die durch die räumlichen Wechselwirkungen zweier oder mehrerer identischer und stark absorbierender Chromophore beeinflussten CD-Banden. So kommt es im Zuge dieser Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zu einer Aufspaltung der zugehörigen angeregten Zustände (Davydof-Splitting), was im CD-Spektrum zu jeweils einem CE mit gegensätzlichem Vorzeichen führt. Der erste auftretende CE legt dabei die räumliche Anordnung der beiden Chromophore – durch die Bestimmung des Drehsinns, mit welchem diese ineinander überführt werden können – fest, was Rückschlüsse auf die Absolutkonfiguration des betrachteten Moleküls erlaubt. Die Anwendung der Exciton-Chirality-Methode unterliegt allerdings zwei Limitierungen: Die zu untersuchende Verbindung muss aus zwei gleichen oder zumindest sehr ähnlichen Chromophoren mit bekannter relativer Anordnung aufgebaut sein und das zugehörige UV-Profil muss an der Stelle ein Maximum aufweisen, an der der Graph des CD-Spektrums einen Wendepunkt besitzt. Für **112** waren beide Bedingungen erfüllt und somit konnte aus dem Verlauf der CD-Kurve, mit einem ersten positiven und einem zweiten negativen CE, die Konfiguration der Biarylachse von **112** als *P* bestimmt werden (s. Abb. 14).

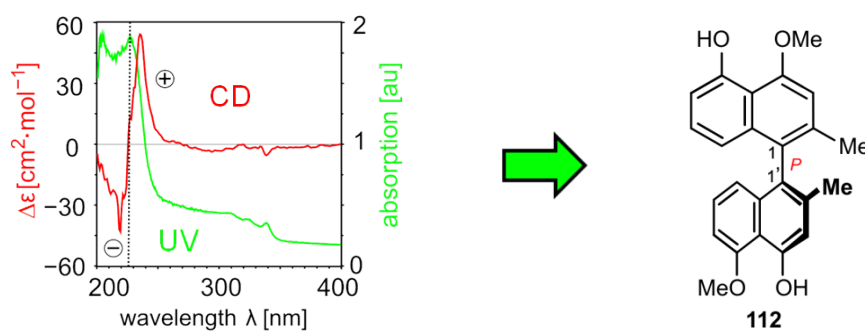


Abb. 14. Ermittlung der Achsenkonfiguration von **112** mittels der Exciton-Chirality-Methode.

6.2.3 Triphyochinol C (**113**)

Die dritte isolierte Verbindung besaß ein sehr ähnliches UV-Profil wie **112** und das Ergebnis der hochauflösenden Masse von m/z 373.1440 $[M-H]^-$ lieferte, unter

Berücksichtigung der negativen Ionisation, im Endeffekt auch die gleiche Summenformel ($C_{24}H_{21}O_4$).

Das 1H -NMR-Spektrum wies im Gegensatz zu **112** aber nur einen einfachen Spektrensatz auf, was bedeutete, dass es sich um ein symmetrisch verknüpftes Naphthalin-Dimer handeln musste (s. Abb. 15). Die Position der Achse bestimmte man, wie zuvor bei **112**, durch die NOESY-Interaktionen der Methyl-Gruppen an C-2 und C-2' mit den aromatischen Protonen H-8' bzw. H-8. Die Position der Methoxy-Gruppen klärte man durch die HMBC-Wechselwirkungen mit C-4 (und damit auch C-4') in Kombination mit den NOESY-Kreuzsignalen mit H-3 (und H-3') auf.

Die Auswertung des CD-Spektrums mittels der Exciton-Chirality-Methode ergab, dass auch die Biarylachse des Naphthalin-Dimers **113** *P*-konfiguriert war.

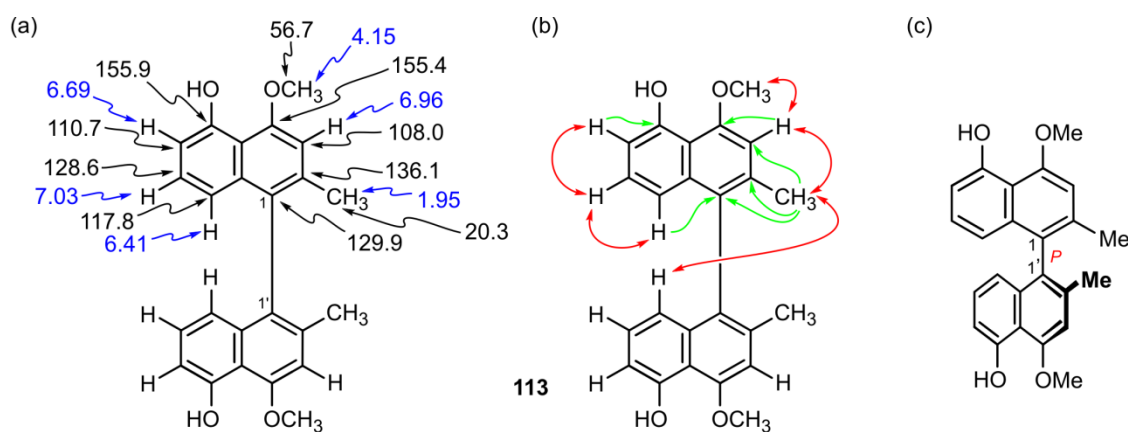


Abb. 15. (a) 1H - und ^{13}C -NMR-Daten, (b) COSY- und NOESY-Wechselwirkungen (rote Doppelpfeile) und HMBC-Korrelationen (grüne Pfeile) zur Strukturaufklärung von **113**; (c) 3-dimensionale Darstellung von **113** nach Aufklärung der *P*-Achsenkonfiguration.

6.2.4 Triphyochinol A (**114**)

Für die vierte isolierte Verbindung erhielt man erneut ein sehr ähnliches UV-Spektrum und auch die HRESI-Messung lieferte mit einer Masse von m/z 397.1410 $[M+Na]^+$, unter Berücksichtigung der Natrium-Anlagerung, eine Summenformel von $C_{24}H_{22}O_4$.

Wie Verbindung **113** wies **114** im 1H -NMR-Spektrum einen einfachen Signalsatz auf, es musste sich daher wieder um ein symmetrisches Naphthalin-Dimer handeln (s. Abb. 16). Da man jedoch in diesem Fall NOESY-Interaktionen der 1- und 1'-Protonen mit H-8' bzw. H-8

entdeckte, bei gleichzeitigem Vorhandensein der zuvor erläuterten 3-Protonenspinsysteme der jeweiligen Naphthalin-Hälften, musste die Biarylachse an C-3 und C-3' positioniert sein. Dies wurde durch eine HMBC-Wechselwirkung von H-1/1' zum quartären C-3/3' zusätzlich untermauert. Die Methoxy-Gruppen befanden sich in diesem Fall an C-5/5', was sich durch ein NOESY-Signal zwischen den Methoxy-Protonen und H-6/6' offenbarte.

Das CD-Spektrum und dessen Auswertung mittels der Exciton-Chirality-Methode ergaben eine *M*-Konfiguration der Dimerachse.

Verbindung **114** war bereits zuvor von G. Zhang aus Kalluskulturen von *T. peltatum* isoliert worden.

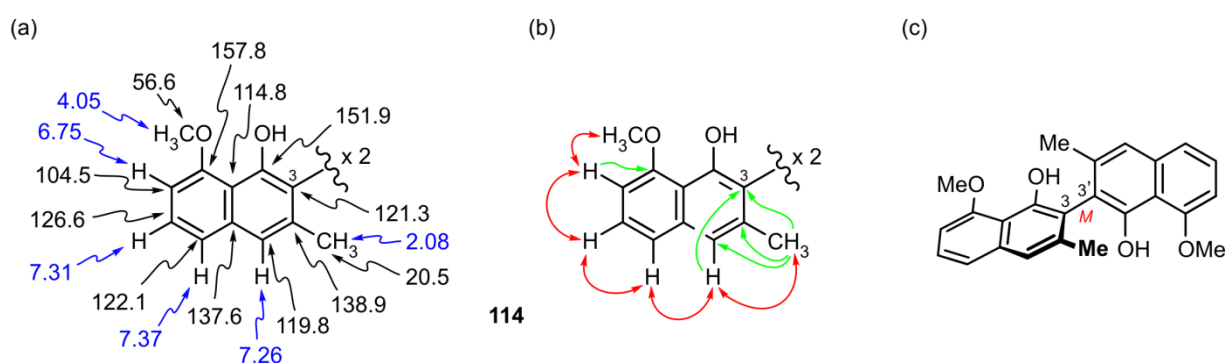


Abb. 16. (a) ¹H- und ¹³C-NMR-Daten, (b) COSY- und NOESY-Wechselwirkungen (rote Doppelpfeile) und HMBC-Korrelationen (grüne Pfeile) zur Strukturaufklärung von **114**; (c) 3-dimensionale Darstellung von **114** nach Aufklärung der *M*-Achsenkonfiguration.

6.2.5 Triphyochinon A (115)

Das UV-Spektrum von **115** glich in weiten Teilen den Spektren der zuvor isolierten Binaphthaline. Bei 440 nm trat jedoch ein zusätzliches kleines Maximum auf, welches auf eine chinoide Struktur hindeutete. Die hochauflösende Massenspektrometrie (m/z 397.1046 [M+Na]⁺) lieferte eine Summenformel von C₂₃H₁₈O₅. Dieses Ergebnis, ein zusätzlich vorhandenes Sauerstoff-Atom im Vergleich zu **112**, **113** und **114**, unterstützte die aus dem UV-Profil gezogene Schlussfolgerung.

Im ¹³C-NMR-Spektrum traten zwei Signale auf (183.2 und 182.1 ppm), die auf das Vorhandensein zweier Carbonyl-Kohlenstoffe schließen ließen und somit die vermutete

chinoide Struktur endgültig bewiesen (s. Abb. 17). Die beiden dem Chinon-Ring zugeordneten Protonen zeigten eine 3J -Kopplung zueinander und mussten daher direkt benachbart sein. Da das weiter Tieffeld-verschobene dieser Protonen (6.80 ppm) eine NOESY-Korrelation mit der Methyl-Gruppe der anderen Naphthalin-Hälfte und eine HMBC-Wechselwirkung mit C-1' aufwies, mussten sich die Carbonyl-Funktionen in *ortho*-Position zueinander befinden. Da auch H-8 ein NOESY-Kreuzsignal mit 2'-CH₃ erzeugte, ordnete man den beiden Molekülhälften, wie schon bei **112** und **113** geschehen, eine 1,1'-Verknüpfung zu. Die weitere Auswertung der HMBC- und NOESY-Spektren führte auf gewohnte Art und Weise auch zur Strukturaufklärung des Naphthalin-Bausteins.

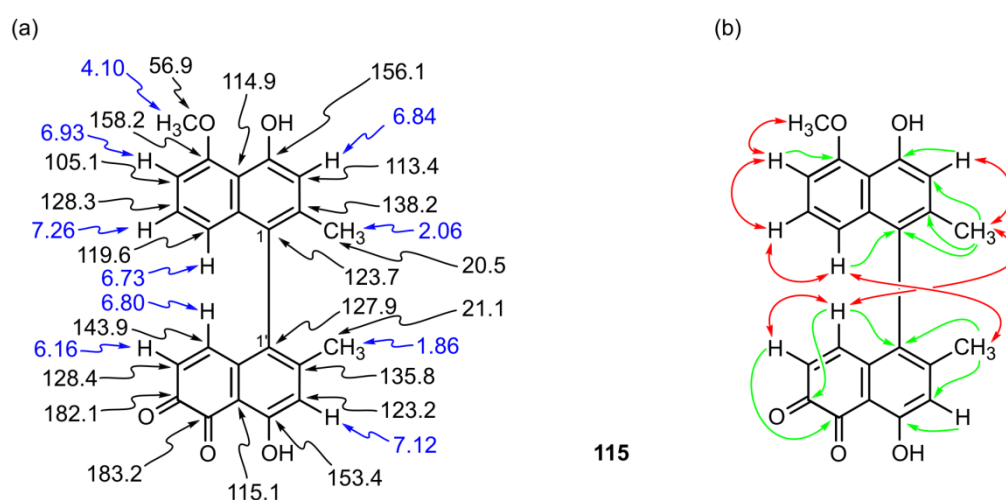


Abb. 17. (a) ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten, (b) COSY- und NOESY-Wechselwirkungen (rote Doppelpfeile) und HMBC-Korrelationen (grüne Pfeile) zur Strukturaufklärung von **115**.

Zur Aufklärung der Achsenkonfiguration von **115** konnte die Exciton-Chirality-Methode nicht angewendet werden, da sich die beiden Chromophore zu stark unterschieden. Man verglich daher die experimentell erhaltene CD-Kurve mit den von A. Schaumlöffel quantenchemisch berechneten (TD B3LYP/6-31G**/B3LYP/TZVP; shift 12 nm)^[141-146] CD-Spektren der beiden möglichen Atropisomere (s. Abb. 18). Hierzu lieferte eine Konformationsanalyse die benötigten Minimumstrukturen des betrachteten Moleküls **115**, für welche im Anschluss die jeweiligen CD-Spektren berechnet wurden. Unter Berücksichtigung der Boltzmann-Verteilung wurden die erhaltenen Einzelspektren zu den Gesamtspektren aufaddiert. Auf diese Weise war eine eindeutige Bestimmung der Achse als *P*-konfiguriert möglich.

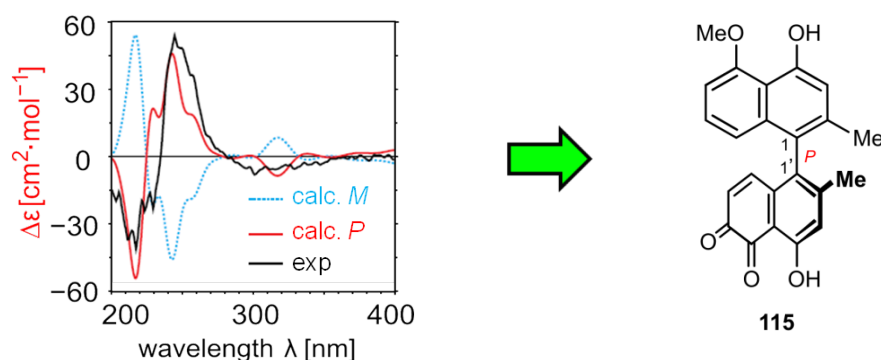


Abb. 18. Bestimmung der Absolutkonfiguration der Biarylachse von **115** durch Vergleich der experimentell erhaltenen CD-Spektren mit den quantenchemisch berechneten Kurven (TD B3LYP/6-31G*//B3LYP/TZVP; shift 12 nm).

6.2.6 Dioncochinosid A (116)

Das UV-Profil der nächsten isolierten Substanz wies erneut auf eine Naphthalin-Verbindung hin. Die HRESIMS-Messung lieferte ein Ergebnis von m/z 537.1579 [M+Na]⁺ und eine Summenformel von C₂₃H₃₀O₁₃.

Im ¹H-NMR-Spektrum waren insgesamt vier aromatische Protonen zu erkennen, darunter auch das typische 3-Protonen-Spinsystem (s. Abb. 19). Neben dem Singulett der Methyl-Gruppe (2.42 ppm) fielen zwei für Zucker typische Dubletts bei 4.84 und 5.24 ppm und eine Reihe komplexerer Signale im Bereich von 3.15 bis 3.92 ppm ins Auge. Im ¹³C-NMR-Spektrum entdeckte man drei quartäre Kohlenstoffe, deren chemische Verschiebungen (147.2, 152.5 und 154.8 ppm) auf jeweils einen Sauerstoff-Substituenten hindeuteten. Die ROESY-Interaktionen von H-3 zum anomeren H-Atom eines der Zucker einerseits und von 2-CH₃ zum zweiten Zucker-Rest andererseits, unterstützt durch eine HMBC-Wechselwirkung von H-8 zu C-1, bestimmten sowohl die Positionen von zwei der drei Sauerstoff-Funktionen als auch der beiden Zucker-Einheiten. Die Kopplungskonstanten der anomeren Protonen (jeweils 7.9 Hz) gaben zudem Aufschluss darüber, dass es sich um *O*- β -glycosidische Bindungen handeln musste. Die Zuordnung der ¹H- und ¹³C-Signale der Zucker erfolgte durch die schrittweise Verfolgung der COSY-Kopplungen und der HSQC-Interaktionen. Die nun noch verbliebene Hydroxy-Gruppe wies man, aufgrund von HMBC-Interaktionen mit H-6 und H-7, dem quartären C-5 zu.

Die Zucker-Reste spaltete man nach erfolgter Strukturaufklärung durch eine β -Glucosidase ab, was zu dessen spontaner Oxidation zum Plumbagin (**117**) führte. Verbindung **117** und die D-Glucose identifizierte man durch Co-Chromatographie mit authentischem Material auf handelsüblichen Kieselgel-DC-Platten. Im Fall der D-Glucose wurde die Identifikation zusätzlich noch mit einer Drehwertmessung abgesichert.

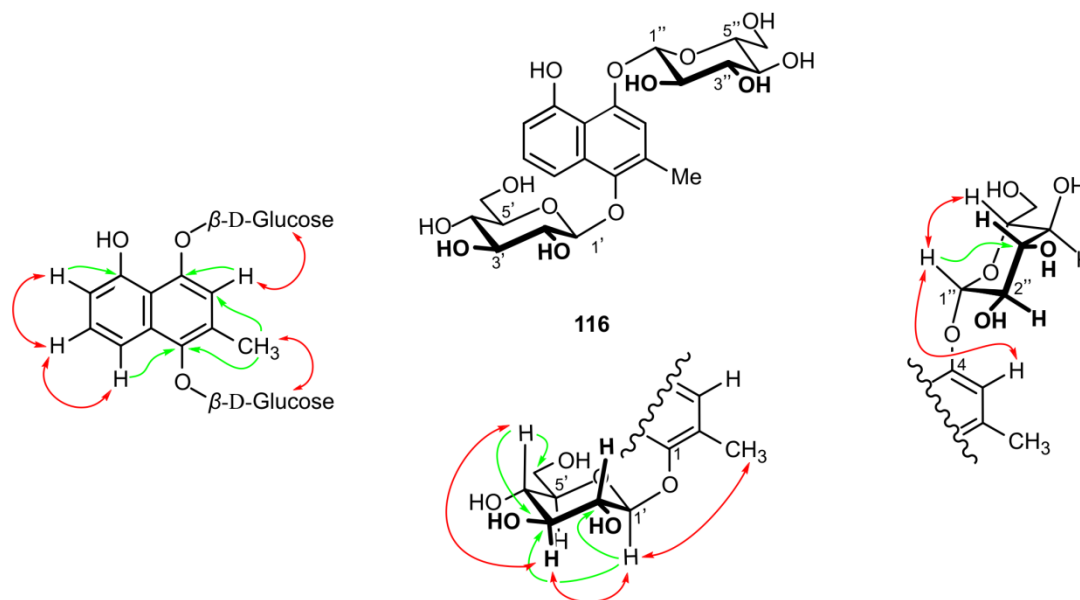
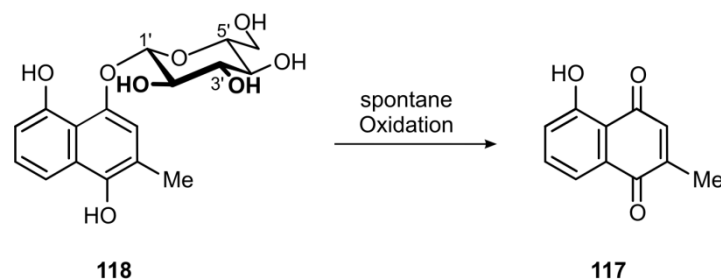


Abb. 19 COSY- und ROESY-Wechselwirkungen (rote Doppelpfeile) und HMBC-Korrelationen (grüne Pfeile) zur Strukturaufklärung von **116**.

6.2.7 Plumbasid A (**118**)

Die siebte isolierte Verbindung besaß das bekannte Naphthalin-UV-Profil und eine exakte Masse von m/z 375.1050 $[M+Na]^+$ (HRESIMS), was in einer Summenformel von $C_{17}H_{20}O_8$ resultierte. Dieses Ergebnis entsprach genau der Masse der zuvor isolierten Verbindung **116**, exclusive einer Zucker-Einheit.

Die 1H - und ^{13}C -NMR-Daten von **118** glichen ebenfalls sehr stark denen von **116**. Nach Auswertung der 2-D-NMR-Spektren stellte man letztendlich fest, dass es sich um das bereits literaturbekannte Plumbasid A (**118**) handelte (s. Schema 32).^[147-149] Zur weiteren Identifizierung des Zucker-Restes spaltete man diesen hydrolytisch ab und bestimmte ihn durch Co-Chromatographie und Drehwertmessung zweifelsfrei als D-Glucose. Anders als bei **116** kam es bereits vor der Deglucosidierung zur spontanen Oxidation des Naphthalins **118** zum Plumbagin (**117**), welches ebenfalls durch Co-Chromatographie nachgewiesen wurde.

Schema 32. Plumbasid A (**118**) und dessen spontane Oxidation zum Plumbagin (**117**).

6.2.8 Triphyochinosid A (119)

Das UV-Profil der achten isolierten Verbindung ließ erneut ein Naphthalin-Derivat erwarten. Aus dem Ergebnis der hochauflösenden Massenspektrometrie (m/z 855.2699 $[M+Na]^+$) ermittelte man eine Summenformel von $C_{40}H_{48}O_{19}$.

Durch die Auswertung der 1D- und 2D-NMR-Daten identifizierte man, nach bekanntem Muster, den Moleküllern als 1,1'-gekoppeltes Binaphthalin (s. Abb. 20). Ein äußerst komplexer Signalsatz im Bereich von 3.25-4.23 ppm und drei für Zucker typische Tieffeldverschobene Dubletts (4.39, 5.13 und 5.24 ppm) wiesen auf drei Zucker-Reste im Molekül hin. Die ROESY-Korrelationen der anomeren Protonen bei 5.13 und 5.24 ppm zu H-6' bzw. H-3 belegten, dass zwei der drei Zucker-Einheiten an die Sauerstoff-Atome an C-5' bzw. C-4 gebunden waren. Die Kopplungskonstanten von 7.9 und 7.8 Hz deuteten zusätzlich darauf hin, dass es sich auch hier um *O*- β -glycosidische Bindungen handeln musste. Das dritte anomere Proton (4.39 ppm) wies keinerlei Interaktion mit dem Binaphthalin-Kern auf, sondern mit einer CH_2 -Gruppe eines anderen Zuckers. Eine genaue Zuordnung aller Zucker-Protonen war jedoch alleine durch die Auswertung der HSQC- und HMBC- sowie der COSY-, NOESY- und ROESY-Spektren aufgrund der starken Überlagerung der Signale nicht möglich. Abhilfe schaffte erst ein TOCSY-Spektrum (s. Abb. 21). Diese NMR-Methode ermöglicht es, ausgehend von einem bestimmten Protonensignal, z.B. einem anomeren Zucker-Proton, nicht nur geminale und vicinale, sondern auch long-range-Kopplungen innerhalb eines Spinsystems, wie z.B. einem Glucose-Rest, sichtbar zu machen.

Die finale Identifizierung der Zucker-Einheiten als Glucose erfolgte, wie bereits zuvor, durch hydrolytische Spaltung gefolgt von Co-Chromatographie und Drehwertmessung.

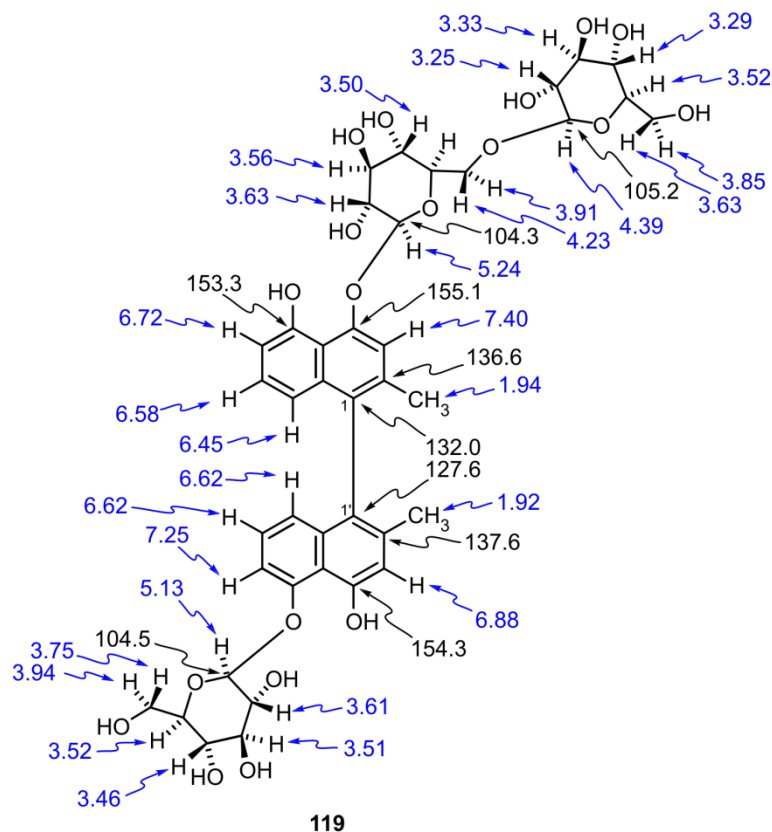


Abb. 20. Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten des dreifach glucosidierten Binaphthalins Triphyochinosid A (**119**).

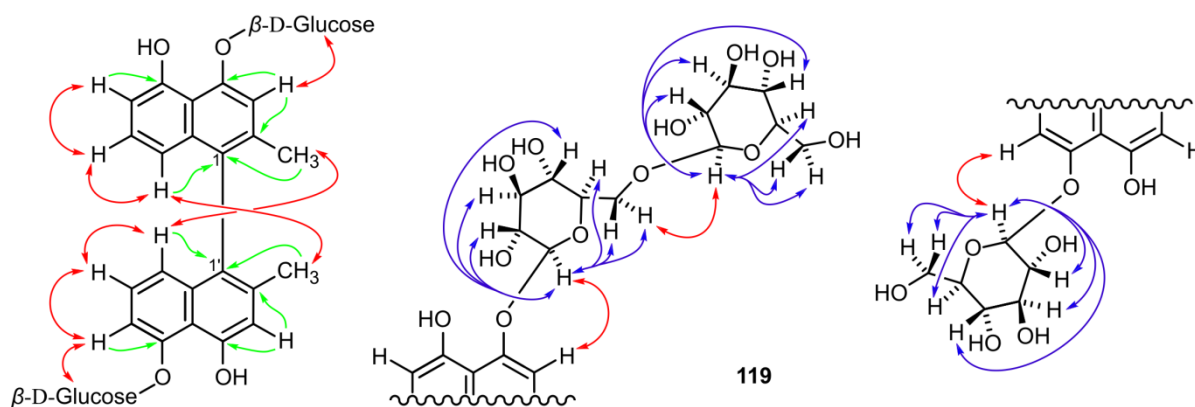


Abb. 21. COSY/ROESY- (rote Doppelpfeile), HMBC- (grüne Pfeile) und TOCSY-Korrelationen (blaue Doppelpfeile) innerhalb des dreifach glucosidierten Triphyochinosid A (**119**).

Die Konfiguration an der Biarylachse von **119** bestimmte man durch ein CD-Spektrum (s. Abb. 22): Ein erster positiver Cotton-Effekt deutete zwar bereits auf eine *P*-Konfiguration der Achse hin, aber durch die drei Zucker-Einheiten im Molekül war nicht gesichert, dass die

Exciton-Chirality-Methode tatsächlich anwendbar war. Der Vergleich der experimentell erhaltenen Kurven mit den durch Frau A. Schaumlöffel semiempirisch berechneten Spektren bewies aber schließlich die bereits zuvor vermutete *P*-Konfiguration.

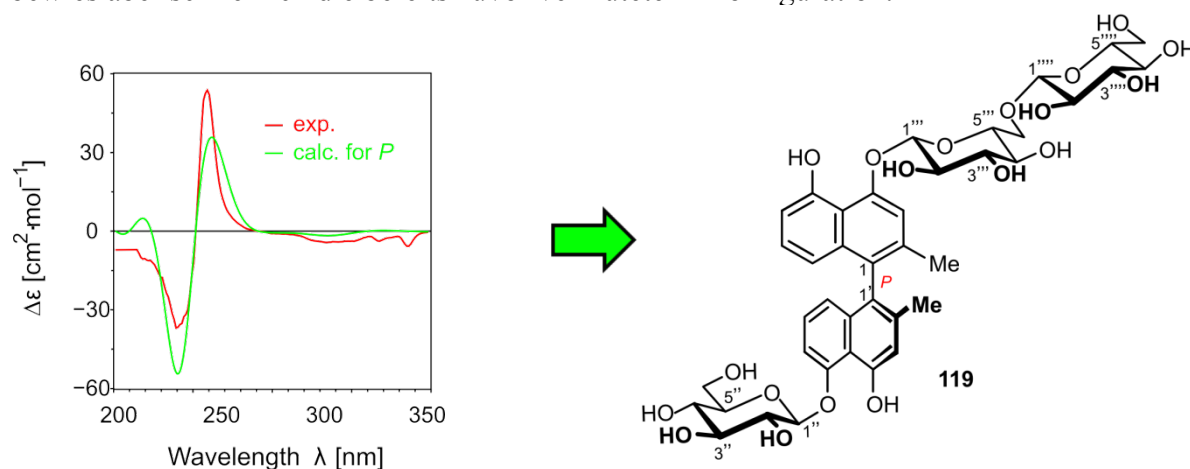


Abb. 22. Bestimmung der Absolutkonfiguration der Biarylachse von **119** durch Vergleich der experimentell erhaltenen und quantenchemisch berechneten (ZINDO/S-CI) CD-Spektren.

6.2.9 Dioncoindanon A (120)

Die neunte isolierte Verbindung besaß ein UV-Profil, das keiner der bisher in den Wurzelkulturen gefundenen Substanzklassen zugeordnet werden konnte. Die hochauflösende Massenspektrometrie lieferte ein Ergebnis von m/z 251.0561 $[M-H]^-$ und daraus resultierend eine Summenformel von $C_{12}H_{12}O_6$.

Im 1H -NMR-Spektrum war im aromatischen Bereich das typische Spinsystem dreier benachbarter Protonen zu finden (s. Abb. 23). Eine HMBC-Wechselwirkung von H-6 (7.35 ppm) zum quartären C-4 (155.1 ppm) bewies, dass sich am aromatischen Ring auch eine Hydroxy-Gruppe befand. Weiterhin waren im 1H -NMR-Spektrum eine Methoxy- (3.49 ppm) und eine Methyl-Gruppe (1.19 ppm) zu erkennen. Erstere zeigte eine HMBC-Interaktion mit dem quartären Kohlenstoff-Atom bei 173.6 ppm und war daher Teil einer Methylester-Gruppe. Ein noch weiter ins Tieffeld verschobenes Kohlenstoff-Signal (203.9 ppm) bewies die Existenz einer Carbonyl-Funktion, welche HMBC-Wechselwirkungen mit der Methyl-Gruppe und dem aromatischen H-5 zeigte und sich somit in der Mitte dieser beiden Funktionen befinden musste. Die Methyl-Gruppe wies weiterhin HMBC-Kreuzsignale mit zwei Hochfeld-verschobenen C-Atomen bei 82.5 und 83.4 ppm auf. Ergänzt wurde dies durch

eine HMBC-Interaktion von H-7 (7.09 ppm) zu C-1 (82.5 ppm). Man war sich zwar aufgrund der erhaltenen Daten nun sicher, dass es sich bei der Verbindung **120** um ein Indanon-Derivat handeln musste, das genaue Substitutionsmuster am fünfgliedrigen Ring konnte man jedoch noch nicht aufklären. Man nahm daher nochmals einen kompletten NMR-Datensatz mit DMSO- d_6 als Lösungsmittel auf. Auf diese Weise erhielt man zusätzlich die Signale der drei im Molekül vorhandenen Hydroxy-Gruppen (9.97, 5.89 und 5.72 ppm). Die Methyl-Gruppe zeigte nun deutliche NOESY-Interaktionen mit den beiden OH-Funktionen bei 5.89 und 5.72 ppm. Weiterhin wies nur eine der OH-Gruppen (5.72 ppm) ein HMBC-Kreuzsignal mit dem Methylester-C-Atom auf, was darauf schließen ließ, dass sich diese beiden Gruppen am selben C-Atom befinden mussten, also an C-1. Durch die Gesamtheit der nun vorliegenden Daten ließ sich nun auch der füngliedrige Teilring des Dioncoindanons A (**120**), inklusive der *trans*-Anordnung der Methylester- und Methyl-Gruppen, strukturell aufklären.

Die Absolute Konfiguration von **120** wollte man per CD bestimmen, es war jedoch kein CD-Effekt zu beobachten. Da die Messung des Drehwertes 0° ergab, musste angenommen werden, dass **120** in Form eines racemischen Gemisches der beiden Enantiomere vorlag. Trennungsversuche an der analytischen HPLC (sowohl an achiraler als auch an chiraler Phase) scheiterten allerdings. Für weitere Untersuchungen stand leider nicht mehr genug Substanz zur Verfügung.

