

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für
Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität
München**



**Neue Synthesewege zu Isochinolin-Alkaloiden über
regioselektive Ringmetallierungen**

Benedikt Christoph Melzer
aus
München

2017

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. F. Bracher betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 04.07.2017

Benedikt Melzer

Dissertation eingereicht am 07.07.2017

1. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher
2. Gutachter: Prof. Dr. Paul Knochel

Mündliche Prüfung am 31.07.2017

Meiner Familie

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Franz Bracher für die stets großzügige Unterstützung, engagierte und wohlwollende Förderung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank den Mitgliedern der Prüfungskommission. Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Paul Knochel für die freundliche Übernahme des Koreferats bedanken.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. Lars Allmendinger und seinem Team für die Anfertigung der NMR- und Massenspektren bedanken. Weiterer Dank gilt auch der Analytikabteilung im Department Chemie um Herrn Dr. Werner Spahl für die Anfertigung von Massenspektren.

Mein weiterer Dank gilt allen Kollegen des Arbeitskreises für die gute Zusammenarbeit und die gemeinsame Zeit.

Frau Martina Stadler danke ich für die Durchführung der Agar-Diffusions- und MTT-Tests. Außerdem danke ich ihr dafür, dass ich in ihr Büro mit einziehen durfte.

Frau Anna Niedrig danke ich für die Bestimmung der HPLC-Reinheiten.

Den Mitgliedern der Kaffeerrunde im 2. Stock danke ich herzlich für die schöne gemeinsame Zeit, großartige Unterhaltungen und das stets freundschaftliche Verhältnis (Dr. Christoph Müller, Dr. Loisl Plodek, Eva Plesch, Flo Vetter, Christian Aigner, Dr. Lars Allmendinger und Martin Untergehrer). Ein extra Dank geht an meinen Labor- und Kaffeekollegen Nicho Bartl für die schöne und entspannte Atmosphäre!

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, danke ich von größtem Herzen. Sie waren stets für mich da und haben mich in allem unterstützt. Ohne sie hätte ich so manches in meinem Leben nicht erreicht. Meinem Bruder danke ich zusätzlich für die vielen fachlichen Diskussionen der letzten Jahre.

Vor allem danke ich meiner Freundin Kathi, dass sie immer für mich da ist und ich mich jederzeit auf sie verlassen kann!

Danke

Veröffentlichungen

Publikationen

B. Melzer, A. Plodek, F. Bracher: Total synthesis of the marine pyridoacridine alkaloid demethyldeoxyamphimedine, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7239-7242.

B. Melzer, F. Bracher: A divergent approach to benzyloisoquinoline-type and oxoaporphine alkaloids *via* regioselective direct ring metalation of alkoxy isoquinolines, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7664-7672.

B. Melzer, F. Bracher: A novel approach to oxoisoaporphine alkaloids *via* regioselective metalation of alkoxy isoquinolines, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, accepted.

Tagungsbeiträge

B. Melzer, F. Bracher: A divergent synthesis of oxoaporphine and oxoisoaporphine alkaloids *via* direct metalation of alkoxyisoquinolines,
Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) Jahrestagung, 04.-07.10.2016, München.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Benzylochinolin-Alkaloide	2
1.1.1	Allgemeines.....	2
1.1.2	Biosynthese und biologische Aktivität.....	3
1.1.3	Synthesen von Benzylochinolin-Alkaloiden.....	5
1.2	Polycyclische aromatische Alkaloide marinen Ursprungs	8
1.2.1	Pyridoacridin-Alkaloide.....	9
1.2.2	Aptamin-Alkaloide.....	12
1.3	Organometallische Chemie	15
1.3.1	Darstellung von Organomagnesium-Verbindungen.....	16
1.3.2	Direkte Metallierungen von Aromaten mit sterisch gehinderten Metallamid-Basen vom Typ $TMP_nMX_m \cdot pLiCl$	18
2	Themenstellung und Syntheseplanung	21
2.1	Themenstellung	21
2.2	Syntheseplanung	24
2.2.1	Synthese von Pyrido[4,3,2- <i>mn</i>]acridinen über direkte Ringmetallierung.....	24
2.2.2	Synthese von Benz(o)ylisochinolin- und Oxoaporphin-Alkaloiden.....	25
2.2.3	Synthese von Aptamin und Demethyl(oxy)aptamin.....	26
2.3.4	„One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“ als allgemeiner Zugang zu Oxisoaporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden.....	27
3	Synthesen	30
3.1	Synthese von Pyrido[4,3,2-<i>mn</i>]acridinen über direkte Ringmetallierung von Brom-substituierten Benzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridinen und anschließende intramolekulare Biaryl-Synthese	30
3.1.1	Versuche zur Funktionalisierung von 5-Brombenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin durch regioselektive Metallierung an Position 4 durch $TMPMgCl \cdot LiCl$ und anschließendes Abfangen mit aromatischen Aldehyden.....	31

3.1.2	Funktionalisierung von 4-Brombenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin durch TMPMgCl·LiCl und Parham-artige Cyclisierung zum Pyrido[4,3,2- <i>mn</i>]acridin-Grundgerüst.....	33
3.1.2.1	Direkte Metallierung von 4-Brombenzo[<i>c</i>][2,7]naphthyridin mittels TMPMgCl·LiCl und nachfolgende Reaktionen mit Elektrophilen.....	34
3.1.2.2	Ringschluss der Biaryle 58 und 59 zu Pyrido[4,3,2- <i>mn</i>]acridinen über Brom/Metall-Austausch und nachfolgendes intramolekulares „Trapping“ der Esterfunktion.....	39
3.2	Divergenter Zugang zu Benz(o)ylisochinolin- und Oxoaporphin-Alkaloiden über regioselektive Ringmetallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen	42
3.2.1	Regioselektive Funktionalisierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen mittels TMPMgCl·LiCl an C-1 und nachfolgendes Abfangen mit aromatischen Aldehyden zu Carbinolen.....	42
3.2.2	Divergente Synthesen von Benzyl- und Benzoylisochinolin-Alkaloiden ausgehend von sekundären Alkoholen 72-75 , 77 und 79	45
3.2.3	Synthese von Oxoaporphin-Alkaloiden über direkte Metallierung von Alkoxy-Isochinolinen, nachfolgendes Abfangen mit Aldehyden und intramolekulare Biaryl-Synthese	49
3.3	Versuche zur Darstellung von Aaptamin und aaptaminoiden Alkaloiden über direkte Ringmetallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen	53
3.3.1	Nitrovinylierung von metallierten Isochinolinen	54
3.3.2	Alternative Versuche zur Darstellung von Demethyl(oxy)aaptamin über direkte Metallierung von 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin.....	57
3.4	Versuche zur Darstellung von Oxoisoporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden über Palladium-katalysierte „One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“	66
3.4.1	Versuche zur <i>peri</i> -Metallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen	69
3.4.2	Versuche zur direkten Metallierung von C-8 substituierten Isochinolinen zur Darstellung von Oxoisoporphinen und Oxoaporphinen.....	75
3.4.3	Alternative Versuche zur Darstellung von 