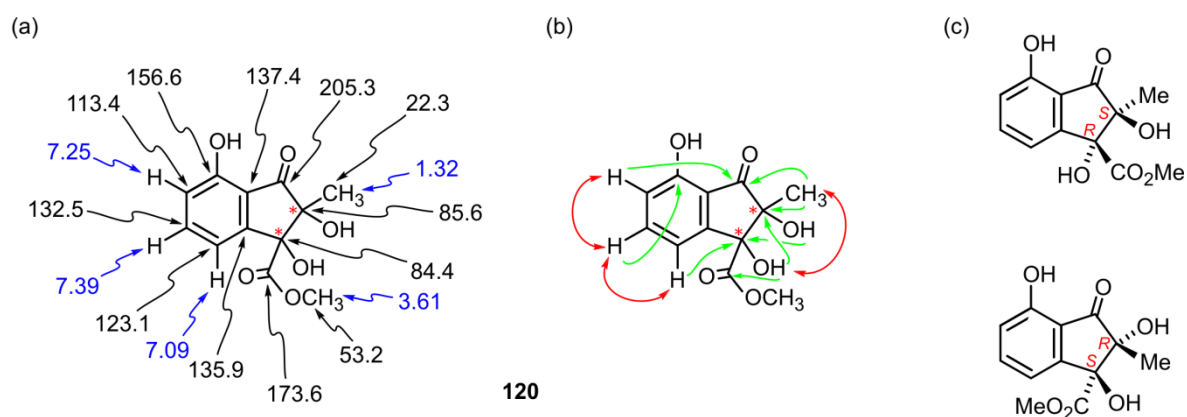


Abb. 23. (a) ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten, (b) COSY- und NOESY-Wechselwirkungen (rote Doppelpfeile) und HMBC-Korrelationen (grüne Pfeile) zur Strukturaufklärung von **120**; (c) enantiomere Formen des Dioncoindanons A (**120**).

6.2.10 Dioncoindanon B (121)

Das UV-Profil der zehnten isolierten Verbindung und ihre HRESIMS-Daten waren mit denen des zuvor beschriebenen Dioncoindanons A (**120**) identisch.

Weiterhin wiesen sowohl die ^1H - und ^{13}C - als auch die 2D-NMR-Spektren eine sehr große Ähnlichkeit mit denen von Verbindung **120** auf, was bereits darauf schließen ließ, dass es sich bei der neuen Verbindung aller Wahrscheinlichkeit nach um die Diastereomere von **120** handeln musste. Dies bestätigte sich durch eine NOESY-Wechselwirkung der Protonen der Methylester- mit denen der Methyl-Gruppe (s. Abb. 24).

In diesem Fall war ebenfalls kein CD-Effekt zu beobachten und auch der Drehwert des Dioncoindanons B (**121**) betrug 0° , d.h., dass **121**, ebenso wie **120**, als racemisches Gemisch der beiden enantiomeren Formen vorlag.

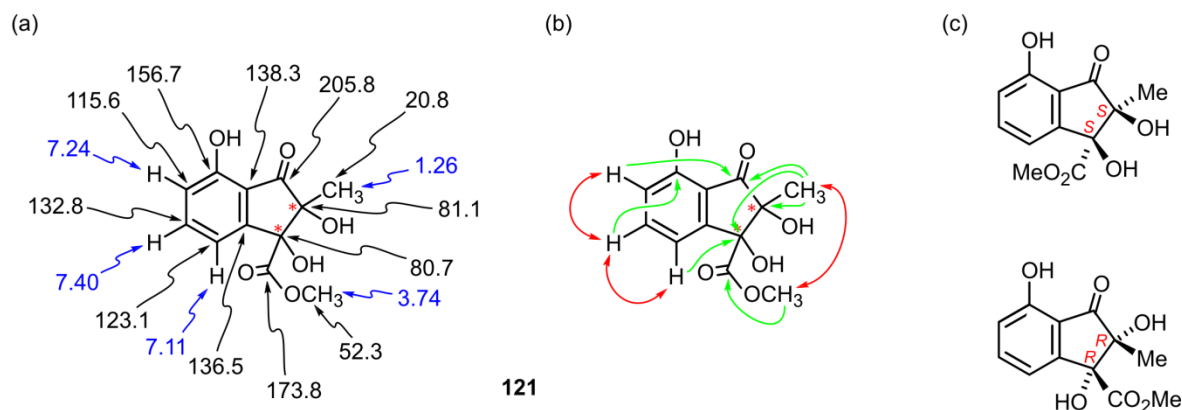


Abb. 24. (a) ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten, (b) COSY- und NOESY-Wechselwirkungen (rote Doppelpfeile) und HMBC-Korrelationen (grüne Pfeile) zur Strukturaufklärung von **121**; (c) enantiomere Formen des Dioncoindanons B (**121**).

6.2.11 Isolierung bereits bekannter Verbindungen

Im Verlauf der phytochemischen Untersuchungen der Wurzelkulturen von *T. peltatum* isolierte man auch eine Reihe bereits bekannter und für die Familie der Dioncophyllaceae typischer Verbindungen. Diese identifizierte man sowohl durch Co-Elutionsexperimente mit authentischem Material als auch durch den Vergleich der ^1H - und ^{13}C -Spektren.

Erwartungsgemäß erhielt man als Hauptmetabolit der Naphthylisochinolin-Alkaloid-Fraktion Dioncophyllin A (**86**), welches zusammen mit dem bereits aus den Kallus-Kulturen

von *T. peltatum* bekannten 5'-*O*-Methyldioncophyllin D^[136] (**122**) eluierte. Zusätzlich fand man noch die beiden Alkaloide Dioncopeltin A (**31**) und Habropetalin A (**123**) (s. Abb. 25).

Die Wurzelkulturen produzierten ebenso die bereits bekannten Naphthochinone Plumbagin (**117**) und Droseron (**124**).

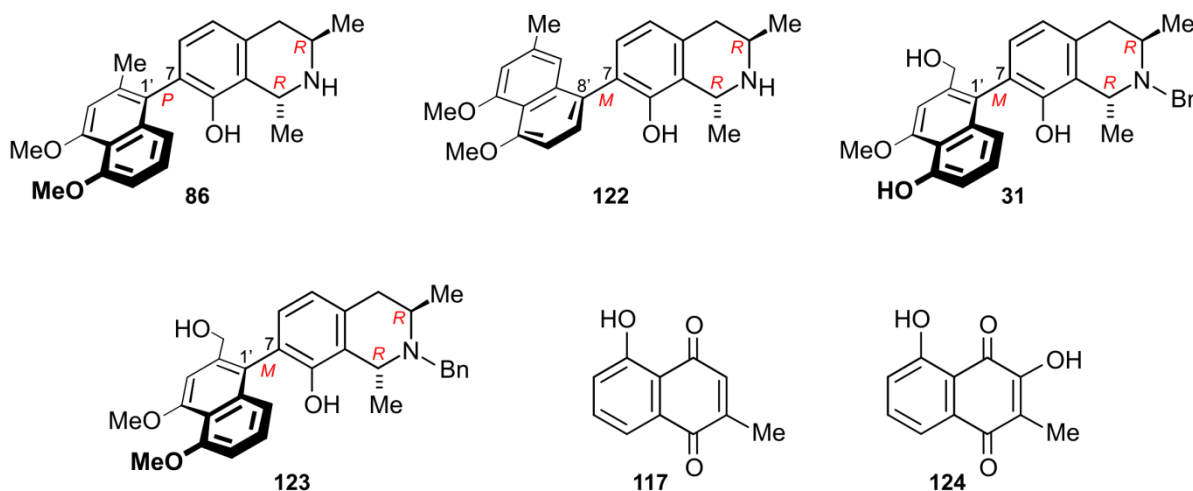


Abb. 25. Zusätzlich isolierte bekannte Substanzen aus den Wurzelkulturen von *T. peltatum*.

6.3 Einordnung der neuen isolierten Verbindungen

Naphthoesäure-Derivate und Binaphthaline wurden bisher nur relativ selten als Naturstoffe beschrieben. Die meisten Publikationen, die sich mit solchen Molekülen beschäftigen, besitzen zumeist einen synthetischen Hintergrund.

Die Eleutherolsäure (**125**) (s. Abb. 26), die als synthetisches Abbauprodukt des Eleutherols erhalten wurde, ist seit ihrer Entdeckung im Jahre 1950 bekannt und war der erste Vertreter der Naphthoesäure-Derivate.^[150] Die erste Beschreibung von **125** als Naturstoff erfolgte jedoch erst durch A. Hamm im Verlauf seiner phytochemischen Untersuchungen der kongolesischen Liane *Ancistrocladus ealaensis* in unserem Arbeitskreis.^[151] Das oben beschriebene Dioncochinol A (**111**) unterscheidet sich von diesen zuvor erhaltenen Substanzen durch die Ester-Funktion an C-2.

Das erste in der Natur gefundene Binaphthalin war das im Jahre 1957 in *Diospyros mollis* entdeckte Diospyrol (**126**) (s. Abb. 26),^[152] welches zuerst fälschlicherweise als 3,3'-gekuppelt beschrieben wurde, bevor 1967 die Berichtigung der Struktur als 6,6'-gekuppelt erfolgte.^[153] Der Großteil der bekannten Naphthalin-Dimere stammt aus synthetischer

Herstellung, während die wenigen natürlichen Binaphthaline, die bis heute isoliert wurden, fast ausschließlich in Pflanzen der Gattung *Diospyros* gefunden wurden.^[154-158]

Binaphthalinquinone wie **115** wurden in der Natur als Diospyrol-verwandte Strukturen zuerst 1971 in *Diospyros mollis*, in Form des Eliptinons (**127**) (s. Abb. 26),^[159] und später auch in den verwandten Ebenholzgewächsen *Diospyros celebica* und *Diospyros ehretioides* gefunden.^[160,161]

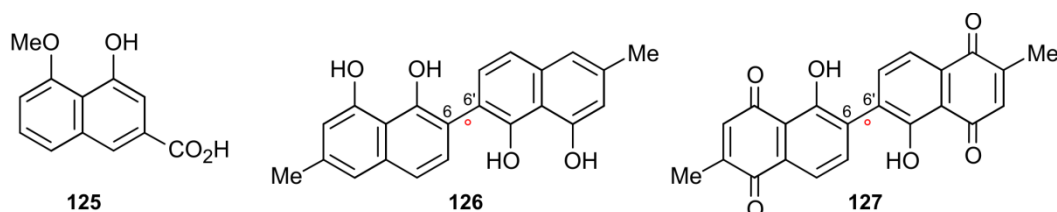


Abb. 26. Bekannte Naphthalin-Naturstoffe: Eleutherolsäure (**125**), Diospyrol (**126**) und Eliptinon (**127**).

Indanone werden in der Literatur hauptsächlich synthetisch oder semi-synthetisch beschrieben, weichen aber auch strukturell sehr stark von den in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen **120** und **121** ab, so dass ein Vergleich nicht wirklich möglich ist. Auf eine Publikation in chinesischer Sprache, in der offensichtlich die Isolierung eines natürlichen Indanons beschrieben wurde, erlangte man leider keinen Zugriff.

6.4 Bioaktivitäten der neuen Verbindungen

Die isolierten und bisher unbekanntes Verbindungen, mit Ausnahme der racemischen Indanon-Gemische **120** und **121** und des Triphyochinons A (**115**) (mangelnde Substanzmenge aufgrund dessen Instabilität und des geringen Vorkommens), wurden am Schweizerischen Tropeninstitut in Basel von Prof. R. Brun bzgl. ihrer Bioaktivitäten untersucht (s. Tabelle 3). Leider erwiesen sich die Naphthalin-Derivate allesamt als unwirksam.

Tabelle 3. Bioaktivitätswerte [$\mu\text{g mL}^{-1}$] der isolierten Verbindungen im Vergleich zum Standard des jeweiligen Testsystems.

Eintrag	111	112	113	114	116	118	119
<i>Plasmodium falciparum</i> (Stamm K1) Standard: Chloroquin (0.053)	> 5	> 5	> 5	> 5	> 5	4.840	> 5
<i>Trypanosoma cruzi</i> Standard Benznidazol (0.456)	> 90	> 90	36.17	64.63	> 90	46.90	> 90
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> Standard Melarsoprol (0.003)	59.24	60.11	37.32	32.45	26.70	7.350	20.04
<i>Leishmania donovani</i> Standard Miltefosin (0.194)	54.30	78.50	37.16	52.12	70.28	10.94	65.62
Zytotoxizität L-6 Standard Podophyllotoxin (0.005)	15.02	17.76	25.20	26.64	87.33	13.33	61.93

7 Zusammenfassung

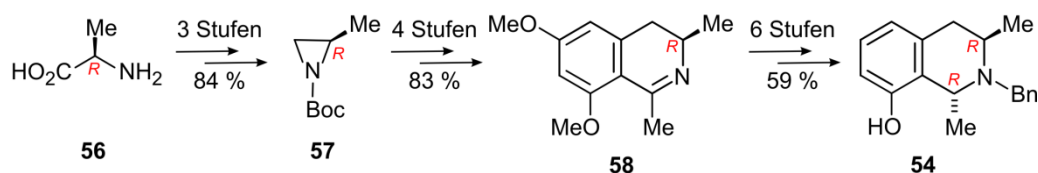
Die Natur ist bis heute der größte Lieferant neuer Leitstrukturen und Wirkstoffe für potenzielle Arzneimittel. Die phytochemische Analyse natürlicher Extrakte, die damit verbundene Isolierung und Strukturaufklärung der enthaltenen Sekundärmetabolite und deren semi- oder totalsynthetischer Aufbau sowie Derivatisierung stellen somit wichtige Eckpunkte sowohl der Medizinischen als auch der Organischen Chemie im Allgemeinen dar.

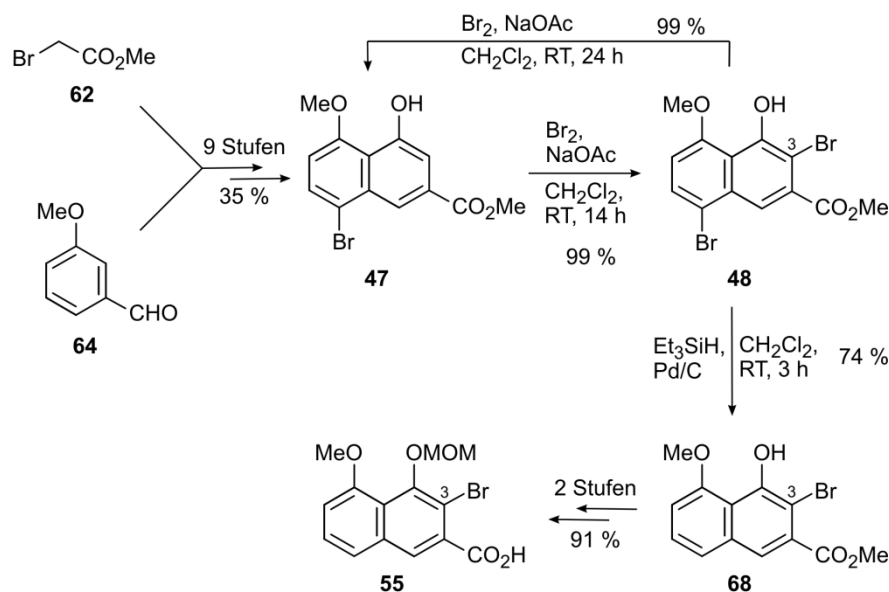
Eine ganz besondere Klasse solcher Naturstoffe lässt sich in den beiden paläotropischen Pflanzenfamilien der Dioncophyllaceae und Ancistrocladaceae finden, die Naphthylisochinolin-Alkaloide. Diese weisen nicht nur eine große Bandbreite antiinfektiver Wirkungsweisen auf, sondern sind auch strukturell äußerst interessant, da sie eine (in den meisten Fällen) rotationsgehinderte und damit axial-chirale Biarylachse besitzen.

Die Synthese pharmakologisch aktiver und strukturell bemerkenswerter Vertreter dieser Alkaloid-Klasse und die Isolierung neuer potenzieller Wirkstoffe aus natürlichen Extrakten waren daher die Ziele der vorliegenden Arbeit.

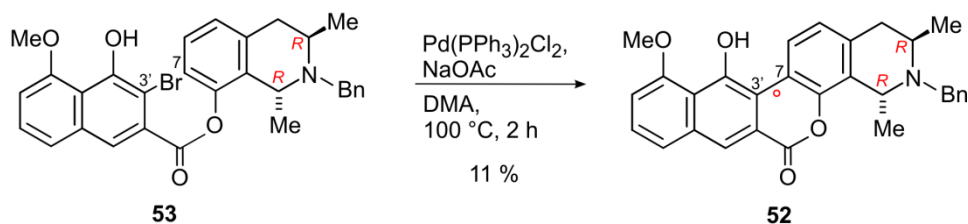
Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- Die Erschließung eines ersten atrop-selektiven totalsynthetischen Zugangs zum 7,3'-gekuppelten und antiplasmodial wirksamen ($IC_{50} = 21.0 \text{ ng mL}^{-1}$) Naphthylisochinolin-Alkaloid Dioncophyllin E (**9**), welches über eine konfigurativ semistabile Biarylachse verfügt, sollte mittels des in unserem Arbeitskreis entwickelten 'Lacton-Konzeptes' erfolgen. Die Synthese der beiden benötigten Isochinolin- und Naphthalin-Bausteine **54** und **55** stellte hierbei den ersten Schritt dar. Der Aufbau von **54** erfolgte weitestgehend mittels literaturbekannter Methoden, während für die Synthese von **55** eine regioselektiv verlaufende Bromierungs-Hydrodebromierungssequenz ausgearbeitet wurde (in Kooperation mit S. Rüdener).

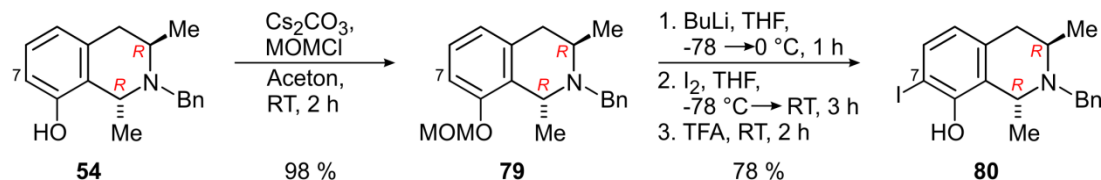




Die Verbindungen **54** und **55** wurden verestert und verschiedene Kupplungsbedingungen zur Etablierung der Biarylachse getestet. Da die maximale Ausbeute nur 11% betrug, verwarf man diesen Syntheseansatz und fuhr mit einer leicht modifizierten Version des 'Lacton-Konzeptes' fort.

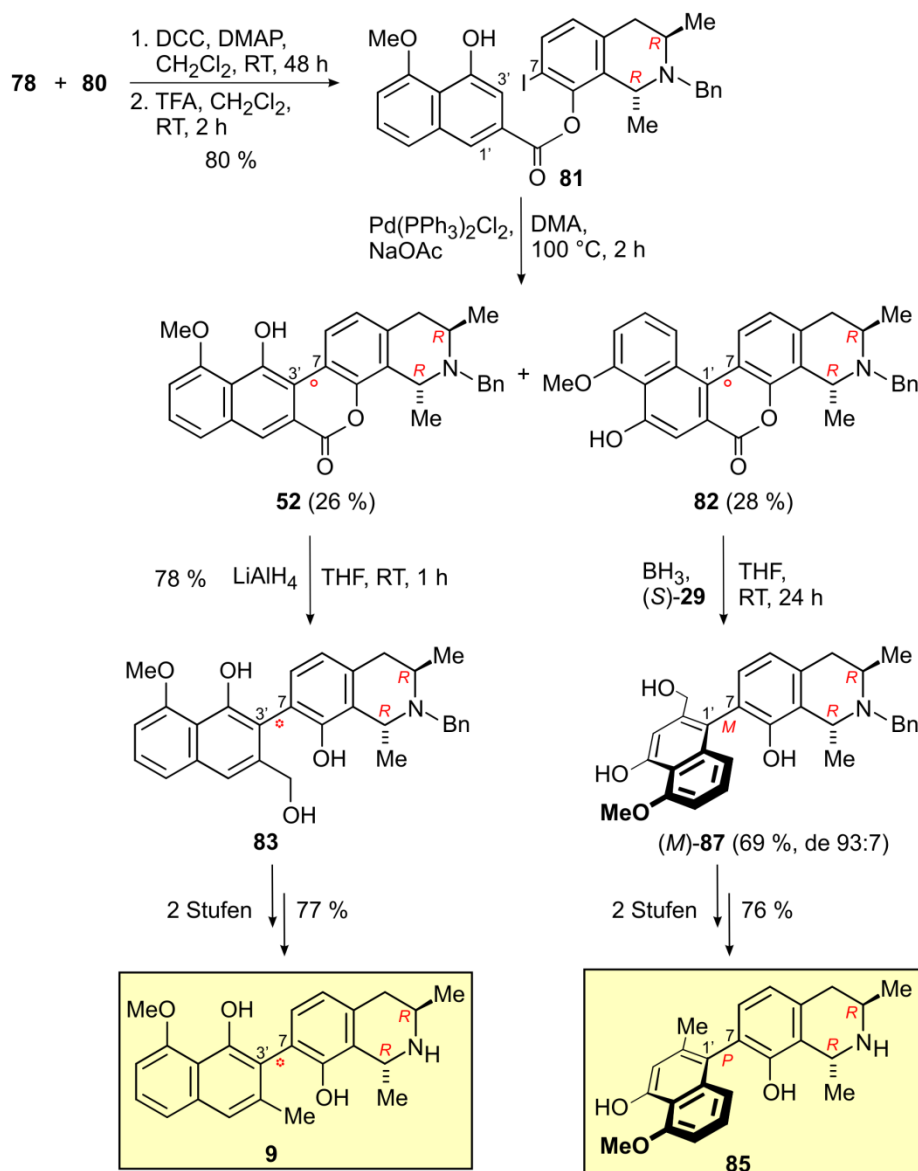


Inspiziert durch die Arbeiten von K. Suzuki führte man den zur intramolekularen Kupplung benötigten Halogen-Substituenten nicht am Carbonsäure-Aromaten ein, sondern am phenolischen Aryl-Part, dem Isochinolin **54** (Konzept der 'inversen Halogenierung').



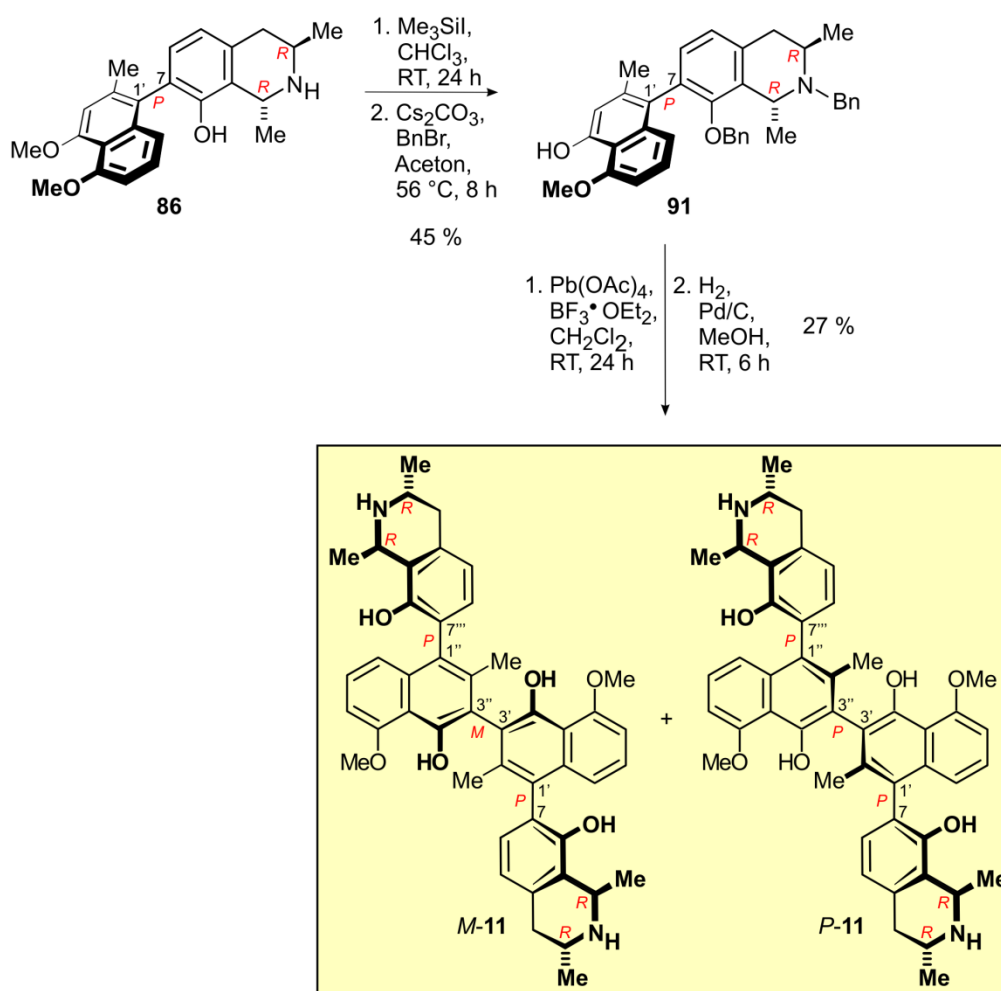
Die Veresterung mit der entsprechenden Naphthalin-Hälfte **78** und die Palladiumkatalysierte Kupplung lieferten die regioisomeren Produkte **52** und **82** in einer Gesamtausbeute von 54% und im Verhältnis 1:1. Das 3'-gekuppelte Lacton **52** öffnete man mit LiAlH_4 , überführte die Hydroxymethyl- in eine Methyl-Gruppe und spaltete die Benzyl-Schutzgruppe ab, um das Zielmolekül Dioncophyllin E (**9**) zu erhalten. Eine atrop-selektive Ringöffnung an **82** mittels CBS-Reduktion und weitere Umsetzungen

lieferten das bisher unbekannte Naphthylisochinolin 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**85**), welches eine gute Aktivität gegenüber *P. falciparum* zeigte ($IC_{50} = 242 \text{ ng mL}^{-1}$). Verbindung **85** liegt somit im gleichen Wirksamkeitsbereich wie 5'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**33**) ($IC_{50} = 340 \text{ ng mL}^{-1}$) und ist um den Faktor 5.9 aktiver als Dioncophyllin A (**86**) ($IC_{50} = 1.44 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$).



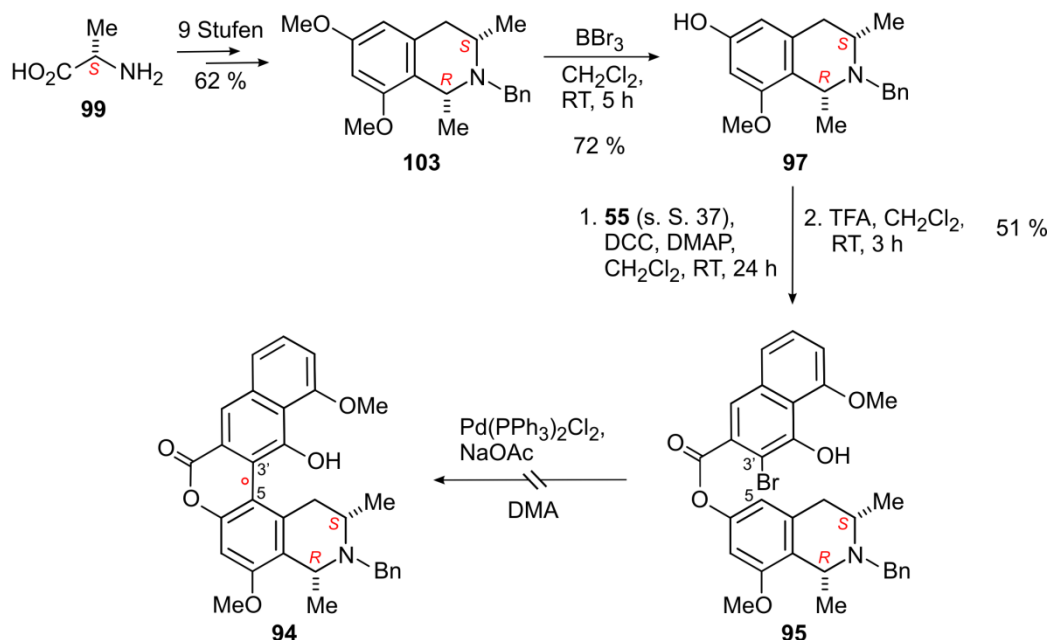
- Verbindung **85** erwies sich in der Folge als nützlicher Precursor zur Synthese eines vor kurzem in unserem Arbeitskreis von G. Zhang aus einer phylogenetisch noch nicht bestimmten *Ancistrocladus*-Art isolierten Naphthylisochinolin-Dimers: Jozimin A₂ (*M*-**11**), eine Verbindung mit hoher antiplasmodialer Aktivität ($IC_{50} = 1.00 \text{ ng mL}^{-1}$). Dieses sollte, wie z.B. zuvor die Jozimine und Michellamine, durch eine biomimetische phenoxidative Kupplung der monomeren Hälften erhalten werden, was ebenfalls zur

Bildung des 3'-Atrop-Diastereomers *P*-**11** führen würde. Um genügend Material für mehrere Kupplungsversuche zur Verfügung zu haben, erhielt man das Monomer **85** zusätzlich auf semisynthetischem Wege durch eine mono-*O*-Demethylierung des bekannten Alkaloids Dioncophyllin A (**86**) von G. Zhang. Nach dem regioselektiven Schutz der Stickstoff- und der 8-OH-Funktion mit Benzyl-Gruppen führte man die oxidative Kupplung mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ durch. Die Abspaltung der Schutzgruppen lieferte dann die gewünschten Atropisomere *M*-**11** und *P*-**11**. Im Vergleich zum natürlich vorkommenden Dimer *M*-**11** erwies sich *P*-**11** mit einem IC_{50} -Wert von 12.0 ng mL^{-1} als weniger antiplasmodial aktiv, was den großen Einfluss der Achsenkonfiguration auf die Wirksamkeit deutlich macht.

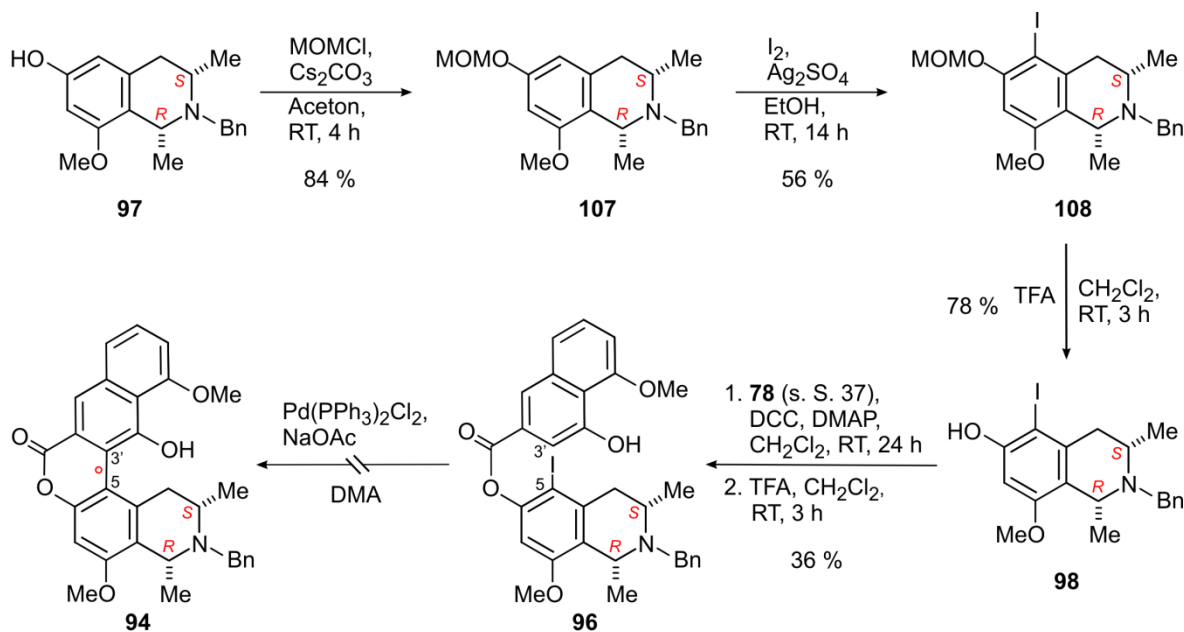


- Das antileishmanial wirksame ($\text{IC}_{50} = 1.80 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) Ancistrotaninan (**10**), das erste und bisher einzige 5,3'-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloid, wählte man aufgrund seiner guten Bioaktivität und seiner strukturellen Neuartigkeit als nächstes Zielmolekül einer totalsynthetischen Erschließung. Der Aufbau der Isochinolin- und Naphthalin-Bausteine erfolgte weitestgehend analog literaturbekannter Methoden. Die effiziente

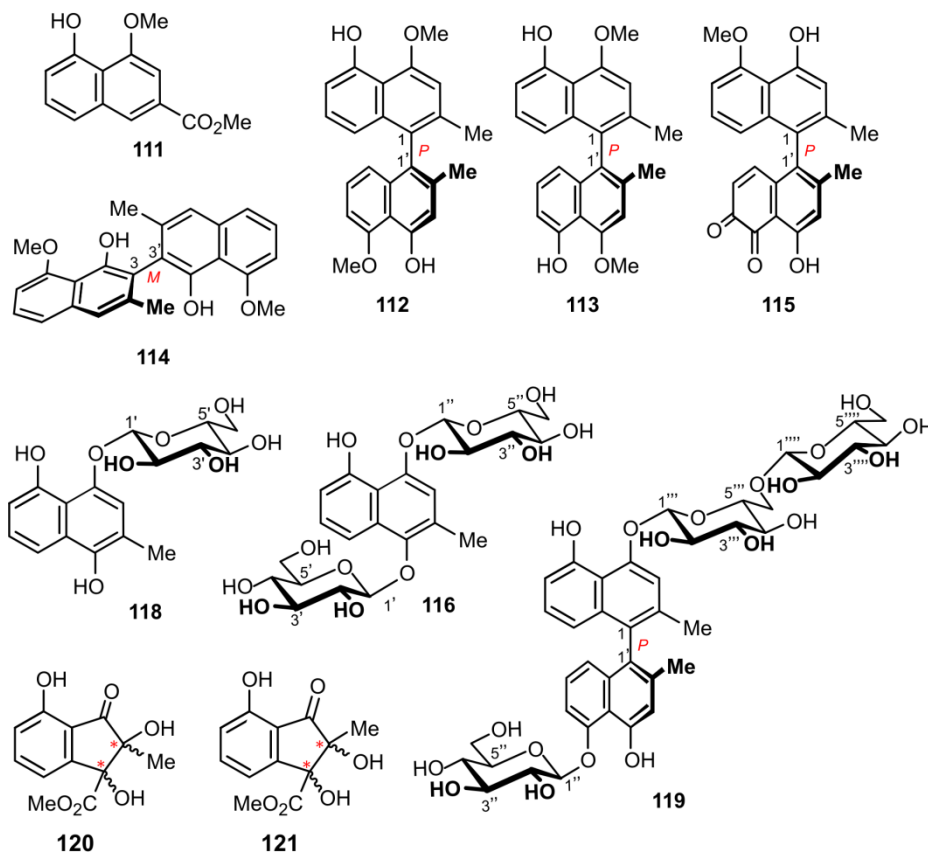
regioselektive mono-*O*-Demethylierung an C-6 des *cis*-konfigurierten Isochinolins **103** mit BBr_3 wurde hingegen neu ausgearbeitet. Nach der Veresterung von **97** mit **55** verliefen die intramolekularen Kupplungsversuche allerdings ohne Erfolg.



Wie zuvor bei der Synthese von Dioncophyllin E (**9**) untersuchte man im Anschluss die Anwendung des 'Lacton-Konzepts' mit 'inverser Halogenierung'. Nach erfolgreichem Aufbau des hierzu benötigten iodierten Isochinolins **98** veresterte man dieses mit der Naphthalincarbonsäure **78**. Ein erster Kupplungsversuch scheiterte jedoch. Aus Zeitmangel konnten leider keine weiteren Arbeiten mehr durchgeführt werden.



- Aus sterilen Wurzelkulturen der tropischen Liane *Triphyphyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) isolierte man in Kooperation mit A. Irmer acht mono- und dimere Naphthalin-Derivate (**111-116**, **118** und **119**) sowie zwei ungewöhnliche Indanon-Verbindungen (**120** und **121**), die jeweils als racemisches Gemisch vorlagen. Alle Verbindungen (bis auf **115**, **120** und **121**) wurden bzgl. ihrer Bioaktivitäten untersucht, erwiesen sich allerdings als inaktiv. Zusätzlich produzierten die Wurzelkulturen noch einige bekannte Naphthylisochinolin-Alkaloide und Naphthochinone.



Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Arbeit die erste erfolgreiche Synthese eines 3'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloids, des antiplasmodialen Dioncophyllins E (**9**), mit Hilfe des in unserem Arbeitskreis entwickelten 'Lacton-Konzepts' erreicht und somit der Weg zum stereoselektiven Aufbau weiterer 3'-verbrückter Alkaloide geebnet. Das im Zuge dieser Synthese zusätzlich erhaltene 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**85**) setzte man mittels biomimetischer phenoxidativer Kupplung zum hochgradig antiplasmodial aktiven Naphthylisochinolin-Dimer Jozimin A₂ (*M*-**11**) sowie dessen Atropisomer 3'-*epi*-Jozimin A₂ (*P*-**11**) um. Weiterhin lieferte man erste Beiträge zur Totalsynthese des 5,3'-gekuppelten und antileishmanial wirksamen Ancistrotanzanin A (**10**) und isolierte zehn neue Sekundärmetabolite aus Wurzelkulturen von *Triphyphyllum peltatum* (**111-116** und **118-121**).

8 Summary

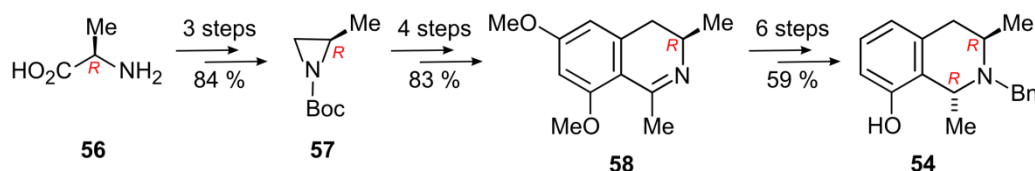
To this day, nature is still the largest supplier of new lead structures and agents for potential pharmaceuticals. Therefore, the phytochemical analysis of natural extracts, the associated isolation and structure elucidation of their secondary metabolites, and the total synthesis and derivatization of these are important cornerstones of medicinal as well as organic chemistry in general.

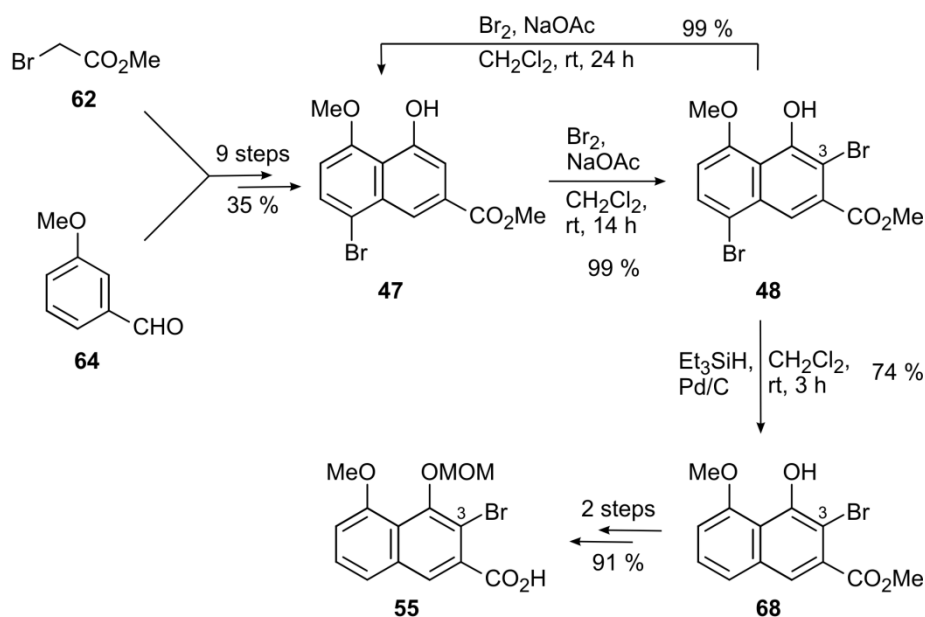
A very special class of natural products can be found in the paleotropical plant families of the Dioncophyllaceae and Ancistrocladaceae, the naphthylisoquinoline alkaloids. Besides their broad variety of antiinfective effects, they are structurally intriguing, because of their, in most cases, rotationally stable and, therefore, axially chiral biaryl axes.

The synthesis of some of these pharmacologically active and structurally remarkable natural products and the isolation of new potentially bioactive compounds from natural extracts were the main goals of this thesis.

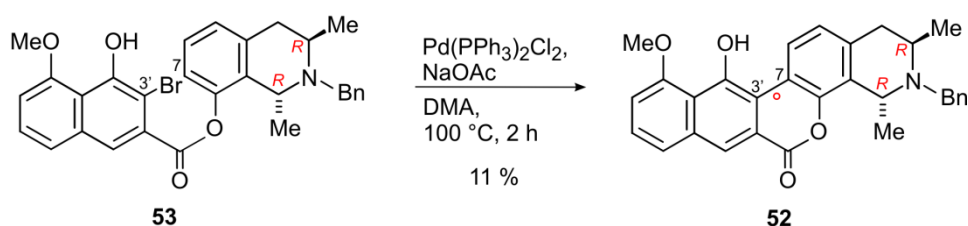
In detail, the following results were obtained:

- The first total synthesis of the 7,3'-coupled and antiplasmodial ($IC_{50} = 21.0 \text{ ng mL}^{-1}$) naphthylisoquinoline alkaloid dioncophylline E (**9**), which possesses a configurationally semistable biaryl axis, was planned to be achieved by using our 'lactone methodology'. The first steps included the synthesis of the isoquinoline and naphthalene moieties **54** and **55**. While the preparation of **54** was carried out to the greatest possible extent by following literature known protocols, the synthesis of **55** required the elaboration of a regioselective bromination-hydrodebromination sequence (in cooperation with S. Rüdener).

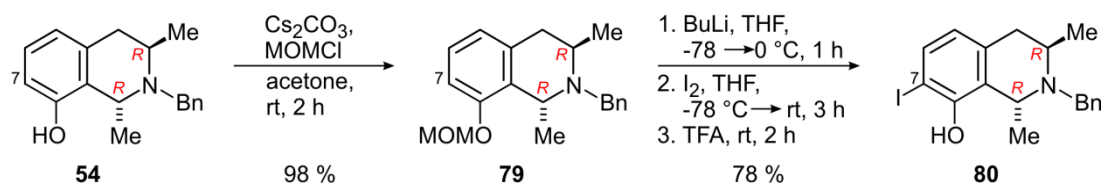




After esterification of **54** and **55**, different coupling conditions were tested for the establishment of the biaryl axis. This approach, however, was abolished, as the maximum yield was only 11%, and the synthesis was continued by using a slightly modified version of our ‘lactone methodology’.

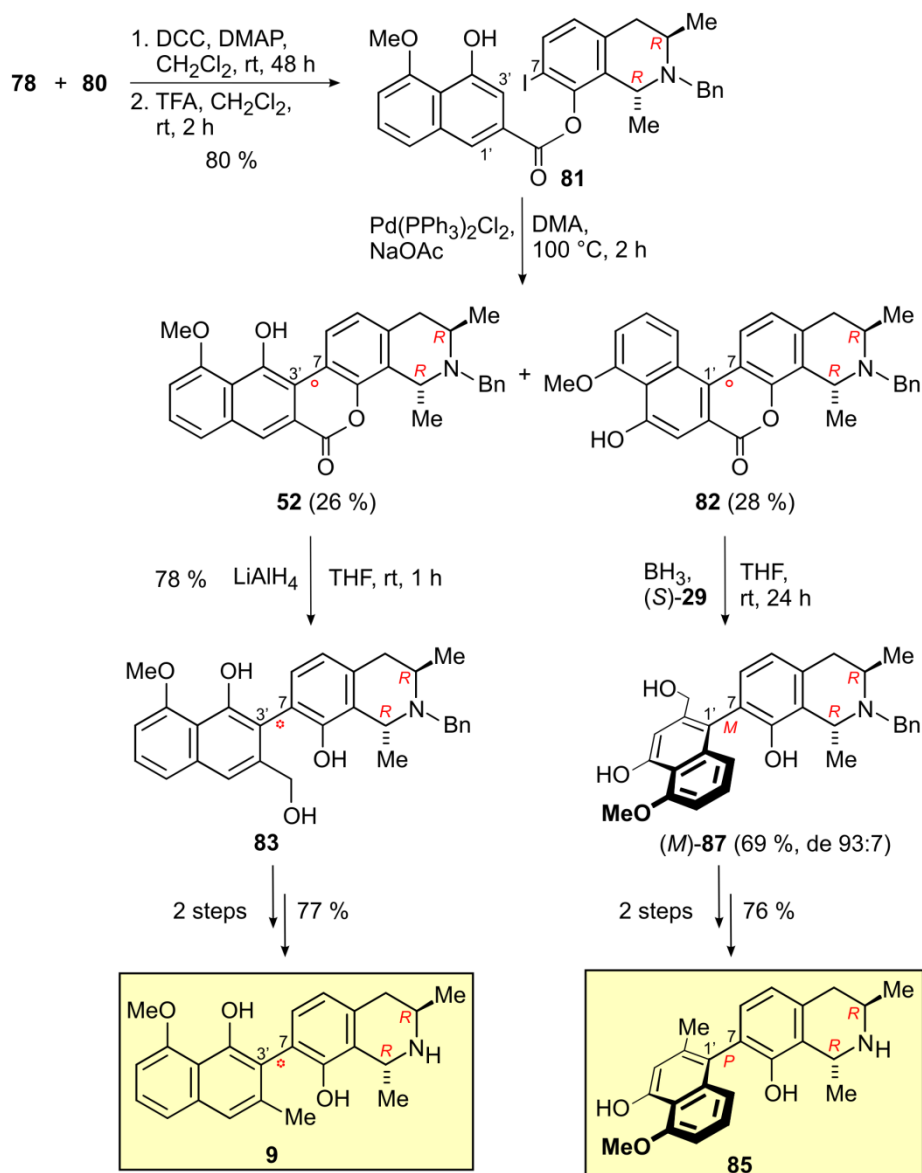


Inspired by the work of K. Suzuki, the halogen function was not introduced in the carboxylic acid containing naphthalene part, but in the phenolic aryl, the isoquinoline **54** (concept of an ‘inverse halogenation’).



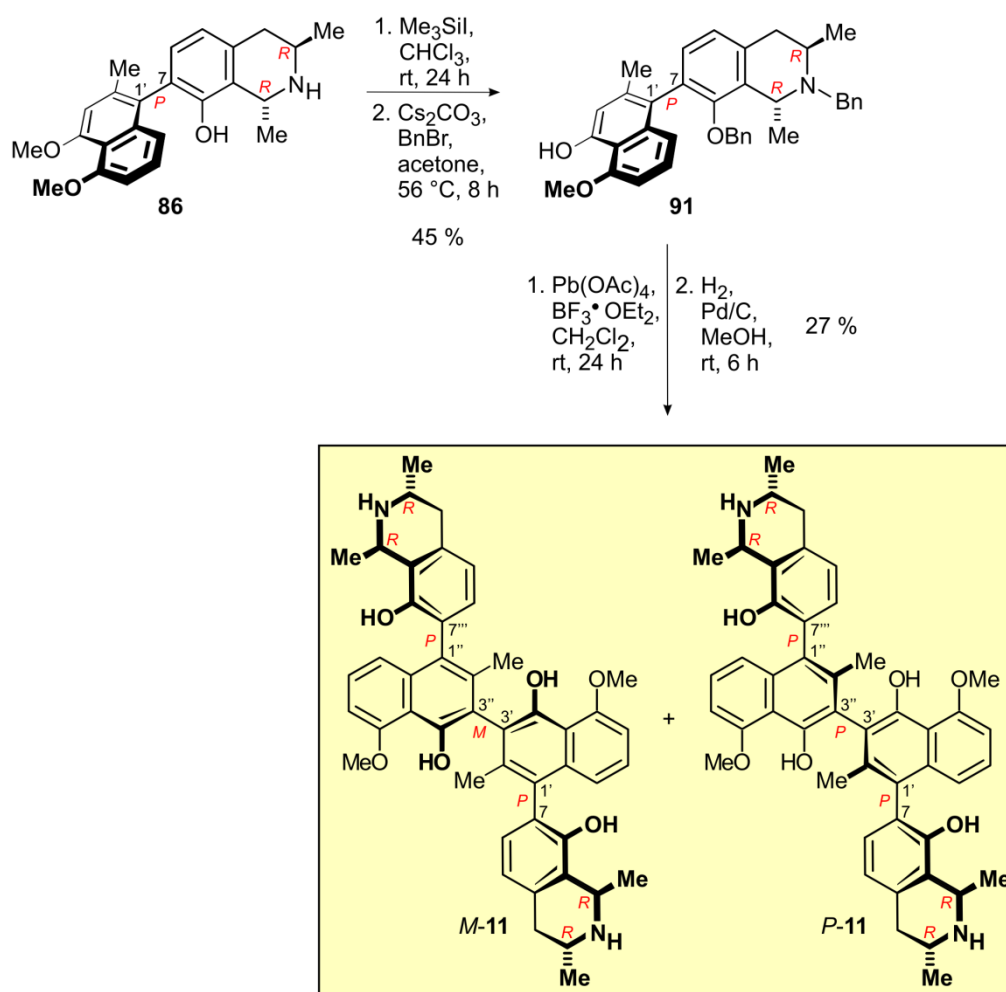
Esterification with the corresponding naphthalene moiety **78** and palladium-catalyzed coupling furnished the regioisomeric lactones **52** and **82** with an overall yield of 54% and a 1:1-ratio. The 3'-coupled product **52** was ring opened using LiAlH_4 , the hydroxymethyl was converted into a methyl function, and the benzyl protective group was cleaved to finally provide the desired target molecule dioncophylline E (**9**). An atropo-selective ring opening of **82** by CBS-reduction and further conversions yielded

the as yet unknown naphthylisoquinoline 4'-*O*-demethyldioncophylline A (**85**), which showed a good activity against *P. falciparum* ($IC_{50} = 242 \text{ ng mL}^{-1}$). Therefore, the effectiveness of **85** is similar to that of 5'-*O*-Demethyldioncophylline A (**33**) ($IC_{50} = 340 \text{ ng mL}^{-1}$) and higher than that of Dioncophylline A (**86**) ($IC_{50} = 1.44 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) by a factor of 5.9.



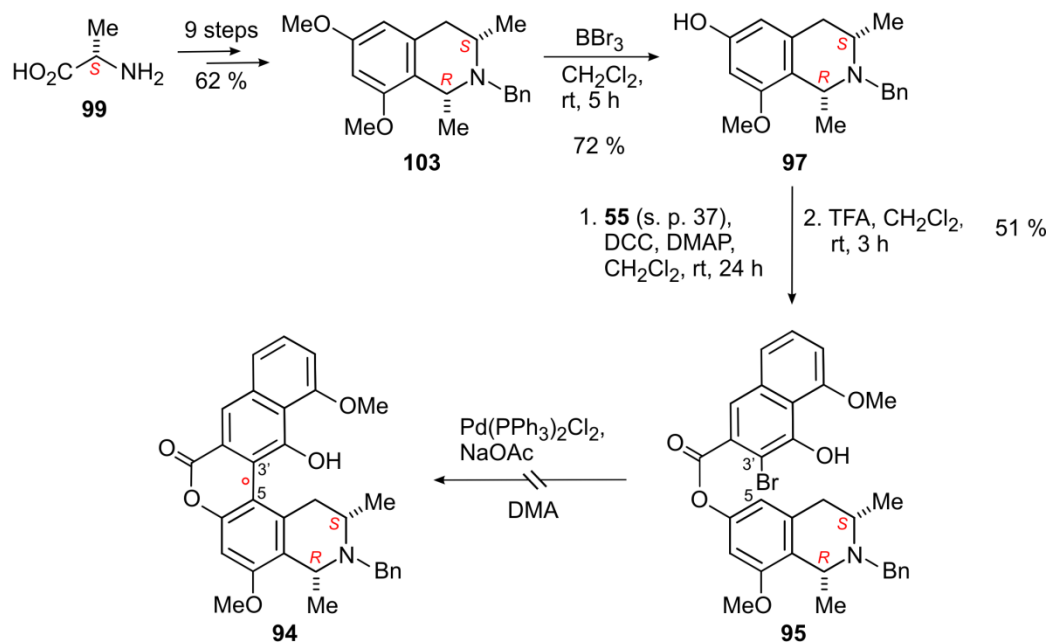
- Compound **85** proved to be a valuable precursor for the synthesis of a dimeric naphthylisoquinoline alkaloid that had recently been isolated in our group by G. Zhang from an as yet phylogenetically undescribed *Ancistrocladus* species: jozimine A₂ (*M*-**11**), a compound with a high antiplasmodial activity ($IC_{50} = 1.00 \text{ ng mL}^{-1}$). The synthesis of this dimer, as for other dimers before, was planned to be achieved *via* a biomimetic phenol-oxidative coupling, leading also to the formation of its 3'-

atropisomer *P*-11. Additionally, a semisynthetic approach was pursued, starting with a mono-*O*-demethylation (this step was done by G. Zhang) of the well known alkaloid dioncophylline A (**86**), to provide a sufficient amount of **85** for several coupling reactions. After the protection of the nitrogen and 8-OH functions with benzyl moieties, the oxidative coupling was carried out using $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Cleavage of the protective groups yielded the desired atropisomers *M*-11 and *P*-11. The latter exhibited a weaker antiplasmodial activity ($\text{IC}_{50} = 12.0 \text{ ng mL}^{-1}$) than the natural *M*-11, further emphasizing the influence of the axial configuration on the antiinfective properties.

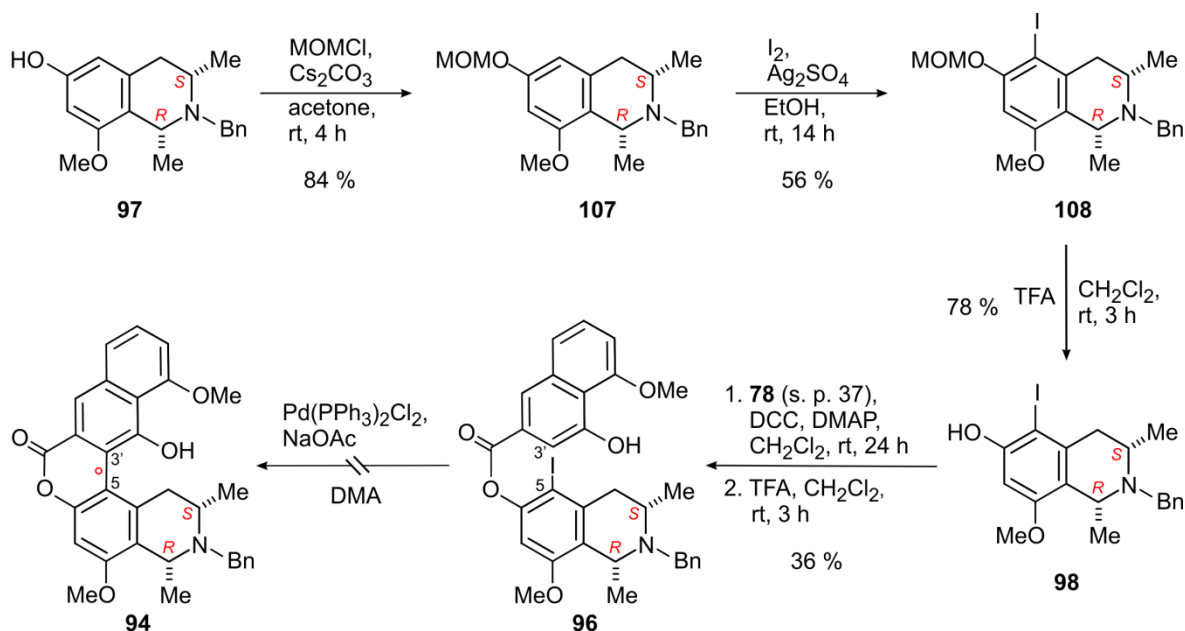


- The antileishmanial ($\text{IC}_{50} = 1.80 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) ancistrotanzanine A (**10**), the first and as yet only 5,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloid, was chosen as the next target molecule for a total synthesis due to its structural and biological properties. The naphthalene and isoquinoline (up to **103**) building blocks were prepared following literature known protocols, whereas the efficient regioselective mono-*O*-demethylation at C-6 of the

isoquinoline **103** with BBr_3 was newly elaborated. After esterification of **97** and **55**, the first coupling experiments were carried out, but proceeded without success.

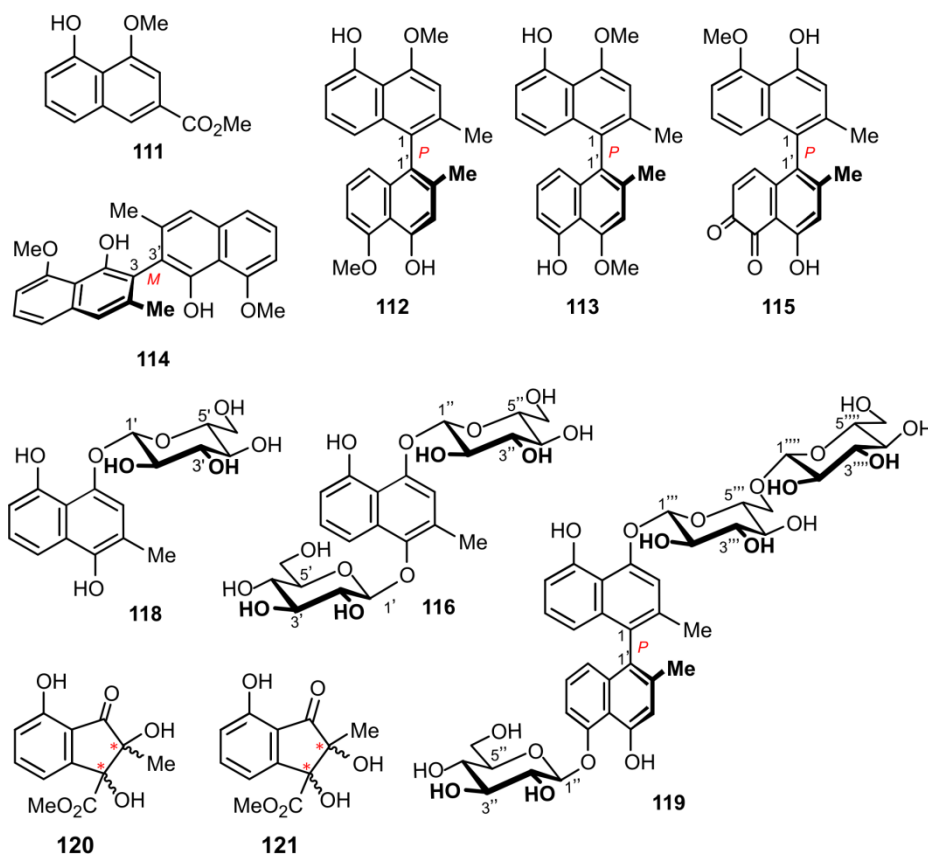


In analogy to the synthesis of dioncophylline E (**9**), the application of the ‘inverse halogenation’ concept was examined. Therefore, the iodinated isoquinoline **98** was prepared and esterified with the naphthoic acid **78**. A first coupling attempt failed, however. Unfortunately, further experiments were not possible due to the lack of time.



- In cooperation with A. Irmer eight mono- and dimeric naphthalene derivatives (**111-116**, **118**, and **119**) and two likely unusual indanones (**120** und **121**), both as racemic mixtures, were isolated from sterile root cultures of the tropical liana *Triphyophyllum*

peltatum (Dioncophyllaceae). All compounds (except for **115**, **120**, and **121**) were investigated for their bioactivities, but proved to be inactive. Additionally, the root cultures produced some already known naphthylisoquinoline alkaloids and naphthoquinones.



In summary, the first successful synthesis of a 3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloid, the antiplasmodial dioncophylline E (**9**), by using our 'lactone methodology' was achieved, therefore paving the way for the stereoselective construction of similar 3'-bridged alkaloids. The, in the course of this synthesis, additionally obtained 4'-*O*-demethyldioncophylline A (**85**) was converted to the highly antiplasmodial naphthylisoquinoline dimer jozimine A₂ (*M*-**11**) and its atropisomer 3'-*epi*-jozimine A₂ (*P*-**11**). Furthermore, first contributions to the total synthesis of the 5,3'-coupled and antileishmanial ancistrotanzanine A (**10**) were provided and ten new secondary metabolites (**111-116** and **118-121**) were isolated from sterile root cultures of *Triphyophyllum peltatum*.

EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

1.1 Verwendete Messgeräte

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

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

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

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$): $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden an den Spektrometern DMX 600, Avance 250 und Avance 400 der Fa. *Bruker* bei RT aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale wurden in Einheiten der δ -Skala angegeben und beziehen sich auf $\delta(\text{TMS}) = 0$. Zur Kalibrierung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden die Resonanzsignale der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels als interner Standard [$\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$, $\delta(\text{MeOH-d}_4) = 3.30$] und für die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren die ^{13}C -Restsignale des verwendeten Lösungsmittels [$\delta(\text{CDCl}_3) = 77.16$, $\delta(\text{MeOH-d}_4) = 49.15$] genutzt. Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: Singulett = s, Duplett = d, doppeltes Duplett = dd, Triplett = t, doppeltes Triplett = dt, Quartett = q, Multiplett = m, br = breit. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgte in Hertz (Hz). Bei der Schreibweise nJ gibt n die Anzahl der zwischen den Kopplungspartnern liegenden Bindungen wieder.

Massenspektren (MS): Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Massenspektren wurden die Geräte MAT 8200 der Fa. *Finnigan* verwendet. Die in Klammern gesetzten Werte geben die

Intensität der Signale in Prozent bzgl. des Basispeaks ($I = 100\%$) an. Zur Messung von Elektronenspray-Massenspektren (ESI) stand das micrOTOF-focus der Fa. *Bruker Daltonik GmbH* bereit. Gemessen wurden die Spektren bei einer Kapillartemperatur von 210 °C und einer Spannung von 3.5 kV mit N_2 als Trägergas.

Drehwerte: Die Drehwerte von optisch aktiven Substanzen wurden auf einem P-1020 Polarimeter der Fa. *Jasco* direkt bei der Natrium-D-Line ($\lambda = 589\text{ nm}$) gemessen.

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

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

Gefriertrocknung: Zur Gefriertrocknung verwendete man das Gerät Alpha 1-4 der Fa. *Christ*, welches zusammen mit einer Ölpumpe RZ 8 der Fa. *Vacuubrand* betrieben wurde.

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Als stationäre Phase wurden Kieselgel-DC-Aluminiumfolien 60 F254 der Fa. *Merck* verwendet. Für die Detektion der Substanzen wurde die Fluoreszenzlöschung bei 254 nm , die Anregung der Eigenfluoreszenz bei 365 nm sowie das Färbeverhalten gegenüber Ioddampf oder verschiedenen Sprühreagentien [„Anisaldehyd-Reagenz“: Anisaldehyd (3.5 mL), konzentrierte Schwefelsäure (3.5 mL) und Eisessig (0.7 mL) bei 0 °C in Ethanol (70 mL) gelöst; „Kaliumpermanganat-Reagenz“: Kaliumpermanganat (4.00 mg) und Natriumcarbonat (5.30 mg) in Wasser (80 mL) gelöst] beobachtet. Alle durchgeführten Versuche wurden dünn-schichtchromatographisch verfolgt.

Säulenchromatographie (SC): Als Säulenfüllmaterial fand Kieselgel 0.063-0.2 mm der Fa. *Merck* Anwendung, das gegebenenfalls durch Zugabe von 7.5 Gewichtsprozent konz. NH_3 desaktiviert wurde. Weiterhin wurde Al_2O_3 der Fa. *ICN* mit der Aktivitätsstufe III (6% Wasser-Zusatz) benutzt. Die Säulen wurden nass befüllt. Die Angabe der Fließmittelzusammensetzung erfolgt in allen Fällen in Volumenprozent.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die analytische HPLC mit UV-Detektion wurde auf einer computergesteuerten Anlage der Fa. *Jasco* durchgeführt (Entgasungseinheit DG-1580, Mischer LG-1580, Pumpe PU-1580, Säulenofen CO-1560, Probenwechsler AS-1555, Diodenarraydetektor MD-1510, Interfacemodul LC Net II / ADC). Ein Fluoreszenzdetektor RF-535 der Fa. *Shimadzu* und ein Lichtstreuendetektor (ELSD) Sedex 75 der Fa. *Sedere* wurden zusätzlich dazwischengeschaltet. Zur Auswertung der Messergebnisse wurde das Borwin-Programmpaket der Fa. *Jasco* verwendet. Die verwendeten Säulen, Lösungsmittelsysteme und Gradienten werden bei der jeweiligen Anwendung detailliert beschrieben.

Für die präparative HPLC wurde eine Anlage bestehend aus einer Waters-510-Pumpe, einem Waters-484-Diodenarraydetektor und einem Rheodyne-7125-Injektor benutzt. Die Steuerung der Geräte und Auswertung der Chromatogramme erfolgte mittels PC mit der Millennium-Software der Fa. *Waters* oder dem Borwin Programmpaket der Fa. *Jasco*.

Bei der HPLC erhaltene Produktfraktionen wurden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

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

1.3 Allgemeine Versuchsbedingungen

Lösungsmittel: Für alle Versuche wurden getrocknete bzw. absolutierte (abs.) Lösungsmittel verwendet. Deren Reinigung und Trocknung erfolgte nach Standardverfahren und unter Schutzgas.^[161] Tetrahydrofuran (THF) wurde, nach Vortrocknung über CaH₂, unmittelbar vor dem Gebrauch über Kalium destilliert. Die Lagerung der absolutierten Lösungsmittel erfolgte über Molekularsieb 3 Å und unter Schutzgasatmosphäre. Zur Herstellung von wässrigen Lösungen wurde vollentsalztes Wasser verwendet. Wasser für die HPLC wurde über eine Milli-Q-Anlage der Fa. *Millipore* gereinigt und entionisiert. Soweit es sich bei den Versuchen um feuchtigkeits- und/oder luftempfindliche Substanzen handelte, wurden die Apparaturen vor Versuchsbeginn ausgeheizt und die Versuche unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre unter Verwendung der Schlenktechnik durchgeführt.^[162]

Eingesetzte Substanzen: Soweit nicht anders angegeben wurden alle käuflichen Substanzen ohne weitere Reinigung eingesetzt.

2 Totalsynthese von Dioncophyllin E und 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A

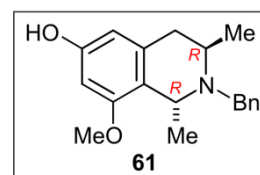
2.1 Synthese der Tetrahydroisochinolin-Bausteine 54 und 80

2.1.1 (1*R*,3*R*)-2-Benzyl-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (61)

Zu einer Lösung des Tetrahydroisochinolins **60** (2.50 g, 8.00 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) gab man BBr₃ (2.01 g, 8.00 mmol) und rührte 5 h lang bei RT. Anschließend wusch man die Reaktionslösung zweimal mit einer 2N NaOH-Lösung (jeweils 30 mL), extrahierte zweimal mit CH₂Cl₂ (jeweils 30 mL) nach und trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Das Lösungsmittel entfernte man im Vakuum und trennte das Produktgemisch säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 4:1) auf. Verbindung **61** erhielt man in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 1.73 g (5.80 mmol, 73%).

$[\alpha]_D^{20}$: -2.1 ($c = 0.1$, MeOH)
[Lit.^[107] -1.1 ($c = 0.1$, EtOH/Et₂O)].



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3413$ (s), 3014 (w), 2969 (m), 2931 (m), 2834 (w), 1735 (m), 1601 (s), 1453 (s), 1306 (m), 1146 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (d, ³*J* = 6.7 Hz, 6 H, 1-CH₃ und 3-CH₃), 2.48-2.68 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.35 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.49-3.58 (m, 1 H, 3-H), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.84 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.96 (q, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H, 1-H), 6.12 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.18 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.24-7.39 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 297 (3) [M]⁺, 282 (88) [M-CH₃]⁺, 91 (100) [Bn]⁺.

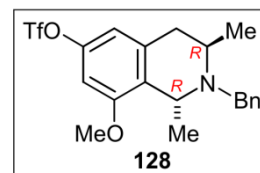
Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit denen aus der Literatur^[107] überein.

2.1.2 (1*R*,3*R*)-2-Benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-6-trifluorsulfonyloxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (128)

Zu einer Lösung des Tetrahydroisochinolins **61** (1.50 g, 5.04 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) gab man bei 0 °C NaH (266 mg, 11.1 mmol) und rührte 1 h lang bei RT. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C versetzte man das Reaktionsgemisch mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.56 g, 5.54 mmol) und ließ weitere 15 min lang rühren. Das Reaktionsgemisch filtrierte man über Kieselgel, eluierte Verbindung **128** vollständig mit CH₂Cl₂ und entfernte die flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Das Isochinolin **128** erhielt man ohne weitere Aufreinigung in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 2.14 g (5.00 mmol, 99%)
(Lit.^[89] 94%).

$[\alpha]_D^{20}$: +29.1 ($c = 0.1$, MeOH)
[Lit.^[89] +25.3 ($c = 0.6$, MeOH)].



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3590$ (w), 3026 (w), 2967 (m), 2934 (m), 2837 (w), 1608 (m), 1598 (m), 1419 (s), 1206 (s), 1140 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ -1.34 (m, 6 H, 1-CH₃ und 3-CH₃), 2.64-2.68 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.28 (d, ² $J = 14.4$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.49-3.58 (m, 1 H, 3-H), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.87 (d, ² $J = 14.3$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.96 (q, ³ $J = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 6.56 (d, ⁴ $J = 2.1$ Hz, 1 H, 7-H), 6.65 (d, ⁴ $J = 2.1$ Hz, 1 H, 5-H), 7.26-7.40 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 414 (100) [M-CH₃]⁺, 281 (27) [M-SO₂CF₃]⁺, 91 (61) [Bn]⁺.

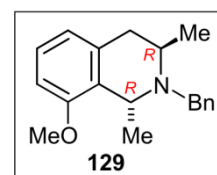
Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit denen aus der Literatur^[89] überein.

2.1.3 (1*R*,3*R*)-2-Benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (129)

Zu einer Lösung des Tetrahydroisochinolins **128** (1.25 g, 2.91 mmol) in DMF (50 mL) gab man 1,3-Diphenylphosphinopropan (340 mg, 828 μ mol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (280 mg, 400 μ mol), Tributylamin (5.63 mL, 30.3 mmol) und Ameisensäure (1.78 mL) und rührte 3 h lang bei 100 °C. Das Lösungsmittel entfernte man anschließend im Vakuum und reinigte den Rückstand an desaktiviertem Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 20:1) auf. Man erhielt Verbindung **129** als farbloses Öl.

Ausbeute: 786 mg (2.79 mmol, 96%)
(Lit.^[89] 93%).

$[\alpha]_D^{20}$: +21.7 ($c = 0.1$, MeOH)
[Lit.^[107] +20.5 ($c = 1.0$, MeOH)].



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3025$ (w), 2966 (m), 2921 (m), 2871 (w), 1600 (m), 1579 (s), 1462 (s), 1224 (s), 1046 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.33$ (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.40 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.68-2.72 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.35 (d, ²*J* = 14.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.55-3.64 (m, 1 H, 3-H), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.91 (d, ²*J* = 14.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.04 (q, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 6.72 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.78 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.18 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.28-7.39 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

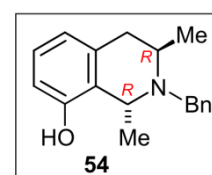
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (72) [M-CH₃]⁺, 252 (89) [M-2CH₃+H]⁺, 91 (100) [Bn]⁺.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit denen aus der Literatur^[107] überein.

2.1.4 (1*R*,3*R*)-2-Benzyl-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (54)

Eine Suspension von **129** (750 mg, 2.67 mmol) und NaSMe (340 mg, 8.00 mmol) in DMF (20 mL) rührte man 3 h lang bei 120 °C. Das Lösungsmittel entfernte man anschließend im Hochvakuum. Den Rückstand nahm man in H₂O auf (20 mL) und extrahierte anschließend dreimal mit CH₂Cl₂ (jeweils 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO₄ und entfernte destillativ das Lösungsmittel. Säulenchromatographische Aufreinigung an desaktiviertem Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 6:1) lieferte das 8-Hydroxyisochinolin **54** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 678 mg (2.54 mmol, 95%)
(Lit.^[89] 85%).



Schmp.: 132-133 °C (CH₂Cl₂/Petrolether)
[Lit.^[107] 133 °C (CH₂Cl₂/Petrolether)].

[α]_D²⁰: +14.8 (*c* = 0.1, MeOH)
[Lit.^[107] +9.6 (*c* = 0.4, MeOH)].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3514 (br), 3028 (w), 2968 (m), 2931 (m), 2871 (w), 1585 (s), 1466 (s), 1272 (s), 975 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (d, ³*J* = 6.1 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.37 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.64-2.67 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.32 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.48-3.61 (m, 1 H, 3-H), 3.87 (d, ²*J* = 13.7 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.98 (q, ³*J* = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.57 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.68 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.00 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.22-7.39 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252 (100) [M-CH₃]⁺, 91 (83) [Bn]⁺.

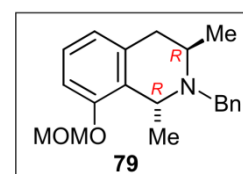
Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit denen aus der Literatur^[107] überein.

2.1.5 (1*R*,3*R*)-2-Benzyl-8-methoxymethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (79)

Zu einer Lösung des Tetrahydroisochinolins **54** (650 mg, 2.43 mmol) in Aceton (15 mL) gab man Cs₂CO₃ (1.58 g, 4.86 mmol) und Chlormethoxymethan (235 mg, 2.92 mmol) und rührte 2 h lang bei RT. Man trocknete über MgSO₄, filtrierte unlösliche Bestandteile ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 20:1). Das geschützte Isochinolin **79** erhielt man in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 742 mg (2.38 mmol, 98%).

$[\alpha]_D^{20}$: +16.5 ($c = 0.1$, CH₂Cl₂)
[Lit.^[89] +10.0 ($c = 1.0$, CHCl₃)].



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3026$ (w), 2968 (m), 2930 (m), 2825 (w), 1581 (s), 1451 (s), 1246 (s), 1150 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.32$ (d, ³*J* = 6.1 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.38 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.66-2.69 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.30 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.36 (s, 3 H, MOM-CH₃), 3.53-3.59 (m, 1 H, 3-H), 3.88 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.02 (q, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 5.13 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.79 (d, ³*J* = 7.3 Hz, 1 H, 7-H), 6.91 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.12 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.21-7.35 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (100) [M-CH₃]⁺, 266 (3) [M-C₂H₅O]⁺, 252 (31), 91 (39) [Bn]⁺, 45 (10) [C₂H₅O]⁺.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit denen aus der Literatur^[89] überein.

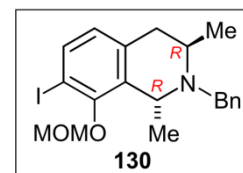
2.1.6 (1*R*,3*R*)-2-Benzyl-7-iod-8-(methoxymethoxy)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (130)

Eine Lösung des Tetrahydroisochinolins **79** (275 mg, 883 μmol) in THF (15 mL) kühlte man auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab und tropfte langsam *n*-BuLi (830 μL , 1.33 mmol, 1.6M Lösung in *n*-Hexan) hinzu. Nach 2 h Rühren bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und eine Lösung von Iod (450 mg, 1.77 mmol) in THF (10 mL) langsam hinzuge tropft. Man rührte weitere 2 h lang bei RT. Das Lösungsmittel entfernte man anschließend im Vakuum und reinigte den Rückstand an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 20:1). Man erhielt Verbindung **130** als leicht gelblichen Feststoff.

Ausbeute: 332 mg (759 μmol , 86%).

Schmp.: $134\text{ }^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2 /Petrolether).

$[\alpha]_D^{20}$: -147.2 ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3060$ (w), 2979 (m), 2929 (m), 2824 (w), 1370 (s), 1157 (s), 922 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.36 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.60-2.63 (m, 2 H, 4- CH_2), 3.01 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.32 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.46-3.52 (m, 1 H, 3-H), 3.88 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.06 (q, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.73 (d, $^2J = 5.8$ Hz, 1 H, MOM- CH_2), 5.00 (d, $^2J = 5.8$ Hz, 1 H, MOM- CH_2), 6.66 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 7.24-7.32 (m, 5 H, Ph-H), 7.56 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.8$ (1- CH_3), 20.0 (3- CH_3), 31.6 (4-C), 45.4 (3-C), 49.7 (CH_2Ph), 52.1 (1-C), 56.9 (MOM- CH_3), 88.8 (7-C), 100.1 (MOM- CH_2), 126.6 (5-C), 127.1 (Ph-C), 128.1 (Ph-C), 128.4 (8a-C), 135.1 (6-C), 136.7 (Ph-C), 137.2 (4a-C), 140.8 (Ph-C), 155.7 (8-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 422 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 280 (20) $[\text{M}-2\text{CH}_3-\text{I}]^+$, 265 (22) $[\text{M}-3\text{CH}_3-\text{I}]^+$, 91 (72) $[\text{Bn}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₂₅INO₂: 438.0925 [M+H]⁺;
gemessen: 438.0925 [M+H]⁺.

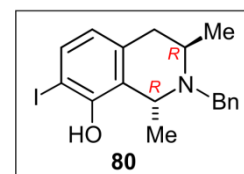
2.1.7 (1*R*,3*R*)-2-Benzyl-8-hydroxy-7-iod-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (80)

Man versetzte eine Lösung des iodierten Isochinolins **130** (300 mg, 686 μmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) mit TFA (1 mL) und rührte 2 h lang bei RT. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 8:1) aufgereinigt. Man erhielt den Isochinolin-Baustein **80** in Form eines leicht gelblichen Feststoffs.

Ausbeute: 245 mg (624 μmol, 91%).

Schmp.: 91 °C (CH₂Cl₂/Petrolether).

[α]_D²⁰: +29.5 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3460 (br), 3051 (w), 2974 (m), 2935 (m), 2870 (w), 1424 (s), 1237 (s), 980 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.28 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.51-2.53 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.18 (d, ²*J* = 14.1 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.39-3.48 (m, 1 H, 3-H), 3.77 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.92 (q, ³*J* = 6.4 Hz, 1 H, 1-H), 6.41 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.15-7.29 (m, 5 H, Ph-H), 7.34 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (1-CH₃), 19.5 (3-CH₃), 31.5 (4-C), 45.5 (3-C), 49.8 (CH₂Ph), 52.3 (1-C), 82.9 (7-C), 123.0 (5-C), 126.6 (Ph-C), 127.1 (Ph-C), 128.2 (8a-C), 128.5 (6-C), 134.8 (Ph-C), 137.4 (4a-C), 140.8 (Ph-C), 152.1 (8-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 378 (100) [M-CH₃]⁺, 251 (6) [M-CH₃-I]⁺, 91 (59) [Bn]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₈H₂₁INO: 394.0663 [M+H]⁺;
gemessen: 394.0662 [M+H]⁺.

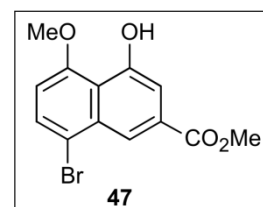
2.2 Synthese der Naphthalin-Bausteine 55 und 78

2.2.1 Methyl-8-brom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (47)

Eine Suspension der acetylierten Vorstufe von **47** (500 mg, 1.42 mmol) und K_2CO_3 (586 mg, 4.25 mmol) in Aceton (50 mL) und MeOH (15 mL) erhitzte man 2 h lang unter Rückfluss. Das Lösungsmittel entfernte man im Vakuum, nahm den Rückstand in H_2O (20 mL) auf und extrahierte dreimal mit CH_2Cl_2 (jeweils 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über $MgSO_4$. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisierte man das Rohprodukt aus Et_2O um. Man erhielt das Naphthol **47** in Form eines farblosen Feststoffs.

Ausbeute: 436 mg (1.39 mmol, 99%)
(Lit.^[98] 99%).

Schmp.: 160-161 °C (Et_2O)
[Lit.^[98] 159 °C (Et_2O)].



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3367$ (m), 2982 (w), 2938 (m), 2844 (w), 1714 (s), 1604 (m), 1438 (m), 1387 (s), 1222 (s), 1099 (m), 1017 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.90$ (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.00 (s, 3 H, 5- OCH_3), 6.75 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.50 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H), 7.66 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H), 8.41 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H), 9.37 (s, 1 H, 4-OH) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312/310 (98/100) $[M]^+$, 297/295 (42/44) $[M-CH_3]^+$, 281/279 (12/14) $[M-OCH_3]^+$.

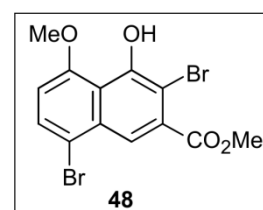
Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (1H -NMR, MS, IR) stimmten mit den von S. Rüdener berichteten überein.^[98]

2.2.2 Methyl-3,8-dibrom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (48)

Zu einer Suspension des Naphthols **47** (360 mg, 1.16 mmol) und NaOAc (289 mg, 3.52 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) tropfte man langsam bei 0 °C Brom (206 mg, 1.29 mmol), gelöst in CH₂Cl₂ (20 mL), hinzu. Man rührte 14 h lang bei RT, quenchte die Reaktion mit einer gesättigten Na₂S₂O₃-Lösung (20 mL) und extrahierte anschließend zweimal mit CH₂Cl₂ (jeweils 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO₄, entfernte destillativ das Lösungsmittel und kristallisierte das erhaltene Rohprodukt aus CH₂Cl₂/Petrolether um. Man erhielt die dibromierte Verbindung **48** als beigen Feststoff.

Ausbeute: 446 mg (1.14 mmol, 99%)
(Lit.^[98] 99%).

Schmp.: 169-170 °C (CH₂Cl₂/Petrolether)
[Lit.^[98] 169-171 °C (CH₂Cl₂/Petrolether)].



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3300 (m), 3092 (w), 2955 (w), 2846 (w), 1737 (s), 1601 (m), 1438 (m), 1375 (m), 1362 (s), 1281 (m), 1227 (m), 1216 (m), 1098 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.00 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.09 (s, 3 H, 5-OCH₃), 6.76 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.68 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.02 (s, 1 H, 1-H), 10.31 (s, 1 H, 4-OH) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 392/390/388 (49/100/50) [M]⁺, 377/375/373 (13/25/14) [M-CH₃]⁺.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit den von S. Rüdener berichteten überein.^[98]

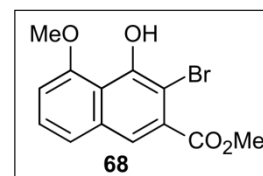
2.2.3 Methyl-3-brom-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (68) und Methyl-4-hydroxy-5-methoxy-2-naphthoat (67)

Man gab Et₃SiH (237 mg, 2.04 mmol) und Pd/C (40.0 mg) zu einer Lösung von **48** (400 mg, 1.02 mmol) in MeOH (20 mL) und rührte 1 h lang bei RT. Man filtrierte alle unlöslichen

Bestandteile über Celite ab, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und arbeitete den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Et₂O 1:1). Man erhielt die Verbindungen **68** und **67** als weiße Feststoffe.

Naphthol **68**:

Ausbeute: 235 mg (755 μ mol, 74%)
(Lit.^[98] 65%).



Schmp.: 124-126 °C (Petrolether/Et₂O)
[Lit.^[98] 125 °C (Petrolether/Ethylacetat)].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3331 (s), 3021 (w), 2935 (w), 2842 (w), 1724 (s), 1596 (m), 1451 (m), 1374 (m), 1359 (s), 1282 (s), 1214 (s), 1172 (m), 1092 (s), 1010 (m) cm⁻¹.

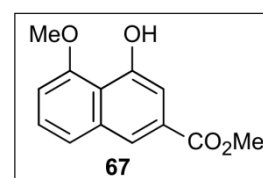
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.00 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.12 (s, 3 H, 5-OCH₃), 6.96 (dd, ³*J* = 7.5 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.41-7.49 (m, 2 H, 7-H und 8-H), 7.72 (s, 1 H, 1-H), 10.24 (s, 1 H, 4-OH) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 312/310 (97/100) [M]⁺, 297/295 (7/7) [M-CH₃]⁺, 281/279 (9/9) [M-2CH₃]⁺.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit den von S. Rüdener berichteten überein.^[98]

Naphthol **67**:

Ausbeute: 36.0 mg (153 μ mol, 15%)
(Lit.^[98] 23%).



Schmp.: 125-126 °C (Petrolether/Et₂O)
[Lit.^[98] 126-127 °C (CH₂Cl₂/Petrolether)].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3377 (s), 3016 (w), 2962 (m), 2840 (w), 1717 (m), 1610 (m), 1583 (m), 1442 (m), 1381 (s), 1291 (s), 1222 (m), 1185 (m), 1124 (m), 1084 (s), 1056 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.95 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.08 (s, 3 H, 5- OCH_3), 6.89 (d, 3J = 7.3 Hz, 1 H, 6-H), 7.34-7.41 (m, 1 H, 7-H), 7.44 (d, 4J = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.52 (d, 3J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 8.05 (d, 4J = 1.5 Hz, 1 H, 1-H), 9.37 (s, 1 H, 4-OH) ppm.

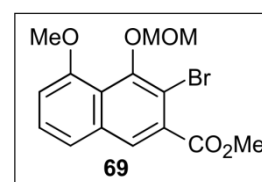
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 232 (100) $[\text{M}]^+$, 217 (19) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 202 (16) $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$, 173 (19) $[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 159 (16).

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, MS, IR) stimmten mit den von S. Rüdener berichteten überein.^[98]

2.2.4 Methyl-3-brom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat (69)

Das Naphthol **68** (215 mg, 691 μmol), Cs_2CO_3 (450 mg, 1.38 mmol) und Chlormethoxymethan (66.8 mg, 829 μmol) rührte man 2 h lang bei RT in Aceton (20 mL). Nach Trocknen über MgSO_4 filtrierte man alle unlöslichen Bestandteile ab und entfernte destillativ das Lösungsmittel. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Petrolether/ Et_2O 2:1) lieferte das geschützte Naphthalin **69** als schwach gelbes Öl.

Ausbeute: 243 mg (684 μmol , 99%)
(Lit.^[98] 99%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3004 (w), 2951 (m), 2848 (w), 1734 (s), 1570 (m), 1457 (m), 1367 (w), 1333 (w), 1282 (s), 1215 (w), 1160 (m), 1098 (m), 1062 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.76 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.98 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.99 (s, 3 H, 5- OCH_3), 5.14 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.95-6.99 (m, 1 H, 6-H), 7.43-7.46 (m, 2 H, 7-H und 8-H), 7.95 (s, 1 H, 1-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (10) $[\text{M}+2]^+$, 354 (10) $[\text{M}]^+$, 326 (16) $[\text{M}+2-2\text{CH}_3]^+$, 324 (15) $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$, 45 (100) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$.

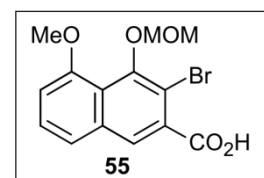
Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, MS, IR) stimmten mit den von S. Rüdener berichteten überein.^[98]

2.2.5 3-Brom-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (55)

Das Naphthoat **69** (242 mg, 682 μmol) refluxierte man 3 h lang in einem Gemisch aus Methanol (14 mL) und 2N NaOH (7 mL). Das organische Lösungsmittel entfernte man anschließend im Vakuum. Der wässrige Rückstand wurde mit konz. HCl neutralisiert und mit CH_2Cl_2 erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO_4 und entfernte destillativ das Lösungsmittel. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt **55** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 214 mg (628 μmol , 92%)

(Lit.^[98] 92%).



Schmp.: 186-187 °C (MeOH)

[Lit.^[98] 186-188 °C (MeOH)].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3064$ (w), 2946 (m), 2839 (w), 1692 (s), 1578 (m), 1455 (m), 1369 (w), 1331 (m), 1280 (s), 1169 (m), 1098 (m), 1042 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 3.78$ (s, 3 H, MOM- CH_3), 4.00 (s, 3 H, 5- OCH_3), 5.16 (s, 2 H, MOM- CH_2), 7.01 (dd, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, 6-H), 7.47-7.49 (m, 2 H, 7-H und 8-H), 8.20 (s, 1 H, 1-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (52) $[\text{M}+2]^+$, 340 (54) $[\text{M}]^+$, 297 (41) $[\text{M}+2-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 295 (40) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 45 (100) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$.

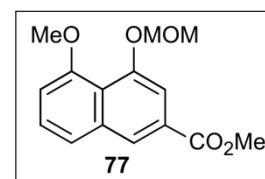
Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, MS, IR) stimmten mit den von S. Rüdener berichteten überein.^[98]

2.2.6 Methyl-5-methoxy-4-(methoxymethoxy)-2-naphthoat (77)

Das Naphthol **67** (221 mg, 951 μmol), Cs_2CO_3 (620 mg, 1.90 mmol) und Chlormethoxymethan (91.9 mg, 1.14 mmol) rührte man 2 h lang bei RT in Aceton (20 mL). Nach Trocknen über MgSO_4 filtrierte man alle unlöslichen Bestandteile ab und entfernte destillativ das Lösungsmittel. Säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Petrolether/ Et_2O 2:1) lieferte das geschützte Naphthalin **77** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 260 mg (941 μmol , 99%)
(Lit.^[98] 92%).

Schmp.: 64-65 °C (Petrolether/ CH_2Cl_2)
[Lit.^[98] 65 °C (Petrolether/Ethylacetat)].



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3004$ (m), 2958 (m), 2841 (w), 1721 (s), 1578 (m), 1460 (s), 1363 (s), 1232 (s), 1084 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.62$ (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.96 (s, 3 H, 5- OCH_3), 3.98 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.32 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.96 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, 6-H), 7.39-7.52 (m, 2 H, 7-H und 8-H), 7.58 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H), 8.23 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, 1-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 (53) $[\text{M}]^+$, 246 (50) $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$, 45 (100) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$.

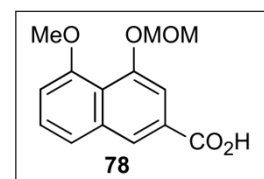
Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, MS, IR) stimmten mit den von S. Rüdener berichteten überein.^[98]

2.2.7 5-Methoxy-4-(methoxymethoxy)-naphthalin-2-carbonsäure (78)

Das Naphthoat **77** (250 mg, 905 μmol) refluxierte man 3 h lang in einem Gemisch aus Methanol (14 mL) und 2N NaOH (7 mL). Das organische Lösungsmittel entfernte man anschließend im Vakuum. Der wässrige Rückstand wurde mit konz. HCl neutralisiert und mit CH_2Cl_2 erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über

MgSO₄ und entfernte destillativ das Lösungsmittel. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt **78** in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 228 mg (869 μmol, 96%)
(Lit.^[98] 98%).



Schmp.: 161-162 °C (MeOH)
[Lit.^[98] 160-162 °C (MeOH)].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3414 (m), 2968 (m), 2837 (w), 1681 (s), 1580 (m), 1446 (m), 1375 (s), 1288 (s), 1182 (s), 1099 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ = 3.63 (s, 3 H, MOM-CH₃), 3.99 (s, 3 H, 5-OCH₃), 5.34 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.98 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.45 (dd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1 H, 7-H), 7.55 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.62 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 8.31 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (7) [M]⁺, 232 (6) [M-2CH₃]⁺, 45 (100) [C₂H₅O]⁺.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit den von S. Rüdener berichtet überein.^[98]

2.3 Veresterung und Kupplung

2.3.1 [(1*R*,3*R*)-2-Benzyl-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-3'-brom-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (**53**)

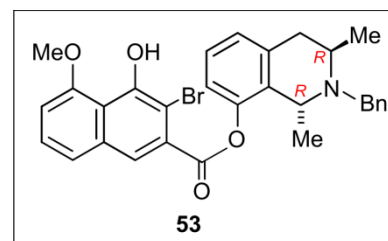
Eine Suspension des Isochinolins **54** (13.0 mg, 48.8 μmol), der Naphthalincarbonsäure **55** (18.3 mg, 53.7 μmol), DCC (22.2 mg, 107 μmol) und DMAP (1.30 mg, 10.7 μmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) rührte man 48 h lang bei RT. Anschließend gab man TFA (500 μL) hinzu und rührte 2 h lang weiter. Man filtrierte von Unlöslichem ab und entfernte destillativ das Lösungsmittel. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf

(Petrolether/Ethylacetat 5:1). Man erhielt den Ester **53** in Form eines leicht gelblichen Feststoffs.

Ausbeute: 21.0 mg (39.0 μmol , 80%)
(Lit.^[98] 80%).

Schmp.: 69-71 °C (Et₂O)
[Lit.^[98] 71 °C (Et₂O)].

$[\alpha]_D^{20}$: +11.2 ($c = 0.1$, CH₂Cl₂)
[Lit.^[98] +11.2 ($c = 0.1$, CH₂Cl₂)].



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3459$ (m), 2926 (m), 1749 (s), 1603 (m), 1450 (s), 1373 (s), 1281 (s), 1149 (s), 1090 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ (d, ³ $J = 6.3$ Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.33 (d, ³ $J = 6.1$ Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.69-2.76 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.30 (d, ² $J = 13.6$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.54-3.62 (m, 1 H, 3-H), 3.87 (d, ² $J = 13.5$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.98 (q, ³ $J = 6.4$ Hz, 1 H, 1-H), 4.09 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 6.93 (d, ³ $J = 7.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.06 (d, ³ $J = 7.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.12 (d, ³ $J = 7.6$ Hz, 1 H, 7-H), 7.22-7.43 (m, 8 H, 6-H, 7'-H, 8'-H und Ph-H), 7.49 (s, 1 H, 1'-H), 10.23 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 532/530 (25/25) [M-CH₃]⁺, 452 (93) [M-CH₃-Br]⁺, 281/279 (12/12) [M-C₁₈H₂₀NO (Isochinolin)]⁺, 91 (100) [Bn]⁺.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit den von S. Rüdener berichtet überein.^[98]

2.3.2 [(1R,3R)-2-Benzyl-7-iod-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-5'-methoxy-4'-(methoxymethoxy)-2'-naphthoat (**131**)

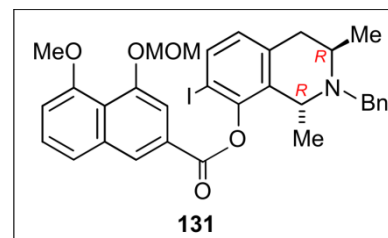
Eine Suspension des Isochinolins **80** (222 mg, 564 μmol), der Naphthalincarbonsäure **78** (163 mg, 620 μmol), DCC (256 mg, 1.24 mmol) und DMAP (15.1 mg, 124 μmol) in CH₂Cl₂

(10 mL) rührte man 48 h lang bei RT. Man filtrierte die unlöslichen Bestandteile ab und entfernte destillativ das Lösungsmittel. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 10:1). Man erhielt den Ester **131** in Form eines leicht gelblichen Feststoffs.

Ausbeute: 302 mg (474 μ mol, 84%).

Schmp.: 68 °C (Et₂O).

$[\alpha]_D^{20}$: +86.1 ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3059$ (w), 2970 (m), 2929 (w), 2832 (w), 1736 (s), 1579 (m), 1375 (s), 1279 (s), 1178 (s), 1097 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22$ (d, ³J = 6.2 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.24 (d, ³J = 6.3 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.56-2.62 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.20 (d, ²J = 14.1 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.47-3.51 (m, 1 H, 3-H), 3.63 (s, 3 H, MOM-CH₃), 3.66 (q, ³J = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 3.78 (d, ²J = 13.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.99 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 5.33 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.84 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.99 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 6'-H), 7.08-7.29 (m, 5 H, Ph-H), 7.46 (t, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 7'-H), 7.53 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 8'-H), 7.62 (s, 1 H, 3'-H), 7.66 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 8.32 (s, 1 H, 1'-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.2$ (3-CH₃), 20.9 (1-CH₃), 31.1 (4-C), 45.4 (3-C), 49.7 (CH₂Ph), 52.5 (1-C), 56.5 (5'-OCH₃), 56.6 (MOM-CH₃), 88.1 (7-C), 96.6 (MOM-CH₂), 108.9 (6'-C), 111.5 (3'-C), 121.0 (4a'-C), 122.4 (8'-C), 126.2 (1'-C), 126.3 (2'-C), 126.5 (Ph-C), 127.3 (7'-C), 127.9 (Ph-C), 128.7 (5-C), 129.2 (Ph-C), 134.1 (8a-C), 136.3 (6-C), 136.4 (8a'-C), 137.2 (4a-C), 140.1 (Ph-C), 149.6 (8-C), 154.3 (4'-C), 156.9 (5'-C), 163.5 (RCO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 622 (100) [M-CH₃]⁺, 496 (2) [M-CH₃-I]⁺, 376 (11) [M-CH₃-C₁₄H₁₃O₄ (Naphthalin)]⁺, 245 (33) [C₁₄H₁₃O₄ (Naphthalin)]⁺, 91 (49) [Bn]⁺, 45 [C₂H₅O]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₃₃INO₅: 638.1398 [M+H]⁺;
gemessen: 638.1398 [M+H]⁺.

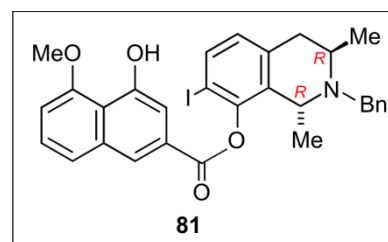
2.3.3 [(1*R*,3*R*)-2-Benzyl-7-iod-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-yl]-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (**81**)

Zu einer Lösung des Esters **131** (282 mg, 442 μmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gab man TFA hinzu (3 mL) und rührte 2 h lang bei RT. Die flüchtigen Bestandteile entfernte man im Vakuum und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 6:1) auf. Man erhielt Verbindung **81** als leicht gelblichen Feststoff.

Ausbeute: 267 mg (450 μmol , 95%).

Schmp.: 129 °C (Et_2O).

$[\alpha]_D^{20}$: +58.3 ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3390$ (m), 2931 (m), 2829 (w), 1738 (s), 1579 (m), 1454 (s), 1369 (s), 1282 (s), 1187 (s), 1086 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ - 1.32 (m, 6 H, 1- CH_3 und 3- CH_3), 2.63-2.69 (m, 2 H, 4- CH_2), 3.20 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.50-3.55 (m, 1 H, 3-H), 3.68 (q, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, 1-H), 3.79 (d, $^2J = 13.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.08 (s, 3 H, 5'- OCH_3), 6.83 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.91 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.10-7.31 (m, 5 H, Ph-H), 7.39-7.41 (m, 1 H, 7'-H), 7.50 (s, 1 H, 3'-H), 7.55 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.66 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 6-H), 8.12 (s, 1 H, 1'-H), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.3$ (3- CH_3), 21.0 (1- CH_3), 31.1 (4-C), 45.4 (3-C), 49.7 (CH_2Ph), 52.6 (1-C), 56.3 (5'- OCH_3), 88.1 (7-C), 106.5 (6'-C), 109.8 (3'-C), 117.6 (4a'-C), 122.5 (1'-C), 123.3 (8'-C), 126.5 (Ph-C), 126.6 (7'-C), 127.9 (Ph-C), 128.2 (2'-C), 128.5 (5-C), 129.1 (Ph-C), 134.1 (8a-C), 135.8 (8a'-C), 136.3 (6-C), 137.2 (4a-C), 140.1 (Ph-C), 149.7 (8-C), 154.9 (4'-C), 156.0 (5'-C), 163.7 (RCO_2R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 578 (75) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 452 (5) $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{I}]^+$, 378 (58) $[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3$ (Naphthalin)] $^+$, 201 (38) $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3$ (Naphthalin)] $^+$, 91 (100) $[\text{Bn}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₀H₂₉INO₄: 594.1136 [M+H]⁺;
gemessen: 594.1137 [M+H]⁺.

2.3.4 (2*R*,4*R*)-3-Benzyl-12-hydroxy-11-methoxy-2,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-benzo[6,7]isochromeno[4,3-*h*]isochinolin-6(2H)-on (52) und (2*R*,4*R*)-3-Benzyl-8-hydroxy-9-methoxy-2,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-benzo[5,6]isochromeno[4,3-*h*]isochinolin-6(2H)-on (82)

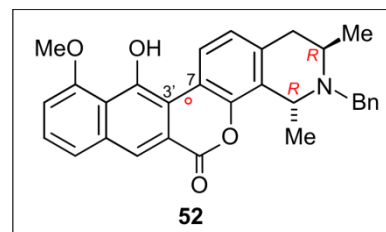
Zu einer entgasten Suspension von **81** (230 mg, 388 μmol) und NaOAc (127 mg, 1.55 mmol) in DMA (10 mL) gab man Pd(PPh₃)Cl₂ (54.5 mg, 77.6 μmol), entgaste erneut und rührte anschließend im vorgeheizten Ölbad 2 h lang bei 100 °C. Das Lösungsmittel entfernte man im Vakuum und reinigte den Rückstand an desaktiviertem Kieselgel säulenchromatographisch auf (Petrolether/Ethylacetat 4:1). Die beiden Lactone **52** und **82** erhielt man getrennt voneinander in Form leicht gelblicher Feststoffe.

Lacton **52**:

Ausbeute: 47.0 mg (101 μmol, 26%).

Schmp.: 56-57 °C (Et₂O).

[α]_D²⁰: +69.1 (*c* = 0.1, CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3316 (m), 2963 (m), 2927 (w), 2869 (w), 1733 (s), 1611 (m), 1580 (m), 1438 (s), 1365 (s), 1289 (s), 1142 (s), 1090 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (d, ³*J* = 6.5 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.55 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.71-2.81 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.34 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.61-3.65 (m, 1 H, 3-H), 3.93 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.15 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 4.36 (q, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 6.95 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 1 H, 6'-H), 7.09 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.28-7.52 (m, 5 H, Ph-H), 7.57 (dd, ³*J* = 7.8 Hz, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 7'-H), 7.68 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, 8'-H), 8.45 (s, 1 H, 1'-H), 8.98 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1 H, 6-H), 10.80 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.5$ (1- CH_3), 19.6 (3- CH_3), 28.7 (4-C), 44.6 (3-C), 48.9 (CH_2Ph), 50.9 (1-C), 55.6 (5'- OCH_3), 107.4 (6'-C), 113.2 (3'-C), 117.1 (7-C), 117.8 (4a'-C), 120.1 (8a-C), 120.4 (2'-C), 123.0 (1'-C), 123.6 (8'-C), 124.4 (5-C), 127.5 (7'-C), 128.3 (6-C), 129.5 (Ph-C), 130.2 (Ph-C), 130.3 (Ph-C), 131.5 (4a-C), 134.9 (8a'-C), 139.6 (Ph-C), 145.8 (8-C), 153.3 (4'-C), 155.1 (5'-C), 159.9 (RCO_2R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 450 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 201 (11) $[\text{M}-\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ (Isochinolin)] $^+$, 91 (73) $[\text{Bn}]^+$.

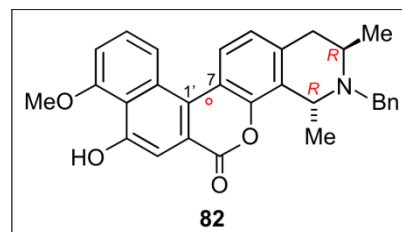
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 466.2013 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 466.2013 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Lacton **82**:

Ausbeute: 51.1 mg (109 μmol , 28%).

Schmp.: 212-214 $^\circ\text{C}$ (Et_2O).

$[\alpha]_D^{20}$: +29.1 ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3374$ (m), 2970 (m), 2926 (w), 2874 (w), 1721 (s), 1609 (m), 1466 (m), 1410 (s), 1375 (s), 1265 (s), 1135 (s), 1069 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.32$ (d, $^3J = 5.4$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.55 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.75-2.77 (m, 2 H, 4- CH_2), 3.36 (d, $^2J = 14.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.61-3.65 (m, 1 H, 3-H), 3.93 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.14 (s, 3 H, 5'- OCH_3), 4.38 (q, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, 1-H), 7.07-7.10 (m, 2 H, 5-H und 6'-H), 7.29-7.39 (m, 5 H, Ph-H), 7.54 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.63 (s, 1 H, 3'-H), 8.11 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.46 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 6-H), 9.72 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.4$ (1- CH_3), 19.5 (3- CH_3), 28.6 (4-C), 44.7 (3-C), 49.1 (CH_2Ph), 50.8 (1-C), 55.6 (5'- OCH_3), 106.9 (6'-C), 115.6 (3'-C), 118.2 (8'-C), 120.1 (4a'-C), 120.4 (2'-C), 120.6 (8a-C), 123.1 (5-C), 123.3 (7-C), 125.7 (1'-C), 126.1 (7'-C), 126.6 (Ph-

C), 126.9 (6-C), 127.3 (Ph-C), 131.1 (Ph-C), 132.5 (4a-C), 135.5 (8a'-C), 139.6 (Ph-C), 153.9 (8-C), 155.6 (4'-C), 157.5 (5'-C), 160.1 (RCO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 450 (100) [M-CH₃]⁺, 201 (14) [M-C₁₈H₁₉NO (Isochinolin)]⁺, 91 (38) [Bn]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₀H₂₈NO₄: 466.2013 [M+H]⁺;
gemessen: 466.2013 [M+H]⁺.

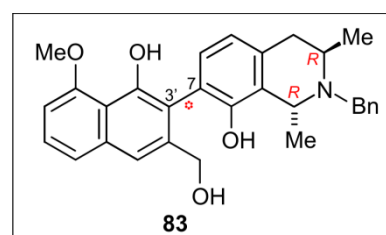
2.3.5 (1*R*,3*R*,7*M*/*P*)-2-Benzyl-7-(4'-hydroxy-2'-(hydroxymethyl)-5'-methoxy-naphthalin-3'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol (**83**)

Eine Lösung des Lactons **52** (38.0 mg, 81.6 μmol) in THF (4 mL) kühlte man auf 0 °C ab, gab in kleinen Portionen LiAlH₄ (9.30 mg, 245 μmol) hinzu und rührte 1 h lang bei RT. Die Reaktion quenchte man mit H₂O (10 mL) und entfernte das organische Lösungsmittel im Vakuum. Den wässrigen Rückstand extrahierte man dreimal mit CH₂Cl₂ (jeweils 10 mL), trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und entfernte destillativ das Lösungsmittel. Das erhaltene Rohprodukt reinigte man säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 3:1). Man erhielt Verbindung **83** als leicht gelblichen Feststoff.

Ausbeute: 29.9 mg (63.6 μmol, 78%).

Schmp.: 74-76 °C (CH₂Cl₂/Petrolether).

[α]_D²⁰: +80.2 (*c* = 0.1, CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3357 (m), 2952 (m), 2925 (w), 2853 (w), 1608 (m), 1578 (m), 1456 (m), 1364 (s), 1268 (s), 1086 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 und 1.69 (d, ³*J* = 6.4 und 6.4 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.77 und 1.83 (d, ³*J* = 6.0 und 6.1 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.88-3.00 und 3.12-3.20 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.26 und 3.32 (d, ²*J* = 14.0 und 14.4 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.53-3.59 (m, 2 H, 3-H), 3.97 und 4.03 (d, ²*J* =

14.2 und 14.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.96 und 4.03 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 4.17-4.28 (m, 2 H, 1-H), 4.45-4.58 (m, 4 H, CH₂OH), 6.76-6.85 (m, 4 H, 5-H und 6'-H), 7.08-7.47 (m, 12 H, 6-H und Ph-H), 7.49 (s, 2 H, 1'-H), 7.62-7.65 (m, 2 H, 8'-H), 7.90-7.99 (m, 2 H, 7'-H), 9.67 und 9.75 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.4 und 17.4 (1-CH₃), 18.4 und 18.5 (3-CH₃), 29.6 und 29.7 (4-C), 44.9 und 45.0 (3-C), 49.2 und 49.4 (CH₂Ph), 52.2 und 52.3 (1-C), 56.3 und 56.4 (5'-OCH₃), 63.8 und 63.8 (CH₂OH), 104.9 und 104.9 (6'-C), 113.2 und 113.3 (4a'-C), 115.6 und 115.9 (3'-C), 118.7 und 118.9 (1'-C), 120.5 und 120.6 (8a-C), 122.1 und 122.2 (5-C), 125.8 und 126.0 (8'-C), 126.7 und 126.9 (7-C), 128.6 und 128.8 (7'-C), 129.1 und 129.3 (6-C), 129.7 und 129.8 (Ph-C), 130.8 und 130.9 (Ph-C), 131.8 und 132.1 (Ph-C), 136.1 und 136.4 (4a-C), 137.3 und 137.9 (8a'-C), 139.0 und 139.4 (Ph-C), 141.8 und 142.0 (2'-C), 149.1 und 149.4 (8-C), 151.0 und 151.3 (4'-C), 156.1 und 156.2 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 454 (100) [M-CH₃]⁺, 436 (52) [M-CH₃-H₂O]⁺, 91 (50) [Bn]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₀H₃₂NO₄: 470.2326 [M+H]⁺;
gemessen: 470.2323 [M+H]⁺.

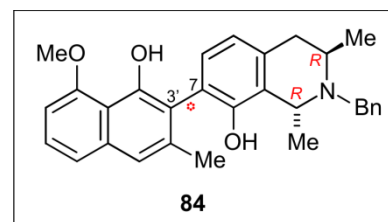
2.3.6 (1*R*,3*R*,7*M/P*)-2-Benzyl-7-(4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-methylnaphthalin-3'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol (**84**)

Eine Lösung von **83** (18.0 mg, 38.3 μ mol), PPh₃ (20.1 mg, 76.6 μ mol) und (BrCl₂C)₂ (24.9 mg, 76.6 μ mol) in CH₂Cl₂ (5 mL) rührte man 15 min lang bei RT. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum suspendierte man den Rückstand in THF und kühlte auf 0 °C ab. Man gab LiAlH₄ (4.36 mg, 115 μ mol) hinzu und rührte 30 min lang bei RT weiter. Man quenchte mit 2N HCl (5 mL), entfernte das organische Lösungsmittel im Vakuum und extrahierte den Rückstand dreimal mit CH₂Cl₂ (jeweils 5 mL). Man trocknete über MgSO₄, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte den Rückstand an desaktiviertem Kieselgel säulenchromatographisch auf (Petrolether/Ethylacetat 5:1). Man erhielt die deoxygenierte Verbindung **84** als leicht beigen Feststoff.

Ausbeute: 15.1 mg (33.3 μ mol, 87%).

Schmp.: 65-66 °C (CH₂Cl₂/Petrolether).

$[\alpha]_D^{20}$: +74.2 ($c = 0.1$, CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3335$ (m), 2960 (m), 2919 (w), 2850 (w), 1598 (m), 1456 (m), 1362 (s), 1258 (s), 1088 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.68$ und 1.69 (d, ³ $J = 5.9$ und 6.0 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.83 und 1.86 (d, ³ $J = 5.9$ und 5.9 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.13 und 2.16 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2.93 - 3.00 und 3.15 - 3.22 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.40 - 3.45 (m, 2 H, CH₂Ph), 3.54 - 3.61 (m, 2 H, 3-H), 3.93 und 3.95 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 4.11 - 4.05 (m, 2 H, CH₂Ph), 4.19 - 4.27 (m, 1 H, 1-H), 6.87 - 6.91 (m, 2 H, 6'-H), 7.00 - 7.02 (m, 2 H, 5-H), 7.27 - 7.51 (m, 14 H, 1'-H, 6-H und Ph-H), 7.58 - 7.63 (m, 4 H, 7'-H und 8'H), 9.78 und 9.89 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.2$ und 17.3 (1-CH₃), 18.4 und 18.6 (3-CH₃), 21.1 und 21.4 (2'-CH₃), 30.6 und 30.7 (4-C), 44.8 und 45.1 (3-C), 49.3 und 49.3 (CH₂Ph), 52.1 und 52.1 (1-C), 56.3 und 56.3 (5'-OCH₃), 104.5 und 104.7 (6'-C), 113.3 und 113.5 (4a'-C), 117.8 und 118.2 (3'-C), 119.8 und 119.9 (1'-C), 120.6 und 120.9 (8a-C), 122.0 und 122.0 (5-C), 122.8 und 123.0 (8'-C), 124.6 und 124.7 (7-C), 127.5 und 127.8 (7'-C), 129.4 und 129.5 (6-C), 129.7 und 129.9 (Ph-C), 130.5 und 130.7 (Ph-C), 131.0 und 131.1 (Ph-C), 135.8 und 135.9 (4a-C), 136.9 und 137.3 (8a'-C), 138.9 und 139.2 (Ph-C), 139.7 und 141.2 (2'-C), 150.0 und 150.4 (8-C), 151.5 und 151.7 (4'-C), 155.9 und 156.0 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 438 (100) [M-CH₃]⁺, 91 (75) [Bn]⁺.

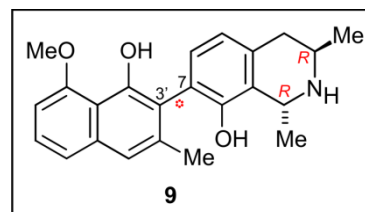
HRMS (ESI) berechnet für C₃₀H₃₂NO₃: 454.2225 [M+H]⁺;
gemessen: 454.2220 [M+H]⁺.

2.3.7 Dioncophyllin E (9)

Eine Suspension von **84** (10.0 mg, 22.0 μmol) und Pd/C (10%, 1.00 mg) in MeOH (4 mL) rührte man 6 h lang unter H₂-Atmosphäre (Normaldruck). Man filtrierte den Katalysator und unlösliche Bestandteile über Celite ab, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte das erhaltene Rohprodukt durch Säulenfiltration an desaktiviertem Kieselgel auf (CH₂Cl₂/MeOH 8:1). Man erhielt Dioncophyllin E (**9**) in Form eines leicht beigen Feststoffs.

Ausbeute: 7.05 mg (19.4 μmol , 88%).

Schmp.: 58-59 °C (MeOH)
[Lit.^[86] 59-60 °C (MeOH/H₂O)].



$[\alpha]_D^{20}$: -139.7 ($c = 0.1$, MeOH)
[Lit.^[86] -146.0 ($c = 0.1$, CHCl₃)].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3432$ (m), 2961 (m), 2923 (w), 2852 (w), 1578 (m), 1465 (m), 1357 (s), 1258 (s), 1028 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.56$ und 1.58 (d, ³ $J = 6.1$ und 6.1 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.71 und 1.73 (d, ³ $J = 6.2$ und 6.3 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.12 und 2.14 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2.97 - 3.13 (m, 4 H, 4-H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H, 3-H), 4.02 und 4.04 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 4.90 - 4.96 (m, 2 H, 1-H), 6.73 - 6.77 (m, 2 H, 6'-H), 6.80 (d, ³ $J = 8.1$ Hz, 2 H, 5-H), 7.05 und 7.06 (d, ³ $J = 8.0$ und 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.24 und 7.28 (s, 1 H, 1'-H), 7.28 - 7.37 (m, 4 H, 7'-H und 8'-H), 9.71 (s, 2 H, 4'-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.6$ und 18.0 (1-CH₃), 18.3 und 18.6 (3-CH₃), 20.5 und 20.7 (2'-CH₃), 33.7 und 33.8 (4-C), 44.1 und 44.3 (3-C), 48.2 und 48.2 (1-C), 56.2 und 56.2 (5'-OCH₃), 104.2 und 104.2 (6'-C), 116.9 und 117.3 (3'-C), 119.8 und 120.0 (1'-C), 120.6 und 121.1 (8a-C), 120.6 und 120.7 (5-C), 121.2 und 121.3 (8'-C), 122.0 und 122.5 (7-C), 126.6 und 126.6 (7'-C), 130.1 und 130.5 (6-C), 131.3 und 131.5 (4a-C), 136.3 und 136.5 (8a'-C), 137.4 und 138.0 (2'-C), 149.6 und 149.9 (8-C), 151.7 und 151.8 (4'-C), 156.0 und 156.1 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 363 (15) $[M]^+$, 348 (100) $[M-CH_3]^+$, 333 (9) $[M-2CH_3]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{23}H_{26}NO_3$: 364.1907 $[M+H]^+$;
gemessen: 364.1907 $[M+H]^+$.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (1H -NMR, MS, IR) stimmten mit denen aus der Literatur^[47] überein.

2.3.8 (1*R*,3*R*,7*P*)-2-Benzyl-7-(4'-hydroxy-2'-(hydroxymethyl)-5'-methoxynaphthalin-1'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol (*M*-87) und dessen Atropisomer (*P*-87)

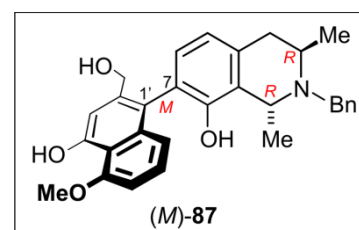
Eine 1M Lösung (Toluol) von $BH_3 \cdot THF$ (215 μL , 215 μmol) versetzte man tropfenweise mit (S)-(-)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin (215 μL , 215 μmol , 1M Lösung in THF) bei 0 °C. Bei RT gab man eine Lösung von **82** (40.0 mg, 85.9 μmol) in THF (4 mL) hinzu und rührte 24 h lang. Man stoppte die Reaktion durch Zugabe von H_2O (10 mL) und extrahierte anschließend dreimal mit Et_2O (jeweils 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über $MgSO_4$ und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Den Rückstand trennte man säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 3:1) und erhielt die Atropisomere *M*-87 und *P*-87 in Form weißer Feststoffe (*M*:*P* = 93:7).

Verbindung *M*-87:

Ausbeute: 27.8 mg (59.1 μmol , 69%).

Schmp.: 239-241 °C (CH_2Cl_2 /Petrolether).

$[\alpha]_D^{20}$: +52.6 ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3371$ (m), 2970 (m), 2925 (w), 2850 (w), 1610 (m), 1452 (m), 1415 (s), 1373 (s), 1263 (s), 1171 (s), 1075 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.24$ (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.32 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.62-2.64 (m, 2 H, 4- CH_2), 3.30 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.46-3.52 (m, 1 H, 3-H), 3.82 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.02 (s, 3 H, 5'- OCH_3), 4.02-4.06 (m, 1 H, 1-H), 4.80-4.87 (m, 2 H, CH_2OH), 6.63 (s, 1 H, 3'-H), 6.76 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.81 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.16-7.32 (m, 6 H, 7'-H und Ph-H), 7.64 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.13 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 6-H), 9.56 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.5$ (1- CH_3), 20.3 (3- CH_3), 29.7 (4-C), 45.9 (3-C), 50.0 (CH_2Ph), 51.7 (1-C), 56.3 (5'- OCH_3), 69.5 (CH_2OH), 104.1 (6'-C), 107.2 (3'-C), 115.7 (4a'-C), 119.6 (8'-C), 121.7 (8a-C), 122.8 (5-C), 124.7 (1'-C), 126.3 (7-C), 126.5 (7'-C), 128.1 (6-C), 128.5 (Ph-C), 130.5 (Ph-C), 132.5 (Ph-C), 135.0 (4a-C), 137.3 (8a'-C), 139.2 (Ph-C), 141.2 (2'-C), 149.9 (8'-C), 154.2 (4'-C), 156.7 (5'-C) ppm.

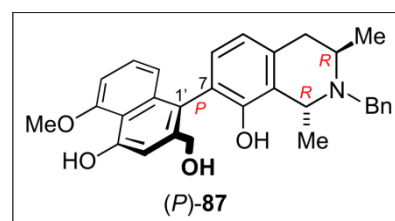
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 454 (71) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 436 (50) $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}]^+$, 91 (100) $[\text{Bn}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_4$: 470.2326 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 470.2322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Verbindung **P-87**:

Ausbeute: 2.09 mg (4.45 μmol , 5%).

Schmp.: 237-240 $^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /Petrolether).



$[\alpha]_D^{20}$: +8.6 ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3372$ (m), 2970 (m), 2925 (w), 2848 (w), 1610 (m), 1452 (m), 1415 (s), 1373 (s), 1263 (s), 1171 (s), 1075 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (d, $^3J = 6.1$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.33 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.63-2.65 (m, 2 H, 4- CH_2), 3.30 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.45-3.50 (m, 1 H, 3-H), 3.84 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.03 (s, 3 H, 5'- OCH_3), 4.03-4.06 (m, 1 H, 1-H), 4.82-4.88 (m, 2 H, CH_2OH), 6.65 (s, 1 H, 3'-H), 6.76 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.80 (d, $^3J = 8.3$

Hz, 1 H, 5-H), 7.17-7.34 (m, 6 H, 7'-H und Ph-H), 7.65 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.14 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H), 9.57 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.5$ (1- CH_3), 20.3 (3- CH_3), 29.8 (4-C), 45.9 (3-C), 50.0 (CH_2Ph), 51.7 (1-C), 56.3 (5'- OCH_3), 69.4 (CH_2OH), 104.1 (6'-C), 107.2 (3'-C), 115.7 (4a'-C), 119.6 (8'-C), 121.7 (8a-C), 122.7 (5-C), 124.7 (1'-C), 126.3 (7-C), 126.5 (7'-C), 128.1 (6-C), 128.5 (Ph-C), 130.5 (Ph-C), 132.5 (Ph-C), 135.1 (4a-C), 137.3 (8a'-C), 139.2 (Ph-C), 141.2 (2'-C), 149.9 (8'-C), 154.2 (4'-C), 156.7 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 454 (76) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 436 (51) $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}]^+$, 91 (100) $[\text{Bn}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_4$: 470.2326 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 470.2322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

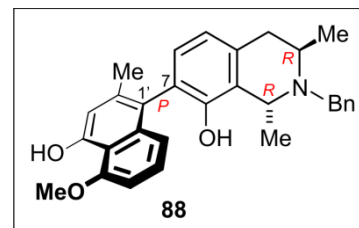
2.3.9 (1*R*,3*R*,7*P*)-2-Benzyl-7-(4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-methylnaphthalin-1'-yl)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-8-ol (**88**)

Eine Lösung von *M*-**87** (17.0 mg, 36.2 μmol), PPh_3 (19.0 mg, 72.4 μmol) und $(\text{BrCl}_2\text{C})_2$ (23.6 mg, 72.4 μmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) rührte man 15 min lang bei RT. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum nahm man den Rückstand in THF auf und kühlte auf 0 °C ab. Man gab LiAlH_4 (4.36 mg, 115 μmol) hinzu und rührte erneut 30 min lang bei RT. Man quenchte mit 2N HCl (5 mL), entfernte das organische Lösungsmittel im Vakuum und extrahierte den Rückstand dreimal mit CH_2Cl_2 (jeweils 5 mL). Man trocknete über MgSO_4 , entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte den Rückstand an desaktiviertem Kieselgel säulenchromatographisch auf (Petrolether/Ethylacetat 5:1). Man erhielt die deoxygenierte Verbindung **88** als weißen Feststoff.

Ausbeute: 13.8 mg (30.4 μmol , 84%).

Schmp.: 201-202 °C (CH_2Cl_2 /Petrolether).

$[\alpha]_D^{20}$: +69.5 ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3380 (m), 2975 (m), 2921 (w), 2849 (w), 1606 (m), 1450 (m), 1411 (s), 1353 (s), 1260 (s), 1159 (s), 1074 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (d, 3J = 6.2 Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.38 (d, 3J = 6.3 Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.17 (s, 3 H, 2'- CH_3), 2.68-2.72 (m, 2 H, 4- CH_2), 3.38 (d, 2J = 14.0 Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.51-3.56 (m, 1 H, 3-H), 3.94 (d, 2J = 14.0 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.04 (s, 3 H, 5'- OCH_3), 4.09-4.13 (m, 1 H, 1-H), 6.74 (s, 1 H, 3'-H), 6.81 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, 6'-H), 6.82 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.21-7.38 (m, 7 H, 6-H, 7'-H und Ph-H), 7.53 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, 8'-H), 9.53 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.8 (1- CH_3), 20.4 (3- CH_3), 23.1 (2'- CH_3), 32.0 (4-C), 45.9 (3-C), 50.1 (CH_2Ph), 51.4 (1-C), 56.2 (5'- OCH_3), 104.0 (6'-C), 110.1 (3'-C), 115.1 (4a'-C), 119.9 (8'-C), 122.9 (5-C), 123.3 (1'-C), 123.7 (8a-C), 126.5 (7'-C), 126.6 (7-C), 128.4 (6-C), 128.7 (Ph-C), 130.3 (Ph-C), 131.9 (Ph-C), 135.0 (4a-C), 136.9 (8a'-C), 139.2 (Ph-C), 140.0 (2'-C), 150.0 (8'-C), 154.1 (4'-C), 156.5 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 438 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 91 (79) $[\text{Bn}]^+$.

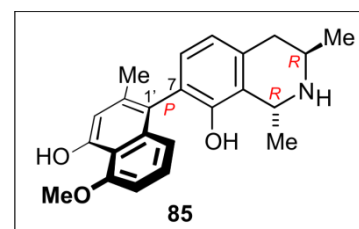
HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_3$: 454.2225 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 454.2222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.3.10 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**85**)

Eine Suspension von **88** (10.0 mg, 22.0 μmol) und Pd/C (10%, 1.00 mg) in MeOH (4 mL) rührte man 6 h lang unter H_2 -Atmosphäre (Normaldruck). Man filtrierte den Katalysator und unlösliche Bestandteile über Celite ab, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte das erhaltene Rohprodukt durch Säulenfiltration an desaktiviertem Kieselgel auf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:1). Man erhielt 4'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**85**) in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 7.29 mg (20.1 μmol , 91%).

Schmp.: 232-234 $^\circ\text{C}$ (MeOH).



$[\alpha]_D^{20}$: -13.9 ($c = 0.1$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3384$ (m), 2960 (m), 2917 (w), 2848 (w), 1614 (m), 1567 (m), 1430 (s), 1394 (s), 1259 (s), 1090 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ (d, $^3J = 6.1$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.46 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.14 (s, 3 H, 2'- CH_3), 2.57 (dd, $^2J = 16.5$ Hz, $^3J = 10.9$ Hz, 1 H, 4-H), 2.83 (dd, $^2J = 16.4$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, 4-H), 3.36-3.41 (m, 1 H, 3-H), 4.07 (s, 3 H, 5'- OCH_3), 4.39 (q, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 6.74-6.76 (m, 2 H, 5-H und 6'-H), 6.84 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, 6-H), 6.87 (s, 1 H, 3'-H), 6.99 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.20 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 7'-H), 9.45 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (1- CH_3), 20.8 (3- CH_3), 22.5 (2'- CH_3), 37.2 (4-C), 42.1 (3-C), 47.7 (1-C), 56.2 (5'- OCH_3), 103.6 (6'-C), 113.0 (3'-C), 113.9 (4a'-C), 119.6 (8'-C), 120.8 (5-C), 122.3 (1'-C), 126.3 (7'-C), 126.4 (8a-C), 127.0 (7-C), 128.8 (6-C), 135.1 (4a-C), 136.3 (8a'-C), 138.8 (2'-C), 149.8 (8-C), 154.6 (4'-C), 156.4 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 363 (14) $[\text{M}]^+$, 348 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 333 (10) $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_3$: 364.1907 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 364.1906 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3 Semi- und Totalsynthese von Jozimin A₂ und 3'-*epi*-Jozimin A₂

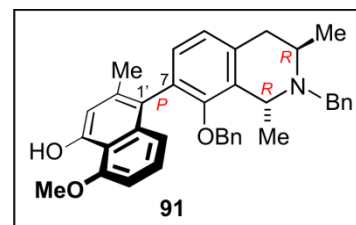
3.1 *N*-Benzyl-8-*O*-benzyl-4'-*O*-demethyldioncophyllin A (91)

Verbindung **85** (22.0 mg, 60.4 μmol), Cs₂CO₃ (43.3 mg, 133 μmol) und Benzylbromid (10.3 mg, 60.4 μmol) suspendierte man in Aceton (6 mL) und erhitzte 2 h lang unter Rückfluss. Anschließend wurde ein weiteres Äquivalent Benzylbromid (10.3 mg, 60.4 μmol) in einem Zeitraum von 6 h portionsweise hinzugegeben. Man trocknete über MgSO₄, filtrierte die unlöslichen Bestandteile ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Den Rückstand reinigte man säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrol-ether/Ethylacetat 10:1). Man erhielt Verbindung **91** in Form eines leicht gelblichen Feststoffs.

Ausbeute: 30.2 mg (55.6 μmol , 92%).

Schmp.: 162 °C (CH₂Cl₂).

$[\alpha]_D^{20}$: +32.4 ($c = 0.1$, CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3374$ (m), 2922 (m), 2863 (w), 1651 (w), 1558 (w), 1457 (m), 1396 (m), 1258 (m), 1070 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ -1.37 (m, 6 H, 1-CH₃ und 3-CH₃), 2.26 (s, 3 H, 2'-CH₃), 2.74-2.79 (m, 2 H, 4-CH₂), 3.45 (d, ²J = 14.0 Hz, 1 H, *N*-CH₂Ph), 3.57-3.65 (m, 1 H, 3-H), 3.95-4.01 (m, 2 H, *O*-CH₂Ph), 4.06 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 4.08-4.12 (m, 1 H, 1-H), 6.41-6.43 (m, 2 H, 5-H und 6-H), 6.71 (d, ³J = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 6.83 (s, 1 H, 3'-H), 6.96-7.42 (m, 12 H, 7'-H, 8'-H und Ph-H), 9.41 (s, 1 H, 4'-OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.4$ (1-CH₃), 20.6 (2'-CH₃), 21.3 (3-CH₃), 32.7 (4-C), 43.2 (3-C), 45.4 (1-C), 46.7 (*N*-CH₂Ph), 52.2 (5'-OCH₃), 72.1 (*O*-CH₂Ph), 103.2 (6'-C), 112.9 (3'-C), 113.5 (4a'-C), 119.4 (8'-C), 121.6 (5-C), 124.5 (1'-C), 126.1 (Ph-C), 126.2 (7'-C), 126.6 (Ph-C), 127.3 (8a-C), 127.4 (Ph-C), 127.5 (7-C), 127.6 (6-C), 130.1 (Ph-C), 131.0 (Ph-C), 133.4 (Ph-C), 134.2 (4a-C), 137.9 (8a'-C), 138.2 (2'-C), 138.3 (Ph-C), 140.6 (Ph-C), 150.5 (8-C), 154.3 (4'-C), 156.8 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 528 (100) [M-CH₃]⁺, 437 (6) [M-Bn-CH₃]⁺, 91 (89) [Bn]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₇H₃₈NO₃: 544.2846 [M+H]⁺;
gemessen: 544.2843 [M+H]⁺.

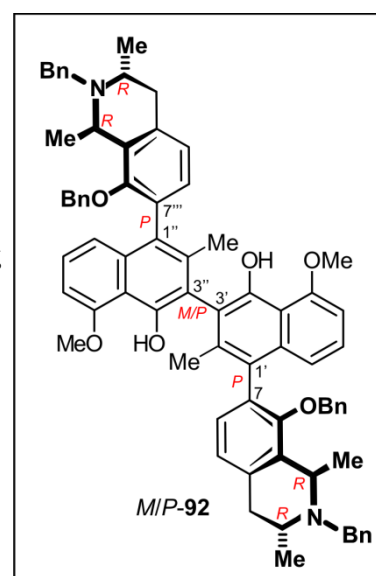
3.2 *N,N*'''-Dibenzyl-8,8'''-*O*-dibenzyljozimin A₂ (*M*-92) und 3'-*epi-N,N*'''-Dibenzyl-8,8'''-*O*-dibenzyljozimin A₂ (*P*-92)

Eine Lösung von **91** (25.0 mg, 46.0 μmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) versetzte man bei 0 °C mit BF₃•Et₂O (14.4 mg, 101 μmol) und rührte 5 min lang. Nach tropfenweiser Zugabe von Pb(OAc)₄ (22.4 mg, 50.6 μmol), gelöst in CH₂Cl₂ (1 mL), rührte man nochmals 5 min weiter und quenchte die Reaktion anschließend mit einer gesättigten wässrigen NaSO₃-Lösung (5 mL). Man trennte die Phasen und extrahierte noch zweimal mit CH₂Cl₂ (jeweils 3 mL) nach. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO₄, filtrierte von Unlöslichem ab und entfernte destillativ das Lösungsmittel. Den Rückstand reinigte man an desaktiviertem Kieselgel säulenchromatographisch auf (Petrolether/Ethylacetat 5:1). Die beiden Atropisomere *M*-92 und *P*-92 konnten weder hierbei noch per HPLC aufgetrennt werden. Es wurde daher direkt und ohne Charakterisierung weiter gearbeitet.

Ausbeute: 7.51 mg (6.92 μmol, 30%).

MS (MALDI, positiv): m/z = 1085.568 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₇₄H₇₃N₂O₆: 1085.5463 [M+H]⁺;
gemessen: 1085.5459 [M+H]⁺.



3.3 Jozimin A₂ (*M*-11) und 3'-*epi*-Jozimin A₂ (*P*-11)

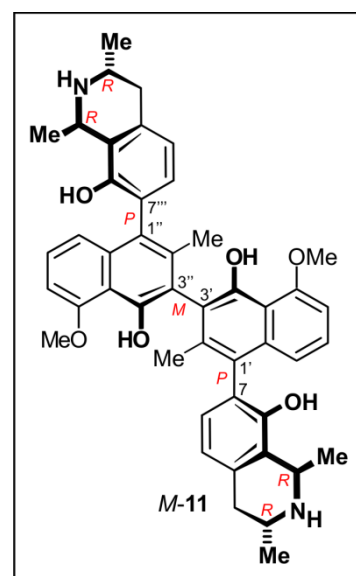
Zu einer Lösung des Atropisomerenmischens aus *M*-92 und *P*-92 (7.01 mg, 6.46 μmol) in EtOH (4 mL) gab man Pd/C (10%, 1.01 mg) und rührte 3 h lang unter H₂-Atmosphäre (Normaldruck). Nach Filtration über Celite entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und isolierte die beiden Zielverbindungen *M*-11 und *P*-11 (weiße Feststoffe) per HPLC unter Verwendung der Chromolith-SemiPrep-Säule RP-18e (Fa. Merck 100 x 10 mm) und des folgenden Gradienten: H₂O + 0.05% TFA (A), MeCN + 0.05% TFA (B); Fluss: 10 mL min⁻¹; 0 min 10% B, 7 min 50% B, 9 min 100% B, 11 min 100% B, 12 min 10% B, 15 min 10% B.

Jozimin A₂ (*M*-11):

Ausbeute: 1.92 mg (2.65 μmol, 41%).

Schmp.: 237-239 °C (MeOH)
[Lit.^[110] 238-240 °C (MeOH)].

[α]_D²⁰: -27.3 (*c* = 0.1, MeOH)
[Lit.^[110] -29.8 (*c* = 0.2, MeOH)].



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3016 (w), 2928 (s), 2850 (m), 1673 (s), 1591 (m), 1434 (m), 1392 (m), 1200 (s), 1013 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): δ = 1.53 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, 3-CH₃ und 3'''-CH₃), 1.70 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, 1-CH₃ und 1'''-CH₃), 1.84 (s, 3 H, 2'-CH₃ und 2''-CH₃), 2.96 (dd, ²J = 17.4 Hz, ³J = 12.0 Hz, 1 H, 4-H und 4'''-H), 3.23 (dd, ²J = 17.5 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H, 4-H und 4'''-H), 3.90 (m, 1 H, 3-H und 3'''-H), 4.13 (s, 3 H, 5'-OCH₃ und 5''-OCH₃), 4.89 (q, ³J = 6.7 Hz, 1 H, 1-H und 1'''-H), 6.88 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 5-H und 5'''-H), 6.92 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 8'-H und 8''-H), 7.00 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H, 6-H und 6'''-H), 7.01 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, 6'-H und 6''-H), 7.24 (dd, ³J = 8.5 Hz, ³J = 7.7 Hz, 1 H, 7'-H und 7''-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): δ = 18.1 (1-CH₃ und 1'''-CH₃), 18.1 (2'-CH₃ und 2''-CH₃), 19.5 (3-CH₃ und 3'''-CH₃), 34.6 (4-C und 4'''-C), 45.4 (3-C und 3'''-C), 50.1 (1-C und 1'''-C), 57.3 (5'-OCH₃ und 5''-CH₃), 105.7 (6'-C und 6''-C), 115.2 (4a'-C und 4a''-C), 120.7 (8'-C und 8''-C), 121.2 (5-C und 5'''-C), 121.3 (3'-C und 3''-C), 122.3 (8a-C und 8a'''-C), 125.9 (7-C und 7'''-C), 126.3 (1'-C und 1''-C), 127.5 (7'-C und 7''-C), 132.7 (6-C und 6'''-C), 132.8 (4a-C und 4a'''-C), 137.4 (8a'-C und 8a''-C), 138.3 (2'-C und 2''-C), 152.1 (4'-C und 4''-C), 152.8 (8-C und 8'''-C), 157.7 (5'-C und 5''-C) ppm.

MS (MALDI, positiv): m/z = 725.367 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₄₆H₄₉N₂O₆: 725.3585 [M+H]⁺;
gemessen: 725.3582 [M+H]⁺.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten (¹H-NMR, MS, IR) stimmten mit denen des Naturstoffs^[49,123] überein.

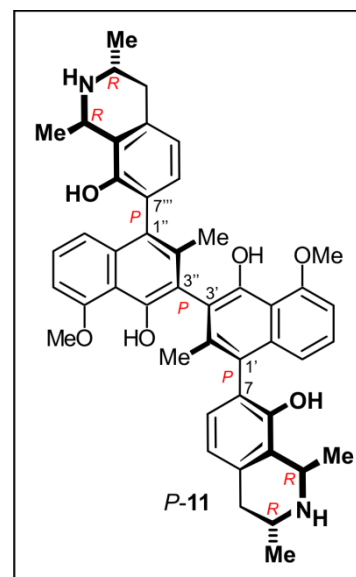
3'-*epi*-Jozimin A₂ (*P*-11):

Ausbeute: 2.04 mg (2.82 μ mol, 44%).

Schmp.: 238-239 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20}$: +14.2 (c = 0.1, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3014 (w), 2924 (s), 2853 (m), 1671 (s), 1598 (m), 1457 (m), 1398 (w), 1260 (m), 1199 (s), 1132 (m), 1017 (m) cm⁻¹.



¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): δ = 1.52 (d, ³ J = 6.7 Hz, 3 H, 3-CH₃ und 3'''-CH₃), 1.67 (d, ³ J = 6.8 Hz, 3 H, 1-CH₃ und 1'''-CH₃), 1.82 (s, 3 H, 2'-CH₃ und 2''-CH₃), 2.97 (dd, ² J = 17.5 Hz, ³ J = 11.6 Hz, 1 H, 4-H und 4'''-H), 3.25 (dd, ² J = 17.3 Hz, ³ J = 5.0 Hz, 1 H, 4-H und 4'''-H), 3.88 (m, 1 H, 3-H und 3'''-H), 4.15 (s, 3 H, 5'-OCH₃ und 5''-OCH₃), 4.87 (q, ³ J = 6.6 Hz, 1 H, 1-H und 1'''-H), 6.90 (d, ³ J = 7.8 Hz, 1 H, 5-H und 5'''-H), 6.93 (d, ³ J = 7.7 Hz, 1 H, 8'-H und 8''-H), 7.04 (d, ³ J = 7.8 Hz, 1 H, 6-H und 6'''-H), 7.06 (d, ³ J = 8.5 Hz, 1 H, 6'-H und 6''-H), 7.25 (dd, ³ J = 8.5 Hz, ³ J = 7.8 Hz, 1 H, 7'-H und 7''-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): δ = 18.2 (1-CH₃ und 1'''-CH₃), 18.3 (2'-CH₃ und 2''-CH₃), 19.4 (3-CH₃ und 3'''-CH₃), 34.8 (4-C und 4'''-C), 45.5 (3-C und 3'''-C), 50.1 (1-C und 1'''-C), 57.3 (5'-OCH₃ und 5''-OCH₃), 105.8 (6'-C und 6''-C), 115.4 (4a'-C und 4a''-C), 120.6 (8'-C und 8''-C), 121.2 (5-C und 5'''-C), 121.8 (3'-C und 3''-C), 122.2 (8a-C und 8a'''-C), 126.1 (7-C und 7'''-C), 126.4 (1'-C und 1''-C), 127.4 (7'-C und 7''-C), 132.7 (6-C und 6'''-C), 132.9 (4a-C und 4a'''-C), 137.3 (8a'-C und 8a''-C), 138.7 (2'-C und 2''-C), 152.6 (4'-C und 4''-C), 152.6 (8-C und 8'''-C), 157.6 (5'-C und 5''-C) ppm.

MS (MALDI, positiv): m/z = 725.367 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₄₆H₄₉N₂O₆: 725.3585 [M+H]⁺;
gemessen: 725.3581 [M+H]⁺.

4 Beiträge zur Totalsynthese von Ancistrotaninanin A

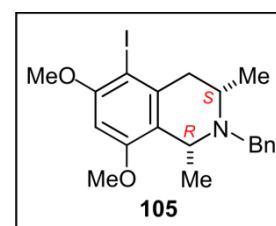
4.1 Synthese der Tetrahydroisochinolin-Bausteine 97 und 98

4.1.1 (1*R*,3*S*)-2-Benzyl-5-iod-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (105)

Zu einer Suspension des Tetrahydroisochinolins **103** (212 mg, 681 μmol) und Ag_2SO_4 (530 mg, 1.70 mmol) in EtOH (20 mL) tropfte man bei 0 °C langsam unter Lichtausschluss Iod (350 mg, 1.36 mmol), gelöst in EtOH (10 mL), hinzu. Nach 2 h ließ man auf RT erwärmen und rührte 12 h lang weiter. Das Lösungsmittel entfernte man im Vakuum und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 20:1). Das iodierte Isochinolin **105** erhielt man in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 185 mg (422 μmol , 62%).

$[\alpha]_D^{20}$: +56.2 ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2965$ (m), 2932 (m), 2836 (w), 1586 (s), 1454 (m), 1325 (s), 1207 (s), 1156 (m), 1072 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ -1.25 (m, 6 H, 1- CH_3 und 3- CH_3), 2.60 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, 4- CH_2), 2.84-2.87 (m, 1 H, 3-H), 2.99 (dd, $^2J = 16.2$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, 4- CH_2), 3.70 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 3.90 (s, 3 H, OCH_3), 4.11 (q, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, 1-H), 6.37 (s, 1 H, 7-H), 7.24-7.43 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.8$ (1- CH_3), 19.8 (3- CH_3), 38.7 (4-C), 46.5 (CH_2Ph), 49.6 (1-C), 51.7 (3-C), 55.3 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 83.0 (5-C), 94.0 (7-C), 123.2 (8a-C), 126.4 (Ph-C), 128.1 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 139.0 (4a-C), 141.1 (Ph-C), 156.8 (6-C oder 8-C), 158.5 (6-C oder 8-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 422 (76) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 296 (11) $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{I}]^+$, 149 (100), 91 (30) $[\text{Bn}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₂₅INO₂: 438.0925 [M+H]⁺;
gemessen: 438.0922 [M+H]⁺.

4.1.2 (1*R*,3*S*)-2-Benzyl-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (97) und (1*R*,3*S*)-2-Benzyl-8-hydroxy-6-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (104)

Zu einer Lösung des Tetrahydroisochinolins **103** (250 mg, 800 μmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) gab man BBr₃ (201 mg, 800 μmol) und rührte 5 h lang bei RT. Anschließend wusch man die Reaktionslösung mit einer 2N NaOH-Lösung (jeweils 15 mL), extrahierte zweimal mit CH₂Cl₂ (jeweils 20 mL) nach und trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Das Lösungsmittel entfernte man im Vakuum und trennte das Produktgemisch säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 4:1) auf. Die Regioisomere **97** und **104** erhielt man in Form gelber Öle.

Verbindung **97**:

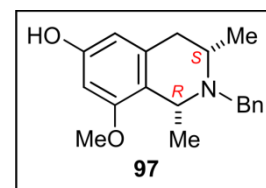
Ausbeute: 173 mg (582 μmol, 72%).

[α]_D²⁰: +52.5 (*c* = 0.1, MeOH)
[Lit.^[87] -35.6 (*c* = 1.0, MeOH)].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3413 (m), 3014 (w), 2972 (m), 2926 (m), 2849 (w), 1601 (s), 1584 (m), 1448 (s), 1376 (m), 1258 (w), 1211 (m), 1146 (s) cm⁻¹.

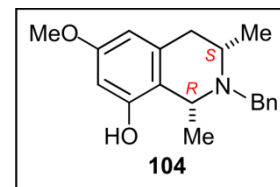
¹H-NMR (250 MHz, MeOH-d₄): δ = 1.15 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.21 (d, ³*J* = 6.1 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.52 (dd, ²*J* = 15.3 Hz, ³*J* = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 2.65 (dd, ²*J* = 15.6 Hz, ³*J* = 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.77-2.85 (m, 1 H, 3-H), 3.64 (d, ²*J* = 13.7 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (d, ²*J* = 14.0 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.08 (q, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 6.15 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.24 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.19-7.36 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 297 (3) [M]⁺, 282 (88) [M-CH₃]⁺, 91 (100) [Bn]⁺.



Verbindung **104**:Ausbeute: 38.9 mg (130 μ mol, 16%).

$[\alpha]_D^{20}$: +19.8 ($c = 0.1$, MeOH)
 [Lit.^[87] -12.0 ($c = 1.0$, MeOH)].



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3423$ (s), 3012 (w), 2944 (m), 2908 (w), 2856 (w), 1609 (s), 1586 (m), 1434 (m), 1315 (m), 1200 (m), 1126 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.19$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 1.25 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, 1- CH_3), 2.59 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.73 (dd, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.81-2.91 (m, 1 H, 3-H), 3.68 (d, $^2J = 13.8$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 3.91 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.06 (q, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, 1-H), 6.18 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, 7-H), 6.26 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.24-7.40 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 297 (1) $[\text{M}]^+$, 282 (91) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 91 (100) $[\text{Bn}]^+$.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, MS, IR) stimmten mit denen der Literatur^[107] überein.

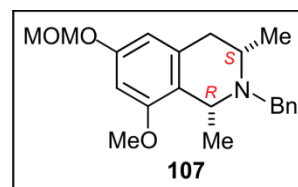
4.1.3 (1R,3S)-2-Benzyl-8-methoxy-6-(methoxymethoxy)-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (107)

Zu einer Lösung des Tetrahydroisochinolins **97** (150 mg, 504 μ mol) in Aceton (10 mL) gab man Chlormethoxymethan (41.4 mg, 605 μ mol) und Cs_2CO_3 (329 mg, 1.01 mmol). Nach 2 h Rühren bei RT trocknete man über MgSO_4 und filtrierte die unlöslichen Bestandteile ab. Das Lösungsmittel entfernte man im Vakuum und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 10:1). Man erhielt die geschützte Verbindung **107** in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 144 mg (423 μ mol, 84%).

$[\alpha]_D^{20}$: +43.3 ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2961$ (m), 2931 (m), 2827 (w), 1605 (s), 1491 (m), 1454 (m), 1317 (m), 1214 (m), 1144 (s), 1025 (s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ - 1.24 (m, 6 H, 1- CH_3 und 3- CH_3), 2.61 (dd, $^2J = 15.3$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 4- CH_2), 2.75 (dd, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, 4- CH_2), 3.51 (s, 3 H, MOM- CH_3), 3.71 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.82-3.87 (m, 1 H, 3-H), 3.90 (d, $^2J = 14.6$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.10 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, 1-H), 5.17 (s, 2 H, MOM- CH_2), 6.44 (s, 2 H, 5-H und 7-H), 7.21-7.43 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.7$ (1- CH_3), 22.3 (3- CH_3), 36.7 (4-C), 51.2 (CH_2Ph), 52.1 (1-C), 52.6 (3-C), 55.3 (OCH_3), 56.0 (MOM- CH_3), 94.6 (MOM- CH_2), 97.9 (7-C), 107.0 (5-C), 122.7 (8a-C), 126.4 (Ph-C), 127.8 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 137.3 (4a-C), 141.3 (Ph-C), 156.2 (6-C), 156.9 (8-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 326 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 91 (42) $[\text{Bn}]^+$, 45 (9) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3$: 342.2064 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 342.2066 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

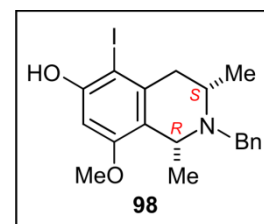
4.1.4 (1R,3S)-2-Benzyl-5-iod-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (98)

Eine Suspension des geschützten Isochinolins **107** (15.0 mg, 43.9 μmol) und Ag_2SO_4 (34.2 mg, 110 μmol) in MeOH (10 mL) kühlte man auf 0 °C ab und tropfte langsam I_2 (22.3 mg, 87.8 μmol), gelöst in MeOH (5 mL), unter Lichtausschluss hinzu. Nach 2 h ließ man auf RT erwärmen und rührte 12 h lang weiter. Anschließend tropfte man TFA (100 μl) hinzu und ließ erneut 3 h lang weiterrühren. Die flüchtigen Bestandteile entfernte man im Vakuum und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 20:1). Man erhielt **98** in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 8.17 mg (19.3 μmol , 44%).

$[\alpha]_D^{20}$: +36.6 ($c = 1.0$, CHCl_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3648$ (w), 2968 (m), 2927 (m), 1598 (m), 1454 (m), 1355 (m), 1212 (w), 1154 (m), 1099 (m), 908 (s), 732 (s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ - 1.25 (m, 6 H, 1- CH_3 und 3- CH_3), 2.56 (dd, $^2J = 16.0$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, 4- CH_2), 2.85 (dd, $^2J = 16.2$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1 H, 4- CH_2), 3.68 (d, $^2J = 12.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.73-3.75 (m, 1 H, 3-H), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.86 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.10 (q, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, 1-H), 6.51 (s, 1 H, 7-H), 7.19-7.40 (m, 5 H, Ph-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.0$ (1- CH_3), 22.6 (3- CH_3), 41.6 (4-C), 52.3 (CH_2Ph), 53.2 (1-C), 55.4 (3-C), 58.8 (OCH_3), 81.9 (5-C), 96.3 (7-C), 123.6 (8a-C), 126.6 (Ph-C), 128.1 (Ph-C), 128.5 (Ph-C), 138.3 (4a-C), 140.9 (Ph-C), 153.6 (6-C), 157.5 (8-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 408 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 282 (48) $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{I}]^+$, 91 (81) $[\text{Bn}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{INO}_2$: 424.0768 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
gemessen: 424.0768 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4.2 Veresterung und Kupplung

4.2.1 [(1R,3S)-2-Benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-3'-brom-5'-methoxy-4'-(methoxymethoxy)-2'-naphthoat (132)

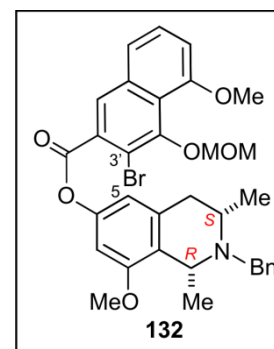
Zu einer Lösung der Carbonsäure **55** (177 mg, 518 μmol) und des Tetrahydroisochinolins **97** (128 mg, 432 μmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gab man bei RT DMAP (12.7 mg, 104 μmol) und DCC (128 mg, 622 μmol). Nach 24 h Rühren filtrierte man den entstandenen Niederschlag ab, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 4:1). Man erhielt den Ester **132** in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 135 mg (217 μmol , 52%).

Schmp.: 116-118 °C (Et₂O).

$[\alpha]_D^{20}$: +23.3 (*c* = 0.1, CH₂Cl₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3002 (w), 2962 (m), 2924 (w), 2852 (w), 1749 (m), 1607 (s), 1458 (s), 1332 (m), 1274 (s), 1153 (s), 1097 (s) cm⁻¹.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, ³*J* = 6.1 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.27 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.66 (dd, ²*J* = 15.6 Hz, ³*J* = 10.5 Hz, 1 H, 4-H), 2.82 (dd, ²*J* = 15.3 Hz, ³*J*_{H-H} = 5.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.22-7.30 (m, 1 H, 3-H), 3.74 (d, ²*J* = 14.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.79 (s, 3 H, 8-OCH₃), 3.81 (s, 3 H, MOM-CH₃), 3.91 (d, ²*J* = 14.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.02 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 4.15 (q, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 5.18 (s, 2 H, MOM-CH₂), 6.66 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 6.71 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.03 (dd, ³*J* = 6.1 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.27-7.43 (m, 5 H, Ph-H), 7.49-7.54 (m, 2 H, 7'-H und 8'-H), 8.18 (s, 1 H, 1'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.0 (1-CH₃), 20.5 (2-CH₃), 32.7 (4-C), 48.5 (3-C), 50.1 (CH₂Ph), 52.3 (1-C), 55.7 (MOM-CH₃), 56.2 (8-OCH₃), 56.4 (5'-OCH₃), 94.7 (MOM-CH₂), 97.7 (Ar-C), 104.7 (Ar-C), 108.8 (Ar-C), 111.6 (Ar-C), 116.9 (Ar-C), 120.7 (Ar-C), 122.5 (Ar-C), 124.7 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 134.8 (Ar-C), 135.7 (Ar-C), 137.1 (Ar-C), 149.4 (Ar-C), 151.1 (Ar-C), 152.5 (Ar-C), 159.0 (Ar-C), 165.2 (RCO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 606 (27) [M+2-CH₃]⁺, 604 (28) [M-CH₃]⁺, 484 (20) [M+2-Bn-C₂H₅O-H]⁺, 482 (52) [M-Bn-C₂H₅O-H]⁺, 91 (100) [Bn]⁺, 45 (29) [C₂H₅O]⁺.

CHN berechnet für C ₃₃ H ₃₄ NBrO ₆ :	C: 63.87	H: 5.52	N: 2.26;
gemessen:	C: 62.37	H: 5.41	N: 2.24.

4.2.2 [(1*R*,3*S*)-2-Benzyl-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl]-3'-brom-4'-hydroxy-5'-methoxy-2'-naphthoat (**95**)

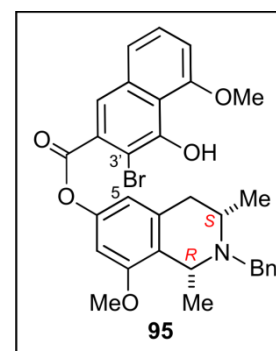
Zu einer Lösung des Esters **132** (120 mg, 193 μ mol) in CH₂Cl₂ (5 mL) gab man TFA (500 μ L). Nach 3 h Rühren bei RT entfernte man die flüchtigen Bestandteile im Vakuum und

reinigte den Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel auf (Petrolether/Ethylacetat 3:1). Man erhielt den entschützten Ester **95** in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 91.1 mg (158 μ mol, 82%).

Schmp.: 121-124 °C (Et₂O).

$[\alpha]_D^{20}$: +28.9 ($c = 0.1$, CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3010$ (w), 2958 (m), 2921 (w), 2861 (w), 1729 (m), 1612 (s), 1455 (s), 1332 (m), 1272 (s), 1151 (s), 1098 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24$ (d, ³J = 6.3 Hz, 3 H, 3-CH₃), 1.26 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, 1-CH₃), 2.69 (dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 10.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.78 (dd, ²J = 14.8 Hz, ³J_{H-H} = 5.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.23-7.30 (m, 1 H, 3-H), 3.74 (d, ²J = 14.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.80 (s, 3 H, 8-OCH₃), 3.90 (d, ²J = 14.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.06 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 4.10 (q, ³J = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.67 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, 7-H), 6.71 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.05 (dd, ³J = 6.2 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.27-7.42 (m, 5 H, Ph-H), 7.51-7.56 (m, 2 H, 7'-H und 8'-H), 8.16 (s, 1 H, 1'-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.2$ (1-CH₃), 20.6 (2-CH₃), 32.0 (4-C), 48.4 (3-C), 50.1 (CH₂Ph), 52.1 (1-C), 56.4 (8-OCH₃), 56.5 (5'-OCH₃), 98.6 (Ar-C), 104.9 (Ar-C), 108.9 (Ar-C), 111.3 (Ar-C), 116.9 (Ar-C), 120.8 (Ar-C), 122.6 (Ar-C), 124.7 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 132.0 (Ar-C), 134.8 (Ar-C), 135.6 (Ar-C), 137.2 (Ar-C), 149.5 (Ar-C), 151.6 (Ar-C), 152.4 (Ar-C), 158.6 (Ar-C), 165.1 (RCO₂R) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 577 (42) [M+2-CH₃]⁺, 575 (38) [M-CH₃]⁺, 91 (100) [Bn]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₃₁H₃₀BrNO₅: 575.1345 [M+H]⁺;

gemessen: 575.1341 [M+H]⁺.

5 Acetogenine Sekundärmetabolite aus Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum*

5.1 Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum*

Als Kulturmedium verwendete man Gamborg-B5-Medium^[137] (s. Tabelle 4), welches durch Zusatz von Saccharose, Casein-Hydrolysat und 1-NAA modifiziert wurde.

Die Rezeptur wurde mit 3.00 g L⁻¹ Gelrite® (Geliermittel) erweitert, um die Wurzeln auf festem Kulturmedium regenerieren zu können. Nach Einstellen des pH-Wertes auf 5.6 und Autoklavieren überführte man das Medium in sterile Petrischalen.

Die Kultivierung erfolgte unter ständigem Schütteln (130 upm) in 300 mL-Erlenmeyerkolben unter Lichtausschluss bei 24 °C. Die Kulturen versorgte man in vierwöchigem Rhythmus mit neuem Medium entsprechend der vorhandenen Biomasse, welche stets zu 2/3 von Flüssigkeit bedeckt sein sollte (im Durchschnitt 80-100 mL Flüssigmedium).

5.2 Extraktion der Wurzelkulturen und Isolierung der Inhaltsstoffe

Das nach Lyophilisation und Zerkleinerung erhaltene Pflanzenmaterial extrahierte man erschöpfend mit CH₂Cl₂/MeOH (1:1). Man filtrierte von Unlöslichem ab, entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und erhielt 2.60 g des Rohextrakts.

Zur Vorfraktionierung entfernte man die Naphthylisochinolin-Alkaloide durch Kationentauscher-Chromatographie aus dem Extraktionsgemisch (Säulenmaterial: Amberlyst® 15 der Fa. Fluka). Hierzu trug man die Hälfte des gelösten Rohextrakts (MeOH) auf die Säule auf, ließ 10 min einwirken und eluierte mit drei Säulenvolumina MeOH die erste Fraktion, welche hauptsächlich Naphthochinone und Naphthaline enthielt. Zur weiteren Fraktionierung engte man bis zur Trockne ein, nahm den Rückstand in H₂O auf und extrahierte nacheinander mit *n*-Hexan und CH₂Cl₂. Die Hexanphase enthielt v.a. die bekannten Naphthochinone Droseron (**124**) und Plumbagin (**117**). Um diese beiden Hauptbestandteile zu entfernen, schüttelte man die Hexanfraktion (HxA) gegen H₂O (pH = 10, NaOH) aus (HxC) und reextrahierte die zuvor mit verd. HCl neutralisierte H₂O-Fraktion mit CH₂Cl₂ (HxB).

Tabelle 4. Modifiziertes Gamborg-B5-Medium (B5C2).

		Gamborg-B5C2 [mg L ⁻¹]
Anorganische Makronährstoffe	KNO ₃	2500
	MgSO ₄ x 7 H ₂ O	250
	NaH ₂ PO ₄ x 2 H ₂ O	195
	CaCl ₂ x 2 H ₂ O	150
	(NH ₄) ₂ SO ₄	134
Anorganische Mikronährstoffe	MnSO ₄ x H ₂ O	10
	ZnSO ₄ x 7 H ₂ O	3
	H ₃ BO ₃	3
	KI	0.75
	CoCl ₂ x 6 H ₂ O	0.25
	CuSO ₄ x 5 H ₂ O	0.25
	Na ₂ MoO ₄ x 2 H ₂ O	0.25
	Na ₂ EDTA	38
Eisenquelle	FeSO ₄ x 7 H ₂ O	25.6
Organische Bestandteile	Saccharose	20000
	Casein-Hydrolysat	1000
	<i>myo</i> -Inositol	100
	ThiaminHCL	10
	Pyridoxol	1
	Nikotinsäure	1
Phytohormon	1-NAA	0.2

Die Alkaloid-Fraktion eluierte man von der Ionentauscher-Säule mit 2 Säulenvolumina gesättigter NaCl-Lösung (enthielt zusätzlich 0.5% TFA) und 3 Säulenvolumina MeOH. Man entfernte destillativ das organische Lösungsmittel und extrahierte die erhaltene H₂O-Phase erschöpfend mit CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen engte man bis zur Trockne ein.

Zur Aufreinigung und Isolierung der einzelnen Sekundärmetabolite verwendete man die präparative HPLC mit der Chromolith-SemiPrep-Säule RP-18e (100 x 10 mm) der Fa. *Merck* und die in Tabelle 5 aufgeführten Lösungsmittelgradienten (Wasser + 0.05% TFA (A) und MeCN + 0.05% TFA (B); Fluss 10 mL min⁻¹).

Tabelle 5. HPLC-Gradienten zur Isolierung der Sekundärmetabolite aus Wurzelkulturen von *T. peltatum*

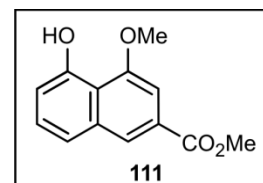
Fraktion	Anteil von B [%] im angegebenen Zeitraum					
	0 min	10 min	16 min	18 min	19 min	25 min
H ₂ O	5	40	100	100	5	5
HxA	30	70	100	100	30	30
HxB	30	65	100	100	30	30
HxC	0	25	100	100	0	0
CH ₂ Cl ₂	10	70	100	100	10	10

Die bereits bekannten Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncophyllin A (**86**), Habropetalin A (**123**) und Dioncopeltin A (**31**) als auch die Naphthochinone Plumbagin (**117**) und Droseron (**124**) identifizierte man durch Co-Elution mit authentischem Material. Die spektroskopischen und physikalischen Eigenschaften waren mit den Daten aus der Literatur im Einklang.

5.3 Dioncochinol A (111)

Hellbrauner Feststoff (MeOH, 6.80 mg).

Schmp.: 81 °C (MeOH).



UV (MeCN): λ_{\max} = 215 (1.62), 243 (2.01), 299 (0.31), 359 (0.38) nm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3410 (br, m), 3019 (m), 2979 (w), 2936 (w), 2873 (m), 1716 (s), 1612 (m), 1585 (m), 1432 (m), 1317 (s), 1223 (s), 1107 (s), 1078 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): δ = 3.85 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.02 (s, 3 H, 4-OCH₃), 6.82 (d, ³J = 5.9 Hz, 6-H), 7.27 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.31 (d, ³J = 6.3 Hz, 8-H), 7.32 (m, 1 H, 7-H), 8.05 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, 1-H) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, MeOH- d_4): δ = 54.4 (CO_2CH_3), 58.6 (4-OCH₃), 105.2 (6-C), 115.2 (3-C), 119.4 (4a-C), 122.9 (8-C), 127.3 (1-C), 130.1 (2-C), 131.2 (7-C), 138.5 (8a-C), 157.4 (5-C), 159.3 (4-C), 169.8 (CO_2CH_3) ppm.

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

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NaO}_4$: 255.0633 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;
gemessen: 255.0665 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Tabelle 6. NMR-Daten von **111** in MeOH- d_4

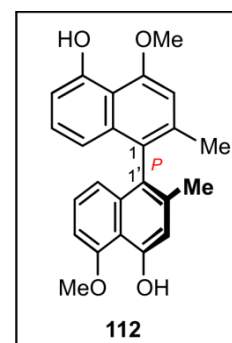
Position	^1H [ppm]	^{13}C [ppm]	COSY (J_{HH} [Hz])	HMBC	NOESY
1	8.05, <i>d</i>	127.3	3 (1.3)	3, 4a, 8, 8a, CO_2CH_3	8
2		130.1			
3	7.27, <i>d</i>	115.2	1 (1.2)	1, 4, 4a, CO_2CH_3	4-OCH ₃
4		159.3			
5		157.4			
6	6.82, <i>d</i>	105.2	7 (5.9)	5, 8, 4a	
7	7.32, <i>m</i>	131.2	6, 8	5, 8a	
8	7.31, <i>d</i>	122.9	7 (6.3)	1, 4a	1
4a		119.4			
8a		138.5			
4-OCH ₃	4.02, <i>s</i>	58.6		4	3
CO_2CH_3	3.85, <i>s</i>	54.4		CO_2CH_3	
CO_2CH_3		169.8			

5.4 Triphyochinol B (112)

Brauner Feststoff (MeOH, 1.22 mg).

Schmp.: 155 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20}$: +27.1 ($c = 0.05$, MeOH).



UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 227$ (1.39), 307 (0.35), 323 (0.24), 335 (0.22) nm.

CD (MeOH): $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 339$ (-5.44), 320 (0.21), 294 (-3.59), 235 (56.57), 219 (-44.56).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3399$ (br, w), 3065 (w), 2973 (m), 2927 (m), 2849 (w), 1683 (m), 1610 (m), 1512 (w), 1428 (m), 1361 (m), 1180 (m), 1124 (w), 1085 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.79$ (s, 3 H, 2'-CH₃), 1.85 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.99 (s, 3 H, 5''-OCH₃), 4.05 (s, 3 H, 4-OCH₃), 6.31 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.45 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 8'-H), 6.58 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.73 (s, 1 H, 3'-H), 6.74 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.86 (s, 1 H, 3-H), 6.93 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, 7-H), 6.97 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 18.6$ (2'-CH₃), 18.8 (2-CH₃), 55.2 (4-OCH₃), 55.3 (5'-OCH₃), 103.1 (6'-C), 106.2 (3-C), 108.7 (6-C), 112.0 (3'-C), 113.4 (4a'-C), 113.6 (4a-C), 116.2 (8-C), 118.8 (8'-C), 125.8 (7'-C), 126.1 (1'-C), 127.1 (7-C), 128.7 (1-C), 134.9 (2-C), 135.7 (8a'-C), 136.0 (8a-C), 136.1 (2'-C), 154.5 (5-C), 154.7 (4'-C), 155.4 (4-C), 156.5 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374 (100) [M]⁺, 359 (12) [M-CH₃]⁺, 187 (23) [M/2]⁺, 172 (9) [M/2-CH₃]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₂₃O₄: 375.1591 [M+H]⁺;
gemessen: 375.1596 [M+H]⁺.

Tabelle 7. NMR-Daten von **112** in MeOH-d₄.

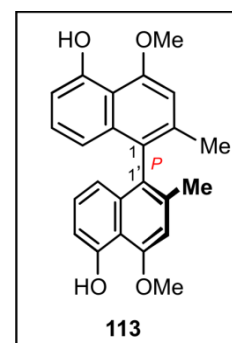
Position	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	COSY (<i>J</i> _{HH} [Hz])	HMBC	NOESY
1		128.7			
2		134.9			
3	6.86, <i>s</i>	106.2		1, 4, 5, 2-CH ₃	4-OCH ₃
4		155.4			
5		154.5			
6	6.58, <i>dd</i>	108.7	7 (7.6), 8 (1.1)	5, 8, 4a	
7	6.93, <i>dd</i>	127.1	6 (7.7), 8 (8.9)	5, 8a	
8	6.31, <i>dd</i>	116.2	6 (1.1), 7 (8.4)	1, 6	2'-CH ₃
4a		113.6			
8a		136.0			
1'		126.1			
2'		136.1			
3'	6.73, <i>s</i>	112.0		1', 4', 4a'	
4'		154.7			
5'		156.5			
6'	6.74, <i>d</i>	103.1	7' (7.8)	5', 7', 8', 4a'	5'-OCH ₃
7'	6.97, <i>dd</i>	125.8	6' (7.8), 8' (8.6)	5', 8a'	
8'	6.45, <i>dd</i>	118.8	6' (0.9), 7' (8.5)	1', 6', 4a'	2-CH ₃
4a'		113.4			
8a'		135.7			
2-CH ₃	1.85, <i>s</i>	18.8		1, 2, 3	8'
2'-CH ₃	1.79, <i>s</i>	18.6		1', 2', 3'	8
4-OCH ₃	4.05, <i>s</i>	55.2		4	3
5'-OCH ₃	3.99, <i>s</i>	55.3		5'	6'

5.5 Triphyochinol C (113)

Weißer kristalliner Feststoff (MeOH, 3.03 mg).

Schmp.: 152 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20}$: +64.4 ($c = 0.05$ MeOH).



UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 227$ (1.29), 307 (0.28), 323 (0.26), 335 (0.24) nm.

CD (MeOH): $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 294$ (-3.59), 234 (56.57), 218 (-44.56).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3404$ (br, w), 2979 (s), 2926 (w), 2874 (w), 1716 (w), 1657 (w), 1607 (s), 1457 (m), 1379 (s), 1361 (s), 1245 (s), 1228 (s), 1118 (s), 1083 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.95$ (s, 3 H, 2- CH_3), 4.15 (s, 3 H, 4- OCH_3), 6.41 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, 8-H), 6.69 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.96 (s, 1 H, 3-H), 7.03 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 20.3$ (2- CH_3), 56.7 (4- OCH_3), 108.0 (3-C), 110.7 (6-C), 115.0 (4a-C), 117.8 (8-C), 128.6 (7-C), 129.9 (1-C), 136.1 (2-C), 137.4 (8a-C), 155.9 (5-C), 156.9 (4-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374 (100) $[\text{M}]^+$, 359 (9) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 187 (21) $[\text{M}/2]^+$, 172 (5) $[\text{M}/2-\text{CH}_3]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_4$: 373.1440 $[\text{M}-\text{H}]^-$;

gemessen: 373.1440 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Tabelle 8. NMR-Daten von **113** in MeOH-d₄.

Position	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	COSY (<i>J</i> _{HH} [Hz])	HMBC	NOESY
1		129.9			
2		136.1			
3	6.96, <i>s</i>	108.0		1, 2, 4, 4a, 2-CH ₃	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
4		156.9			
5		155.9			
6	6.69, <i>dd</i>	110.7	7 (7.6), 8 (1.0)	5, 8, 4a	
7	7.03, <i>dd</i>	128.6	6 (7.6), 8 (8.4)	5, 8a	
8	6.41, <i>dd</i>	117.8	6 (8.5), 7 (1.1)	1, 6, 4a, 8a	2-CH ₃
4a		115.0			
8a		137.4			
2-CH ₃	1.95, <i>s</i>	20.3			8
4-OCH ₃	4.15, <i>s</i>	56.7			3

5.6 Triphyochinol A (114)

Brauner Feststoff (MeOH, 1.77 mg).

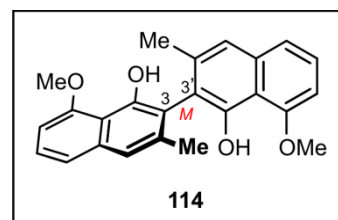
Schmp.: 106 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20}$: -30.4 (*c* = 0.05, MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} = 239 (0.73), 303 (0.09), 319 (0.10), 335 (0.12) nm.

CD (MeOH): λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) = 224 (+39.0), 242 (-25.1), 291 (+2.7), 336 (-8.6).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3363 (br, w), 2977 (w), 2921 (m), 2852 (w), 1737 (m), 1658 (m), 1452 (m), 1357 (w), 1180 (m), 1089 (m) cm⁻¹.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 2.08$ (s, 3 H, 2-CH₃), 4.05 (s, 3 H, 5-OCH₃), 6.75 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.26 (s, 1 H, 1-H), 7.31 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.37 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 20.5$ (2-CH₃), 56.6 (5-OCH₃), 104.5 (6-C), 114.8 (4a-C), 119.8 (1-C), 121.3 (3-C), 122.1 (8-C), 126.6 (7-C), 137.6 (8a-C), 138.9 (2-C), 151.9 (4-C), 157.8 (5-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374 (100) [M]⁺, 187 (14) [M/2]⁺, 172 (6) [M/2-CH₃]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₂₂NaO₄: 397.1410 [M+Na]⁺;
gemessen: 397.1410 [M+Na]⁺.

Tabelle 9. NMR-Daten von **114** in MeOH- d_4 .

Position	^1H [ppm]	^{13}C [ppm]	COSY (J_{HH} [Hz])	HMBC	NOESY
1	7.26, <i>s</i>	119.8		2, 2-CH ₃ , 3, 5	8, 2-CH ₃
2		138.9			
3		121.3			
4		151.9			
5		157.8			
6	6.75, <i>d</i>	104.5	7 (7.6)	5, 8, 4a	5-OCH ₃
7	7.31, <i>dd</i>	126.6	6 (7.6), 8 (8.4)	5, 8a	
8	7.37, <i>d</i>	122.1	7 (8.4)	1, 6, 4a	1
4a		114.8			
8a		137.6			
2-CH ₃	2.08, <i>s</i>	20.5		1, 2, 3	1
5-OCH ₃	4.05, <i>s</i>	56.6		5	6

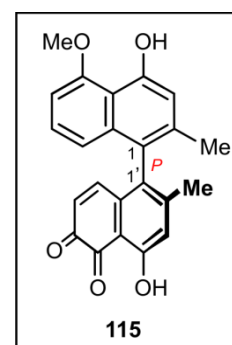
Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, MS, IR) stimmten mit denen der Literatur^[123] überein.

5.7 Triphyochinon A (115)

Hellbrauner Feststoff (MeOH, 1.40 mg).

Schmp.: 163 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20}$: -324.5 ($c = 0.02$, MeOH).



UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 227$ (0.89), 307 (0.15), 319 (0.13), 331 (0.10), 443 (0.08) nm.

CD (MeOH): $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 244$ (13.22), 217 (-10.04).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3401$ (br, w), 2975 (m), 2925 (m), 2854 (w), 1718 (w), 1671 (w), 1631 (w), 1430 (m), 1386 (m), 1353 (m), 1267 (m), 1178 (m), 1082 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.86$ (s, 3 H, 2'-CH₃), 2.06 (s, 3 H, 2-CH₃), 4.10 (s, 3 H, 5-OCH₃), 6.16 (d, $^3J = 10.3$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.73 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H), 6.80 (d, $^3J = 10.4$ Hz, 1 H, 8'-H), 6.84 (s, 1 H, 3-H), 6.93 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.12 (s, 1 H, 3'-H), 7.26 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 20.5$ (2-CH₃), 21.1 (2'-CH₃), 56.9 (5-OCH₃), 105.1 (6-C), 113.4 (3-C), 114.9 (4a-C), 115.1 (4a'-C), 119.6 (8-C), 123.2 (3'-C), 123.7 (1-C), 127.9 (1'-C), 128.3 (7-C), 128.4 (7'-C), 134.8 (8a'-C), 135.8 (2'-C), 137.1 (8a-C), 138.2 (2-C), 143.9 (8'-C), 153.4 (4'-C), 156.1 (4-C), 158.2 (5-C), 182.1 (6'-C), 183.2 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374 (100) [M]⁺, 359 (53) [M-CH₃]⁺, 190 (5) [M-Naphthalin]⁺, 188 (5) [M-Naphthochinon]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₃H₁₈NaO₅: 397.1046 [M+Na]⁺;
gemessen: 397.1047 [M+Na]⁺.

Tabelle 10. NMR-Daten von **115** in MeOH-d₄.

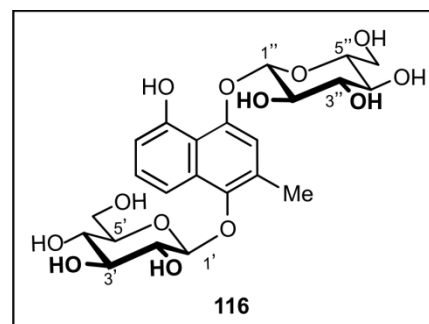
Position	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	COSY (J_{HH} [Hz])	HMBC	NOESY
1		123.7			
2		138.2			
3	6.84, <i>s</i>	113.4		1, 2, 4, 4a	2-CH ₃
4		156.1			
5		158.2			
6	6.93, <i>d</i>	105.1	7 (7.5)	5, 8, 4a	5-OCH ₃
7	7.26, <i>dd</i>	128.3	6 (7.5), 8 (8.3)	5, 8a	
8	6.73, <i>d</i>	119.6	7 (8.4)	1, 6, 4a	2'-CH ₃
4a		114.9			
8a		137.1			
1'		135.8			
2'		127.9			
3'	7.12, <i>s</i>	123.2		1', 4a'	2'-CH ₃
4'		153.4			
5'		183.2			
6'		182.1			
7'	6.16, <i>d</i>	128.4	8' (10.3)	6'	
8'	6.80, <i>d</i>	143.9	7' (10.4)	1', 2', 5', 4a'	2-CH ₃
4a'		115.1			
8a'		134.8			
2-CH ₃	2.06, <i>s</i>	20.5		1, 2, 3	3, 8'
2'-CH ₃	1.86, <i>s</i>	21.1		1', 3'	8
5-OCH ₃	4.10, <i>s</i>	56.9		5	6

5.8 Dioncochinosid A (116)

Hellbrauner Feststoff (MeOH, 13.2 mg).

Schmp.: 164 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20}$: -230.1 ($c = 0.2$, MeOH).



UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 227$ (1.01), 303 (0.18), 319 (0.14), 331 (0.11) nm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3332$ (br, m), 2968 (w), 2921 (m), 1617 (m), 1508 (w), 1428 (w), 1365 (m), 1236 (m), 1070 (s), 1039 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O): $\delta = 2.42$ (s, 3 H, 2- CH_3), 3.15-3.19 (m, 1 H, 5'-H), 3.63-3.66 (m, 2 H, 6'- CH_2), 3.49-3.52 (m, 1 H, 4'-H), 3.49-3.52 (m, 1 H, 4''-H), 3.51-3.54 (m, 1 H, 3'-H), 3.58-3.61 (m, 1 H, 3''-H), 3.61-3.64 (m, 1 H, 5''-H), 3.69-3.71 (m, 1 H, 2''-H), 3.73-3.79 (m, 1 H, 2'-H), 3.74 (dd, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, 6'' α -H), 3.92 (dd, $^2J = 12.6$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 1 H, 6'' β -H), 4.84 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.24 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 1''-H), 6.88 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.12 (s, 1 H, 3-H), 7.41 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 7-H), 7.82 (d, $^3J = 8.40$ Hz, 1 H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, D_2O): $\delta = 19.1$ (2- CH_3), 62.7 (6'-C), 63.0 (6''-C), 71.7 (4'-C), 71.8 (4''-C), 75.5 (2''-C), 76.4 (2'-C), 78.3 (3''-C), 78.3 (3'-C), 78.5 (5'-C), 79.0 (5''-C), 104.8 (1''-C), 106.4 (1'-C), 113.2 (6-C), 116.8 (8-C), 117.1 (4a-C), 130.4 (7-C), 131.2 (2-C), 131.3 (3-C), 133.3 (8a-C), 147.2 (1-C), 152.5 (4-C), 154.8 (5-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 514 (100) $[\text{M}]^+$, 352 (68) $[\text{M-Gluc}]^+$, 190 (29) $[\text{M-2Gluc}]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NaO}_{13}$: 537.1579 $[\text{M+Na}]^+$;
gemessen: 537.1579 $[\text{M+Na}]^+$.

Das Glucosid **116** wurde durch Zugabe von halbkonzentrierter HCl deglucosidiert. Die Abtrennung des Aglycons Plumbagin (**117**) erfolgte durch Extraktion mit Ethylacetat. Das Vorhandensein von **117** bestätigte man durch Co-Elution per HPLC. Die Identifizierung der D-Glucose erfolgte durch Co-Chromatographie (DC-Laufmittel CHCl₃/MeOH/H₂O 9:6:1) und Drehwertbestimmung ($[\alpha]_D^{20}$: +49.0 [c = 0.05, H₂O]; authentisches Material: +52.2 [c = 0.05, H₂O]).

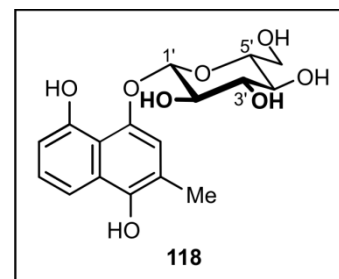
Tabelle 11. NMR-Daten von **116** in D₂O.

Position	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	COSY (J_{HH} [Hz])	HMBC	NOESY
1		147.2			
2		131.2			
3	7.12, <i>s</i>	131.3		1, 2, 4a	1''
4		152.5			
5		154.8			
6	6.88, <i>d</i>	113.2	7 (7.6)	5, 8, 4a	
7	7.41, <i>dd</i>	130.4	6 (7.8), 8 (8.3)	5, 6, 8a	
8	7.82, <i>d</i>	116.8	7 (8.4)	1, 6, 4a, 8a	1'
4a		117.1			
8a		133.3			
1'	4.84, <i>d</i>	106.4	2' (7.9)	3'	8
2'	3.73-3.79, <i>m</i>	76.4	1', 3'	1', 3'	
3'	3.51-3.54, <i>m</i>	78.3	2'	4'	
4'	3.49-3.52, <i>m</i>	71.7	5'	3'	
5'	3.15-3.19, <i>m</i>	78.5	4', 6'		
6'	3.63-3.66, <i>m</i>	62.7	6'	4', 5'	
1''	5.24, <i>d</i>	104.8	2' (7.9)	2'', 3''	3
2''	3.69-3.71, <i>m</i>	75.5	1'', 3''	1'', 3''	
3''	3.58-3.61, <i>m</i>	78.3	2'', 4''	2'', 4''	
4''	3.49-3.52, <i>m</i>	71.8	3'', 6''	3'', 6''	
5''	3.61-3.64, <i>m</i>	79.0			
6''	α 3.74, <i>dd</i> β 3.92, <i>dd</i>	63.0	4'' (2.4), β (12.4) 4'' (2.3), α (12.6)	4''	
2-CH ₃	2.42, <i>s</i>	19.1	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	3

5.9 Plumbasid A (118)

Gelbbrauner Feststoff (MeOH, 5.67 mg).

Schmp.: 155 °C (MeOH)
[Lit.^[146] 160 °C (MeOH)].



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3412 (br, m), 2958 (m), 2936 (w), 1625 (m), 1512 (w), 1462 (m), 1365 (m), 1239 (m), 1076 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH-d_4): δ = 2.34 (s, 3 H, 2- CH_3), 3.41 (m, 1 H, 4'-H), 3.47 (m, 2 H, 3'-H und 5'-H), 3.52 (m, 1 H, 2'-H), 3.74 (dd, 2J = 12.4 Hz, 3J = 6.0 Hz, 1 H, 6'-H), 3.94 (dd, 2J = 12.1 Hz, 3J = 2.3 Hz, 1 H, 6'-H), 4.99 (d, 3J = 7.7 Hz, 1 H, 1'-H), 6.73 (d, 3J = 7.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.19 (s, 1 H, 3-H), 7.24 (dd, 3J = 7.6 Hz, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 6.62 (d, 3J = 8.5 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH-d_4): δ = 16.6 (2- CH_3), 62.6 (6'-C), 71.5 (4'-C), 75.2 (2'-C), 78.2 (3'-C), 78.8 (5'-C), 105.3 (1'-C), 110.9 (6-C), 114.1 (8-C), 116.0 (3-C), 116.4 (4a-C), 119.8 (2-C), 127.3 (7-C), 129.8 (8a-C), 146.7 (1-C), 148.9 (4-C), 154.8 (5-C) ppm.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_8$: 375.1050 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;
gemessen: 375.1050 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Plumbasid A (**118**) überführte man durch die Zugabe von halbkonzentrierter HCl in dessen Aglycon Plumbagin (**117**) und D-Glucose, deren Vorhandensein durch Co-Elution bzw. Co-Chromatographie bestätigt wurde.

Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, ESI) stimmten mit denen aus der Literatur^[148] überein.

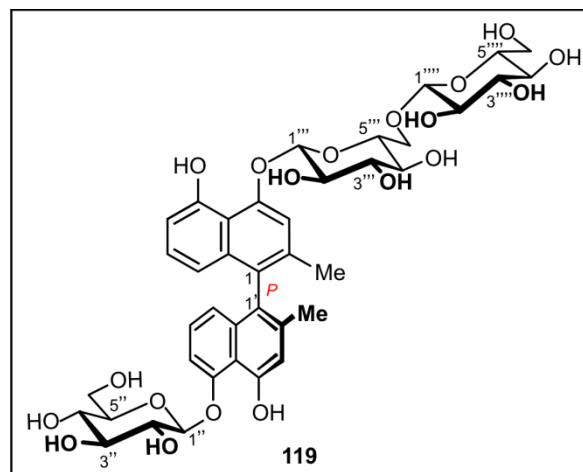
5.10 Triphyochinosid A (119)

Hellbrauner Feststoff (MeOH, 10.5 mg).

Schmp.: 215 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20}$: -206.7 ($c = 0.2$, MeOH).

CD (MeOH): λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) = 236 (60.81), 221 (-41.2).



UV (MeOH): λ_{\max} = 227 (0.85), 307 (0.16), 335 (0.11) nm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3370 (br, m), 2973 (m), 2934 (w), 1674 (m), 1427 (m), 1357 (m), 1178 (m), 1139 (w), 1056 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O): δ = 1.92 (s, 3 H, 2'- CH_3), 1.94 (s, 3 H, 2- CH_3), 3.25 (m, 1 H, 2''''-H), 3.29 (m, 1 H, 4''''-H), 3.33 (m, 1 H, 3''''-H), 3.46 (m, 1 H, 4''-H), 3.50 (m, 1 H, 4'''-H), 3.51 (m, 1 H, 3''-H), 3.52 (m, 1 H, 5''-H), 3.52 (m, 1 H, 5''''-H), 3.56 (m, 1 H, 3'''-H), 3.61 (m, 1 H, 2''-H), 3.63 (m, 1 H, 2'''-H), 3.63 (m, 1 H, 6''''), 3.75 (m, 1 H, 6''-H), 3.85 (m, 1 H, 6'''-H), 3.86 (m, 1 H, 5'''-H), 3.91 (m, 1 H, 6'''-H), 3.94 (m, 1 H, 6''-H), 4.23 (m, 1 H, 6''''-H), 4.39 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, 1''''-H), 5.13 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, 1''-H), 5.24 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 1'''-H), 6.45 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, 8-H), 6.62 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, 8'-H), 6.72 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, 6-H), 6.88 (s, 1 H, 3'-H), 7.03 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, 7-H), 7.05 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.25 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.40 (s, 1 H, 3-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, D_2O): δ = 20.2 (2'- CH_3), 20.5 (2- CH_3), 62.5 (6''-C), 62.8 (6''''-C), 70.5 (6'''-C), 71.3 (4''-C), 71.5 (4''''-C), 75.1 (2''-C), 75.1 (2'''-C), 75.2 (2''''-C), 77.7 (5''''-C), 78.0 (4''''-C), 78.1 (3''''-C), 78.1 (3'''-C), 78.1 (5''''-C), 78.2 (3''-C), 78.8 (5''-C), 104.3 (1''''-C), 104.5 (1''-C), 105.2 (1''''-C), 110.9 (6-C), 113.1 (6'-C), 114.2 (3'-C), 114.3 (3-C), 115.6 (4a-C), 115.9 (4a'-C), 118.0 (8-C), 122.1 (8'-C), 127.2 (7'-C), 127.6 (1'-C), 128.5 (7-C), 132.0 (1-C), 136.6 (2-C), 137.1 (8a'-C), 137.5 (8a-C), 137.6 (2'-C), 153.3 (5-C), 154.3 (4'-C), 155.1 (4-C), 156.1 (5'-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 832 (100) $[M]^+$, 670 (56) $[M-Gluc]^+$, 508 (37) $[M-2Gluc]^+$, 346 (25) $[M-3Gluc]^+$.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{40}H_{48}NaO_{19}$: 855.2682 $[M+Na]^+$;
gemessen: 855.2699 $[M+Na]^+$.

Die Identifikation der Glucose erfolgte durch Abspaltung mit halbkonzentrierter HCl und Co-Chromatographie. Das Aglycon zersetzte sich dabei sofort.

Tabelle 12. NMR-Daten von **119** (Binaphthalin) in D_2O .

Position	1H [ppm]	^{13}C [ppm]	COSY (J_{HH} [Hz])	HMBC	ROESY
1		132.0			
2		136.6			
3	7.40, <i>s</i>	114.3		1, 2, 4, 2-CH ₃	2-CH ₃ , 1''''
4		155.1			
5		153.3			
6	6.72, <i>d</i>	110.9	7 (7.7)	5, 8, 4a	
7	7.03, <i>dd</i>	128.5	6 (7.7), 8 (8.3)	5, 8a	
8	6.45, <i>d</i>	118.0	7 (8.5)	1, 6, 4a	
4a		115.6			
8a		137.5			
1'		127.6			
2'		137.6			
3'	6.88, <i>s</i>	114.2		1', 4', 4a', 2'-CH ₃	2'-CH ₃
4'		154.3			
5'		156.1			
6'	7.25, <i>d</i>	113.1	7' (7.8)	5', 8', 4a'	1''
7'	7.05, <i>dd</i>	127.2	6' (7.8), 8' (8.5)	5', 8a'	
8'	6.62, <i>d</i>	122.1	7' (8.8)	1', 6', 4a'	
4a'		115.9			
8a'		137.1			
2-CH ₃	1.94, <i>s</i>	20.5		1, 2	3, 8'
2'-CH ₃	1.92, <i>s</i>	20.2		1', 2'	3', 8

Tabelle 13. NMR-Daten von **119** (Glucose-Reste) in D₂O.

Position	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	COSY (J_{HH} [Hz])	HMBC	ROESY
1''	5.13, <i>d</i>	104.5	2'' (7.9)	2''	6'
2''	3.61, <i>m</i>	75.1	1'', 3''	1'', 3''	
3''	3.51, <i>m</i>	78.2	2'', 4''	2'', 4''	
4''	3.46, <i>m</i>	71.3	3'', 5''	3''	
5''	3.52, <i>m</i>	78.8	4'', α -6''		
6''	α 3.75, <i>m</i>	62.5	5, β -6''	5''	
	β 3.94, <i>m</i>		α -6''	5''	
1'''	5.24, <i>d</i>	104.3	2''' (7.8)	2'''	3
2'''	3.63, <i>m</i>	75.1	1''', 3'''	1''', 3'''	
3'''	3.56, <i>m</i>	78.1	2'''	2''', 4'''	
4'''	3.50, <i>m</i>	71.5	5'''	3'''	
5'''	3.86, <i>m</i>	77.7	4''', α -6''', β -6'''		
6'''	α 3.91, <i>m</i>	70.5	5''', β -6'''	5'''	1''''
	β 4.23, <i>m</i>		5''', α -6'''	5'''	1''''
1''''	4.39, <i>d</i>	105.2	2'''' (7.6)	2''''	
2''''	3.25, <i>m</i>	75.2	1'''', 3''''	1'''', 3''''	
3''''	3.33, <i>m</i>	78.1	2''''	2'''', 4''''	
4''''	3.29, <i>m</i>	78.0	5''''	5''''	
5''''	3.52, <i>m</i>	78.1	4'''', 6''''	4'''', 6''''	
6''''	α 3.63, <i>m</i>	62.8	5''', β -6''''	5''''	
	β 3.85, <i>m</i>		5''', α -6''''	5''''	

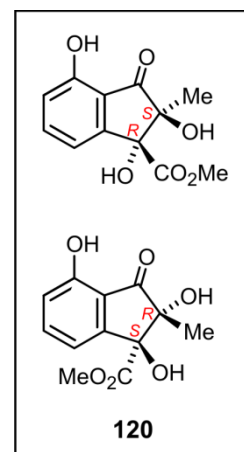
5.11 Dioncoindanon A (120)

Beigefarbener kristalliner Feststoff (MeOH, 2.82 mg).

Schmp.: 103 °C (MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} = 223 (1.00), 259 (0.35), 311 (0.15) nm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3388 (br, w), 2968 (w), 2926 (m), 2851 (w), 1726 (s), 1600 (s), 1467 (m), 1367 (m), 1269 (s), 1197 (s) cm^{-1} .



¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄): δ = 1.32 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.61 (s, 3 H, CO₂CH₃), 7.09 (d, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.25 (d, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.39 (dd, ³J = 7.6 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1 H, 6-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOH-d₄): δ = 22.3 (2-CH₃), 53.2 (CO₂CH₃), 84.4 (1-C), 85.6 (2-C), 113.5 (5-C), 123.1 (7-C), 132.5 (6-C), 135.9 (7a-C), 137.4 (3a-C), 156.6 (4-C), 173.6 (CO₂CH₃), 205.3 (3-C) ppm.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.19 (s, 3 H, 2-CH₃), 3.49 (s, 3 H, CO₂CH₃), 5.72 (s, 1 H, 1-OH), 5.89 (s, 1 H, 2-OH), 7.09 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1 H, 7-H), 7.13 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.35 (dd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 9.97 (s, 1 H, 4-OH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.6 (2-CH₃), 52.0 (CO₂CH₃), 82.5 (1-C), 83.4 (2-C), 113.4 (5-C), 122.1 (7-C), 131.1 (6-C), 135.8 (7a-C), 135.9 (3a-C), 155.1 (4-C), 172.0 (CO₂CH₃), 203.9 (3-C) ppm.

MS (ESI positiv): m/z = 251.2 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₂O₆: 251.0561 [M-H]⁻;
gemessen: 251.0561 [M-H]⁻.

Tabelle 14. NMR-Daten von **120** in DMSO-d₆.

Position	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	COSY (<i>J</i> _{HH} [Hz])	HMBC	NOESY
1		82.5			
2		83.4			
3		203.9			
4		155.1			
5	7.13, <i>dd</i>	113.4	6 (8.0), 7 (0.7)	3, 4, 6, 7, 3a	
6	7.35, <i>dd</i>	131.1	5 (8.5), 7 (7.7)	4, 5, 7a	
7	7.09, <i>dd</i>	122.1	5 (0.9), 6 (7.5)	1, 4, 5, 3a	1-OH
3a		135.9			
7a		135.8			
2-CH ₃	1.19, <i>s</i>	21.6		1, 2, 3	1-OH, 2-OH
1-OH	5.72, <i>s</i>			1, 2, <u>CO₂CH₃</u>	2-CH ₃
2-OH	5.89, <i>s</i>			1, 2	2-CH ₃
4-OH	9.97, <i>s</i>			4, 3a	5
<u>CO₂CH₃</u>	3.49, <i>s</i>	52.0		<u>CO₂CH₃</u>	
<u>CO₂CH₃</u>		173.6			

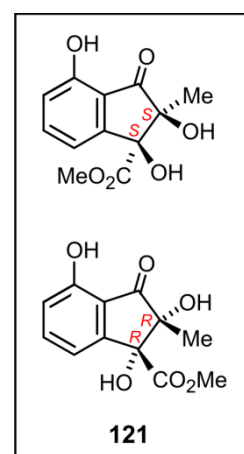
5.12 Dioncoindanon B (121)

Beigefarbener kristalliner Feststoff (MeOH, 2.37 mg).

Schmp.: 127 °C (MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} = 223 (1.21), 259 (0.70), 311 (0.30) nm.

IR (ATR): ν = 3309 (br, w), 2979 (m), 2921 (m), 2849 (m), 1730 (s), 1602 (m), 1456 (m), 1301 (s), 1202 (s), 1083 (m) cm⁻¹.



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.26$ (s, 3 H, 2-CH₃), 3.74 (s, 3 H, CO₂CH₃), 7.11 (dd, $^3J = 8.2$, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 7-H), 7.24 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, 5-H), 7.40 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, 6-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 20.8$ (2-CH₃), 52.3 (CO₂CH₃), 80.7 (1-C), 81.1 (2-C), 115.6 (5-C), 123.1 (7-C), 132.8 (6-C), 136.5 (7a-C), 138.3 (3a-C), 156.7 (4-C), 173.8 (CO₂CH₃), 205.8 (3-C) ppm.

MS (ESI positiv): $m/z = 251.2$ [M+H]⁺.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₂O₆: 251.0561 [M-H]⁻;
gemessen: 251.0561 [M-H]⁻.

Tabelle 15. NMR-Daten von **121** in MeOH- d_4 .

Position	^1H [ppm]	^{13}C [ppm]	COSY (J_{HH} [Hz])	HMBC	NOESY
1		80.7			
2		81.1			
3		205.8			
4		156.7			
5	7.24, <i>dd</i>	115.6	6 (7.6), 7 (0.9)	3, 4, 6, 7, 3a	
6	7.40, <i>dd</i>	132.8	5 (7.6), 7 (8.3)	4, 5, 7, 7a	
7	7.11, <i>dd</i>	123.1	5 (0.9), 6 (8.2)	1, 4, 5, 3a	
3a		138.3			
7a		136.5			
2-CH ₃	1.26, <i>s</i>	20.8		1, 2, 3	CO ₂ CH ₃
CO ₂ CH ₃	3.74, <i>s</i>	52.3		CO ₂ CH ₃	2-CH ₃
CO ₂ CH ₃		173.8			

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- [1] G. G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, W. Ternes; *Naturstoffchemie*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 3. Auflage, **2008**.
- [2] W. Eckart; *Geschichte der Medizin*, Thieme Verlag, Stuttgart, 12. Aufl., **1998**.
- [3] G. Sertürner; Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure) nebst einer chemischen Untersuchung des Opiums mit vorzüglicher Hinsicht auf einen darin neu entdeckten Stoff und die dahin gehörigen Bemerkungen; *J. Pharm. Aerzte Apotheker Chem. (Trommsdorffs J. Pharmaz.)* **1806**, 14/I, 47-93.
- [4] <http://www.1902encyclopedia.com/P/PAR/paracelsus2.jpg>.
- [5] http://geboren.am/person/Friedrich_Sertuerner.
- [6] J. M. Gulland, R. Robinson; The Morphine Group. Part I. A Discussion of the Constitutional Problem; *J. Chem. Soc.* **1923**, 123, 980-998.
- [7] M. J. S. Dewar; Structure of Colchicine; *Nature* **1945**, 155, 141-142.
- [8] G. F. Smith; *Strychnos* Alkaloids; *The Alkaloids* (Hrsg. R. H. F. Manske), Bd. 8, Academic Press, New York, **1965**, 591-671.
- [9] T. S. Kaufman, E. A. Ruveda; The Quest for Quinine: Those Who Won the Battles and Those Who Won the War; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 876-907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 854-885.
- [10] R. B. Woodward, W. E. Doering; The Total Synthesis of Quinine; *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849.
- [11] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker; The Total Synthesis of Strychnine; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749-4751.
- [12] J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, A. Eschenmoser; Synthese des Colchicins; *Angew. Chem.* **1959**, 71, 637-639.
- [13] M. Gates, G. Tschudi; The Synthesis of Morphine; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1109-1110.
- [14] P. Nuhn, L. Wessjohann; *Naturstoffchemie*, S. Hirzel Verlag Stuttgart, 4. Auflage, **2006**.
- [15] H. Meimberg, P. Dittrich, G. Bringmann, J. Schlauer, G. Heubl; Molecular Phylogeny of Caryophyllidae s.l. Based on MatK Sequences with Special Emphasis on Carnivorous Taxa; *Plant Biol.* **2000**, 2, 218-228.
- [16] G. Bringmann, F. Pokorny; The Naphthylisoquinoline Alkaloids; *The Alkaloids* (Hrsg. G. A. Cordell), 46, Academic Press, New York, **1995**, 127-271.

- [17] G. Bringmann, C. Günther, W. Saeb, J. Mies, A. Wickramasinghe, V. Mudogo, R. Bruhn; Ancistrolikokines A-C: New 5,8' Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus likoko*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1333-1337.
- [18] G. Bringmann, K. Messer, R. Brun, V. Mudogo; Ancistrocongolines A-D, New Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus congolensis*; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1096-1101.
- [19] N. H. Anh, A. Porzel, H. Ripperger, G. Bringmann, M. Schäffer, R. God, T. V. Sung, G. Adam; Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus cochinchinensis*; *Phytochemistry* **1997**, *45*, 1287-1291.
- [20] G. Bringmann, F. Teltschik, M. Michel, S. Busemann, M. Rückert, R. Haller, S. Bär, S. A. Robertson, R. Kaminsky; Ancistrobertsonines B, C, and D as well as 1,2-Didehydroancistrobertsonine D from *Ancistrocladus robertsoniorum*; *Phytochemistry* **1999**, *52*, 321-332.
- [21] G. Bringmann; Isoquinolines and Naphthalenes from β -Polyketones: Model Reactions for an Extraordinary Alkaloid Biosynthesis; *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 205; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 200-201.
- [22] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Rückert, J. Schlauer; A New Biosynthetic Pathway to Alkaloids in Plants: Acetogenic Isoquinolines; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1523-1525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1464-1466.
- [23] G. Bringmann, J. Mutanyatta-Comar, M. Greb, S. Rüdener, T. F. Noll, A. Irmer; Biosynthesis of Naphthylisoquinoline Alkaloids: Synthesis and Incorporation of an Advanced $^{13}\text{C}_2$ -Labeled Isoquinoline Precursor; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1755-1761.
- [24] G. François, G. Bringmann, J. D. Phillipson, L. Aké Assi, C. Dochez, M. Rübenacker, C. Schneider, M. Wery, D. C. Warhust, G. C. Kirby; Activity of Extracts and Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*, *Ancistrocladus abbreviatus*, and *A. barteri* against *Plasmodium falciparum* *in vitro*; *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1461-1464.
- [25] G. Bringmann, V. Hoerr, U. Holzgrabe, A. Stich; Antitrypanosomal Naphthylisoquinoline Alkaloids and Related Compounds; *Pharmazie* **2003**, *58*, 343-346.
- [26] 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.

- [27] G. François, W. Timperman, L. Eling, L. Aké Assi, G. Holenz, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline Alkaloids against Malaria: Evaluation of the Curative Potential of Dioncophylline C and Dioncopeltine A against *Plasmodium berghei in vivo*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2533-2539.
- [28] G. Bringmann, M. Rübenacker, E. Ammermann, G. Lorenz, L. Aké Assi; Dioncophyllines A and B as Fungicides; Europäisches Patent EP 0515 856 A1, Offenlegung 02.12.1992.
- [29] G. François, M. van Looveren, G. Timperman, B. Chimanuka, L. Aké Assi, J. Holenz, G. Bringmann; Larvicidal Activity of the Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline A against the Malaria Vector *Anopheles stephensi*; *J. Ethnopharmacol.* **1996**, *54*, 125-130.
- [30] G. Bringmann, J. Holenz, L. Aké Assi, C. Zhao, K. Hostettmann; Molluscicidal Activity of Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum* and *Ancistrocladus* Species; *Planta Med.* **1996**, *62*, 556-557.
- [31] C. Grimm, P. Proksch, S. Gramatzki, C. Schneider, G. Bringmann; Deleterious effects of Naphthylisoquinoline Alkaloids on Survival and Growth of *Spodoptera littoralis*; *Planta Med.* **1992**, *58* (Suppl. 1), 630.
- [32] G. Bringmann, S. Gramatzki, C. Grimm, P. Proksch; Feeding Deterrence and Growth Retarding Activity of the Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline A against *Spodoptera littoralis*; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3821-3825.
- [33] G. Bringmann, J. Holenz, B. Wiesen, B. W. Nugroho, P. Proksch; Dioncophylline A as a Growth-Retarding Agent against the Herbivorous Insect *Spodoptera littoralis*: Structure-Activity Relationships; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 342-347.
- [34] 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.
- [35] G. Bringmann, R. Zagst, M. Schäffer, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd; The Absolute Configuration of Michellamine B, a Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloid with anti-HIV Activity; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1242-1243; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1190-1191.

- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] M. Xu, T. Bruhn, B. Hertlein, R. Brun, A. Stich, J. Wu, G. Bringmann; Shuangancistrotoectorines A-E, Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids with Three Chiral Biaryl Axes from the Chinese Plant *Ancistrocladus tectorius*; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4206-4216.
- [40] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder; Asymmetric Synthesis of Biaryls by the 'Lactone Method'; *Asymm. Synth.* **2008**, 260-264.
- [41] G. Bringmann, J. R. Jansen, H.-P. Rink; Regioselective and Atropoisomeric-Selective Aryl Coupling to Give Naphthylisoquinoline Alkaloids: The First Total Synthesis of (-)-Ancistrocladine; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 917-919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 913-915.
- [42] G. Bringmann, J. R. Jansen; Chiral Economy with Respect to Rotational Isomerism: Rational Synthesis of Hamatine and (Optionally) Ancistrocladine from Joint Helical Precursors; *Heterocycles* **1989**, *28*, 137-142.
- [43] G. Bringmann, J. R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker, K. Peters, H. G. von Schnering; First Total Synthesis of (-)-Dioncophylline A ("Triphyphylline") and of Selected Stereoisomers: Complete (Revised) Stereostructure; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 643-646.
- [44] G. Bringmann, W. Saeb, M. Rübenacker; Directed Joint Total Synthesis of the Three Naphthylisoquinoline Alkaloids Dioncolactone A, Dioncopeltine A, and 5'-O-Demethyldioncophylline A; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 423-432.

- [45] G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz; First Atropo-Divergent Total Synthesis of the Antimalarial Korupensamines A and B by the "Lactone Method"; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069-2077.
- [46] G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke, M. R. Boyd, R. J. Gulakowski, G. François; Antiprotozoal Activity of Naphthylisoquinoline Alkaloids. 10. HIV-Inhibitory Natural Products. 44. First Synthesis of the Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline C, and its Unnatural Anti-HIV Dimer, Jozimine C; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 497-512.
- [47] G. Bringmann, K. Messer, K. Wolf, J. Mühlbacher, M. Grüne, R. Brun, A. M. Louis; Dioncophylline E from *Dioncophyllum tholonii*, the First 7,3'-Coupled Dioncophyllaceous Naphthylisoquinoline Alkaloid; *Phytochemistry* **2002**, *60*, 389-397.
- [48] G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Stärk, J. W. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, M. Reichert, K. Maksimenka, S. B. Christensen; Ancistrotanzanine A, the First 5,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid, and Two Further, 5,8'-Linked Related Compounds from the Newly Described Species *Ancistrocladus tanzaniensis*; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1159-1165.
- [49] G. Bringmann, G. Zhang, T. Büttner, G. Bauckmann, T. Kupfer, R. Brun, V. Mudogo; Jozimine A₂, the First Dimeric Dioncophyllaceae-Type Naphthylisoquinoline Alkaloid, with Three Chiral Axes and High Antiplasmodial Activity; Manuskript eingereicht (*Chem. Eur. J.*).
- [50] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori; Synthesis of 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an Atropisomeric Chiral Bis(triaryl)phosphine, and its Use in the Rhodium(I)-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino)acrylic Acids; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- [51] J. G. Strong; BINAP - the People's Ligand for Chiral Chemistry; *PharmaChem* **2003**, *2*, 20-22.
- [52] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler; Biaryls in Nature: A Multi-Faceted Class of Stereochemically, Biosynthetically, and Pharmacologically Intriguing Secondary Metabolites; *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.* **2001**, *82*, 1-293.
- [53] O. Baudoin, F. Gueritte; Natural Bridged Biaryls with Axial Chirality and Antimitotic Properties; *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2003**, *29*, 355-417.

- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] G. Bringmann, M. Breuning, A. J. Price Mortimer, M. J. Gresser, P. A. Keller, J. Garner; Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518-5563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.
- [57] J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire; Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.
- [58] O. Baudoin; The Asymmetric Suzuki Coupling Route to Axially Chiral Biaryls; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223-4229.
- [59] B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z. P. Liu; Asymmetric Synthesis of Biaryls via Intramolecular Coupling of Cyano Cuprate Intermediates; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962-1964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1842-1843.
- [60] A. I. Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meiere; Chiral Oxazoline Route to Enantiomerically Pure Biphenyls: Magnesium and Copper Mediated Asymmetric Hetero- and Homo-Coupling Reactions; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459-4473.
- [61] A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson; A Highly Stereoselective Synthesis of Axially Chiral Biaryls. Application to the Synthesis of a Potential Chiral Catalyst; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853-856.
- [62] P. Lloyd-Williams, E. Giralt; Atropisomerism, Biphenyls and the Suzuki Coupling: Peptide Antibiotics; *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145-157.
- [63] T. J. Hayashi; Catalytic Asymmetric Cross-Coupling; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 41-45.
- [64] 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.
- [65] 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.

- [66] 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.
- [67] G. Bringmann, D. Menche; Stereoselective Total Synthesis of Axially Chiral Natural Products via Biaryl Lactones; *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 615-624.
- [68] 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.
- [69] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder; Asymmetric Synthesis of Biaryls by the 'Lactone Method'; *Asymmetric Synthesis – The Essentials* (Eds. M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 246-250.
- [70] G. Bringmann, T. Hartung; First Atropo-Enantioselective Ring Opening of Achiral Biaryls Containing Lactone Bridges with Chiral Hydride-Transfer Reagents Derived from Borane; *Angew. Chem.* **1992**, 104, 782-784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 761-762.
- [71] G. Bringmann, M. Breuning; Atropo-Enantioselective Reduction of Configurationally Unstable Biaryl Lactones with BINAL-H; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 385-390.
- [72] G. Bringmann, M. Breuning, P. Henschel, J. Hinrichs; Asymmetric Synthesis of (*M*)-2-Hydroxymethyl-1-(2-hydroxy-4,6-dimethylphenyl)naphthalene via a Configurationally Unstable Biaryl Lactone; *Org. Synth.* **2002**, 79, 72.
- [73] H. Abe, Y. Sahara, Y. Matsuzaki, Y. Takeuchi, T. Harayama; Enantioselective Synthesis of Valoneic Acid Derivative; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 605-609.
- [74] T. Ashizawa, S. Tanaka, T. Yamada; Catalytic Atropo-Enantioselective Reduction of Biaryl Lactones to Axially Chiral Biaryl Compounds; *Org. Lett.* **2008**, 10, 2521-2524.
- [75] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, H. Endress, C. L. J. Ewers, L. Göbel, K. Peters, E.-M. Peters; Atropdiastereoselective Cleavage of Configurationally Unstable Biaryl Lactones with Alkali Metal Activated Primary 1-Arylethylamines; *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3029-3038.
- [76] K. Ohmori, M. Tamiya, M. Kitamura, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki; Regio- and Stereocontrolled Total Synthesis of Benanomycin B; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3939-3942; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3871-3874.

- [77] G. Bringmann, H. Scharl, K. Maksimenka, K. Radacki, H. Braunschweig, P. Wich, C. Schmuck; Atropodiastereoselective Cleavage of Configurationally Unstable Biaryl Lactones with Amino Acid Esters; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4349-4361.
- [78] R. Masuo, K. Ohmori, L. Hintermann, S. Yoshida, K. Suzuki; First Stereoselective Total Synthesis of FD-594 Aglycon; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3514-3517; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3462-3465.
- [79] G. Bringmann, M. Breuning, R. Walter, A. Wuzik, K. Peters, E.-M. Peters; Synthesis of Axially Chiral Biaryls by Atropo-Diastereoselective Cleavage of Configurationally Unstable Biaryl Lactones with Menthol-Derived *O*-Nucleophiles; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3047-3055.
- [80] T. Ashizawa, T. Yamada; Catalytic Atropo-Enantioselective Preparation of Axially Chiral Biaryl Compounds; *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 246-247.
- [81] G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, P. Schreiber, K. Hartner, M. Schraut, M. Breuning; The 'Lactone Method': Enantioselective Preparation of Novel *P,N*-Biaryl Ligands and their use in the Synthesis of the Biarylic Alkaloids, Ancistrotanzanine B and Ancistroalaine A; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4349-4360.
- [82] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata; Highly Enantioselective Borane Reduction of Ketones Catalyzed by Chiral Oxazaborolidines. Mechanism and Synthetic Implications; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- [83] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh; A Stable and Easily Prepared Catalyst for the Enantioselective Reduction of Ketones. Applications to Multistep Syntheses; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
- [84] T. R. Hoye, M. J. Chen; Studies of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions for Preparation of Highly Hindered Biaryls Relevant to the Korupensamine/Michellamine Problem; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7940-7942.
- [85] P. D. Hobbs, V. Upender, M. I. Dawson; Stereospecific Syntheses of Michellamines A and C; *Synlett* **1997**, 965-967.
- [86] B. H. Lipshutz, J. M. Keith; A Stereospecific, Intermolecular Biaryl-Coupling Approach to Korupensamine A En Route to the Michellamines; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3743-3746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530-3533.
- [87] T. Watanabe, Y. Tanaka, R. Shoda, R. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura; Stereoselective Synthesis of Atropisomeric Korupensamines A and B Utilizing Planar Chiral Arene Chromium Complex; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4152-4158.

- [88] G. Bringmann, C. Günther; First Total Synthesis of Dioncophylline B, a 7,6'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid; *Synlett* **1999**, 216-218.
- [89] G. Bringmann, C. Günther, E. M. Peters, K. Peters; First Total Synthesis of the 7,6'-Coupled Antifungal Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline B; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1253-1259.
- [90] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy; The First Asymmetric Suzuki Cross-Coupling Reaction; *Chem. Commun.* **2000**, 1723-1724.
- [91] J. Yin, S. L. Buchwald; A Catalytic Asymmetric Suzuki Coupling for the Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051-12052.
- [92] G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut; Atroposelective Biaryl Coupling with Chiral Catalysts: Total Synthesis of the Antileishmanial Naphthylisoquinoline Alkaloids Ancistrotanزانine B and Ancistroealaine A; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805-2808.
- [93] 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.
- [94] G. Bringmann, C. Günther, W. Saeb, J. Mies, R. Brun, L. Aké Assi; 8-*O*-Methyldioncophyllinol B and Revised Structures of other 7,6'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae); *Phytochemistry* **2000**, *54*, 337-346.
- [95] T. R. Govindachari, P. C. Parthasaraty, H. K. Desai; Isolation and Structure of a Novel Alkaloid; *Indian J. Chem.* **1972**, *10*, 1117-1119.
- [96] T. R. Govindachari, P. C. Parthasaraty, T. G. Rajagopalan, H. K. Desai, K. S. Ramachandran, K. S. Ramachandran, E. Lee; Absolute Configuration of Ancistrocladisine and Ancistrocladidine; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 2134-2136.
- [97] J. P. Geisler; Die Asymmetrische Reduktive Aminierung - Eine Interessante Alternative zur Gewinnung Enantiomerenreiner Stickstoffhaltiger Synthesebausteine; *Dissertation*, Universität Würzburg, **1990**.
- [98] S. Rüdener; Naphthylisochinolin-Alkaloide: Totalsynthese und Biosyntheseuntersuchungen; *Dissertation*, Universität Würzburg, **2008**.
- [99] B. Schwarz; Beiträge zur Ersten Atropisomerenselektiven Synthese von M-(-)-Gossypol; *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **1998**.
- [100] S. Güssregen; in: B. Schwarz; Beiträge zur Ersten Atropisomerenselektiven Synthese von M-(-)-Gossypol; *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **1998**.

- [101] G. Dyker, A. Kellner; A Survey of Reaction Conditions for Palladium-Catalyzed Processes; *J. Organomet. Chem.* **1998**, *555*, 141-144.
- [102] G. Dyker; Palladium-Catalyzed Activation of the Carbon-Hydrogen Bond of Methoxy Groups: Simple Synthesis of Substituted 6H-Dibenzo[b,d]pyrans; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1079-1081; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1023-1025.
- [103] G. Dyker; Palladacycles as Reactive Intermediates; *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1567-1578.
- [104] G. Dyker; Palladium-Catalyzed C-H-Activation of *tert*-Butyl Groups: Simple Synthesis of 1,2-Dihydrocyclobutabenzene Derivatives; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 117-119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 103-105.
- [105] G. Bringmann, T. Pabst, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E. Peters, D. S. Rycroft, J. D. Connolly, Nondynamic 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.
- [106] T. Büttner; Totalsynthese von Ancistrotanzanin A, dem Ersten 5,3'-Gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloid; *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **2008**.
- [107] G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J. R. Jansen, L. Kinzinger, T. Ortman; The Synthesis of All Possible Isomeric 6,8-Dioxygenated 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Methyl Ethers – Useful Chiral Building Blocks for Naphthylisoquinoline Alkaloids; *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *8*, 877-888.
- [108] C. J. Bungard, J. C. Morris; Total Synthesis of the 7,3'-Linked Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladidine; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7354-7363.
- [109] 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.
- [110] A. F. Cameron, F. D. Duncanson, A. A. Freer, V. W. Armstrong, R. Ramage; Crystal and Molecular Structures of Two Resonance-Stabilized Wittig Reagents: 2-Carboxy-1-methoxycarbonylethyltriphenylphosphorane and its *t*-Butyl Ester; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2: Physical Org. Chem.* **1975**, 1030-1036.
- [111] T. M. Werkhoven, R. van Nispen, J. Lugtenburg; Specific Isotope Enrichment of Methyl Methacrylate; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2909-2914.
- [112] T. Gronauer; Untersuchungen zur Biogenese Acetogener Naturstoffe und Totalsynthese von Ancisheynin, dem Ersten *N,8'*-Gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloid; *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **2004**.

- [113] M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent; The Wittig Reaction of 2-*t*-Butoxycarbonyl-1-methoxycarbonylethylidetriphenylphosphorane: A Surrogate for the Stobbe Reaction; *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1737-1743.
- [114] M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki; Total Synthesis of Pradimicinone, the Common Aglycon of the Pradimicin-Benanomicin Antibiotics; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1308-1311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1229-1232.
- [115] M. Tamiya, K. Ohmori, M. Kitamura, H. Kato, T. Arai, M. Oorui, K. Suzuki; General Synthesis Route to Benanomicin-Pradimicin Antibiotics; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9791-9823.
- [116] M. Lavault, J. Bruneton; Three New Alkaloids Isolated from Dioncophyllaceae; *Acad. Sci. Ser. C.* **1978**, *287*, 129-131.
- [117] G. Bringmann, M. Rübenacker, J. R. Jansen, D. Scheutzow; On the Structure of the Dioncophyllaceae Alkaloids Dioncophylline A (“Triphyophylline”) and “*O*-Methyl-Triphyophylline”; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 639-642.
- [118] 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.
- [119] Herzlichen Dank an Frau Dipl.-Chem. Yasmin Hemberger für die Zusammenarbeit beim Aufnehmen der CD-Spektren!
- [120] G. Bringmann, J. Mühlbacher, C. Repges, J. Fleischhauer; MD-Based CD Calculations for the Assignment of the Absolute Axial Configuration of the Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline A; *J. Comp. Chem.* **2001**, *22*, 1273-1278.
- [121] G. Bringmann, S. K. Bischof, S. Müller, T. Gulder, C. Winter, A. Stich, H. Moll, M. Kaiser, R. Brun, J. Dreher, K. Baumann; QSAR Guided Synthesis of Simplified Antiplasmodial Analogs of Naphthylisoquinoline Alkaloids; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5370-5383.
- [122] G. Bringmann, T. Büttner, S. Rüdener; Total Synthesis of the Naphthylisoquinoline Alkaloids Dioncophylline E and 4'-*O*-Demethyldioncophylline A; Manuskript in Vorbereitung (*Tetrahedron*).
- [123] G. Zhang; *Dissertation*, Universität Würzburg, voraussichtlich **2012**.
- [124] G. Bringmann, W. Saeb, D. Koppler; Jozimine A (‘Dimeric’ Dioncophylline A), a Non-Natural Michellamine Analog with High Antimalarial Activity; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13409-13418.

- [125] G. Bringmann, W. Saeb, K. Messer, M. Wohlfarth, R. Brun; Jozipeltine A, a Novel, Unnatural Dimer of the Highly Hydroxylated Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncopeltine A; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5871-5875.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] G. Bringmann, S. Tasler; Oxidative Aryl Coupling Reactions: A Biomimetic Approach to Configurationally Unstable or Axially Chiral Biaryl Natural Products and Related Bioactive Compounds; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 331-343.
- [129] Der Begriff "submontan" bezeichnet die Höhenstufe der Vegetation in Mittel- und Hochgebirgen (900-1500 m über dem Meeresspiegel).
- [130] M. Cheek, C. Frimodt-Møller, V. Hørlyck; A New Submontane Species of *Ancistrocladus* from Tanzania; *Kew Bull.* **2000**, *55*, 207-212.
- [131] W. W. Sy; Iodination of Methoxyamphetamines with Iodine and Silver Sulfate; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6223-6224.
- [132] H. Uno, K. Sakamoto, E. Honda, N. Ono; Total Synthesis of (*S*)-Epicufolin and Absolute Structure Determination of Epicufolin; *Chem. Commun.* **1999**, 1005-1006.
- [133] A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin; Mild and Regioselective Iodination of Electron-Rich Aromatics with *N*-Iodosuccinimide and Catalytic Trifluoroacetic Acid; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047-5048.
- [134] V. Snieckus; Directed *Ortho*-Metalation. Tertiary Amide and Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [135] A. Ganta, T. S. Snowden; Facile Preparation of 2-Iodophenyl Trifluoromethanesulfonates: Superior Aryne Precursors; *Synlett* **2007**, *14*, 2227-2231.
- [136] A. Irmer; *Dissertation*, Universität Würzburg, voraussichtlich **2012**.
- [137] O. L. Gamborg, R. A. Miller, K. Ojima; Nutrient Requirements of Suspension Cultures of Soybean Root Cells; *Exp. Cell Res.* **1968**, *50*, 151-158.

- [138] G. Bringmann, S. Rüdener, A. Irmer, T. Bruhn, R. Brun, T. Heimberger, T. Stühmer, R. Bargou, M. Chatterjee; Antitumoral and Antileishmanial Dioncoquinones and Ancistroquinones from Cell Cultures of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) and *Ancistrocladus abbreviatus* (Ancistrocladaceae); *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2501-2509.
- [139] G. Bringmann, G. Zhang, A. Hager, M. Moos, A. Irmer, R. Bargou, M. Chatterjee; Anti-Tumoral Activities of Dioncoquinones B and C and Related Naphthoquinones Gained from Total Synthesis or Isolation from Plants; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5778-5789.
- [140] N. Harada, K. Nakanishi; The Exciton Chirality Method and its Application to Configurational and Conformational Studies of Natural Products; *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 257-263.
- [141] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople; Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules; *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257-2261.
- [142] S. Grimme; Improved Second-Order Møller-Plesset Perturbation Theory by Separate Scaling of Parallel- and Antiparallel-Spin Pair Correlation Energies; *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 9095-9102.
- [143] F. Neese, G. Olbrich; Efficient Use of the Resolution of the Identity Approximation in Time-Dependent Density Functional Calculations with Hybrid Density Functionals; *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *362*, 170-178.
- [144] F. Neese, F. Wennmoths, A. Hansen, U. Becker; Efficient, Approximate and Parallel Hartree-Fock and Hybrid DFT Calculations. A 'Chain-of-Spheres' Algorithm for the Hartree-Fock Exchange; *Chem. Phys.* **2009**, *356*, 98-109.
- [145] J. J. P. Stewart; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods II. Applications; *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221-264.
- [146] M. C. Zerner; Semiempirical Molecular Orbital Methods; *Rev. Comput. Chem. Bd. 2* (Hrsg.: K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd), VCH, New York, Weinheim, Cambridge, **1991**.
- [147] H. Rischer, A. Hamm, G. Bringmann; *Nepenthes insignis* Uses a C₂-Portion of the Carbon Skeleton of L-Alanine Acquired *via* its Carnivorous Organs, to Build up the Allelochemical Plumbagin; *Phytochemistry* **2002**, *59*, 603-609.
- [148] J. Budzianowski, A. Budzianowska, K. Kromer; Naphthalene Glucoside and Other Phenolics from the Shoot and Callus Cultures of *Drosophyllum lusitanicum*; *Phytochemistry* **2002**, *61*, 421-425.

- [149] T. Tokunaga, A. Dohmura, N. Takada, M. Ueda; Cytotoxic Antifeedant from *Dionaea muscipula* Ellis: A Defensive Mechanism of Carnivorous Plants against Predators; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 537-541.
- [150] H. Schmid, T. M. Meijer, A. Ebnöther; Über die Konstitution des Eleutherols. (Inhaltsstoffe aus *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.); *Helv. Chim. Act.* **1950**, *33*, 595-608.
- [151] A. P. Hamm; Isolierung, Strukturaufklärung und Totalsynthese von Naturstoffen aus Tropischen Heilpflanzen und Bodenorganismen; *Dissertation*, Universität Würzburg, **2003**.
- [152] J. W. Loder, S. Mongolsuka, A. Robertson, W. B. Whalley; Diospyrol, a Constituent of *Diospyros mollis*; *J. Chem. Soc.* **1957**, 2233-2237.
- [153] K. Yoshihira, S. Natori, K. Panida; The Structure of Diospyrol, the Principle from the Fruit of *Diospyros mollis*; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4857-4860.
- [154] M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent; The Synthesis of Stypandrol, a Toxic Binaphthalene-tetrol Isolated from *Stypandra imbricata*: New Syntheses of Dianellidin and Stypandrone; *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1087-1097.
- [155] C. Mahidol, B. Tarnchompoo, C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth; Total Synthesis of Diospyrol, an Anthelmintic Drug from *Diospyros mollis* GRIFF; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3861-3864.
- [156] E. Okuyama, M. Homma, Y. Satoh, H. Fujimoto, M. Ishibashi, M. Yamazaki, M. Satake, A. B. A. Ghazali; Monoamine Oxidase Inhibitory Naphthoquinone and/or Naphthalene Dimers from Lemuni Hitam, a Malaysian Herbal Medicine; *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1473-1476.
- [157] V. A. Bacherikov, K. Rastogi, C.-H. Chen, T.-L. Su; A Novel Synthetic Route for 1,2'-Binaphthalene Derivatives, Analogues of Isodiospyrin; *Chinese Pharm. J.* **2003**, *55*, 247-256.
- [158] N. Thasana, S. Pisutjaroenpong, S. Ruchirawat; Two Protocols for the Conversion of Biphenol to Binaphthol: Synthesis of Diospyrol; *Synlett* **2006**, *7*, 1080-1084.
- [159] K. Yoshihira, M. Tezuka, P. Kanachanapee, S. Natori; Diospyrol and the Related Naphthoquinones from *Diospyra mollis* GRIFF; *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2271-2277.
- [160] B. C. Maiti, O. C. Musgrave; New Naphthoquinones and Binaphthylquinones from Macassar Ebony; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1986**, *4*, 675-681.

- [161] A. Prajoubklanga, B. Sirithunyaluga, P. Charoenchaib, R. Suvannakad, N. Sriubolmasc, S. Piyamongkola, P. Kongsareed, P. Kittakoop; Bioactive Deoxypreussomerins and Dimeric Naphthoquinones from *Diospyros ehretioides* Fruits: Deoxypreussomerins may not be Plant Metabolites but may be from Fungal Epiphytes or Endophytes; *Chemistry & Biodiversity* **2005**, *2*, 1358-1367.
- [162] Autorenkollektiv; *Organikum*, 21. Aufl., Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapur, Toronto, Berlin, **2001**.
- [163] B. König, H. Butenschön; *Organische Chemie*, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapur, Toronto, **1999**.

DANKE!

Ohne jeglichen Anspruch auf Vollständigkeit und der damit gleichzeitig verbundenen Bitte um Entschuldigung für die hier nicht genannten, möchte ich einigen Personen, die mich während meiner Dissertationszeit in Würzburg unterstützt, motiviert und begleitet haben, besonders danken:

- Meinem „Mentor“ Stefan Rüdener, der mich im OP2-Praktikum, im F-Praktikum und auch während der Diplomarbeit betreut und mir fast alles bzgl. des praktischen Arbeitens beigebracht hat.
- Allen Mitarbeitern der Serviceabteilungen der Chemischen Institute.
- Dr. Alfons Ledermann für die gute Zusammenarbeit im auch für mich sehr lehrreichen Praktikumsbetrieb.
- Dr. Doris Feineis für die Abwicklung aller organisatorischen Angelegenheiten und insbesondere für die Chemikalienbestellungen.
- Guoliang Zhang für die schöne Zusammenarbeit bei der doch ab und an nervenaufreibenden Naturstoffsynthese.
- Johannes Stangl für seine Hilfe im Bereich der Dioncophyllin-E-Synthese im Zuge seiner Bachelor-Arbeit.
- Manuela Michel, der guten Seele des Arbeitskreises, für die Umsorgung der Wurzelkulturen, der diesbezüglichen Extraktionsarbeiten und für ein stets offenes Ohr für alle Belange. Nicht zu vergessen: die schönen Essensausflüge zur Mittagszeit.
- Anu Schaumlöffel, Dr. Torsten Bruhn, Sebastian Bischof und Christian Albert für die vielen gemeinsamen Mittags- und Kaffeepausen, in denen man sich den Laborfrust von der Seele reden, viele wichtige Neuigkeiten austauschen und einfach jede Menge Spaß haben konnte.

-
- Martin Pfeffermann und Jan Fäth für Ihre unvergesslichen Kochkünste – im und auch außerhalb des Labors. Ich hoffe doch sehr, dass ich vielleicht auch in Zukunft noch ab und an in deren Genuss komme!
 - Melanie Lödige für die schönen gemeinsamen Zeiten in- und außerhalb des Labors. Du bist ein ganz besonderer Mensch für mich und ich hoffe, dass sich Deine Zukunft so zusammenfügt, wie Du es Dir wünschst.
 - Yasmin Hemberger, der weltbesten Labornachbarin und Praktikumpartnerin. Mit Dir hat einfach alles Spaß gemacht, sei es das Messen von CD-Spektren, Kinobesuche oder sportliche Hochleistungsversuche beim Badminton. Außerdem hat keiner jemals zuvor und danach für mich Studenten zum Singen gebracht!
 - Stefanie Jäger, dem wandelnden Sonnenschein, der eines Tages mein Labor zwecks Bachelor-Arbeit betrat und mir einer der liebsten Menschen wurde. Vielen, vielen Dank für die gemeinsamen Stunden am, um und um den Abzug herum und auch schon mal für die, die in Zukunft noch kommen werden. Bleib ganz genau so wie Du bist! Und natürlich: Kumbayaaahhh!
 - Meiner Familie, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und auf die ich in allen Lebenslagen zählen konnte und kann...hoffentlich auch in Zukunft in den Rollen als Oma, Opa und Onkel!
 - Meiner Frau Sandra, die mich durch alle Höhen und Tiefen der Doktorarbeit begleitet und mich nach frustrationsreichen Labortagen wieder aufgerichtet hat, was wohl nicht immer ganz einfach war. Zusammen mit den zwei größtmöglichen Geschenken, unseren Mädels, bist Du einfach ein unverzichtbarer Teil meines Lebens. Die Zukunft kann kommen!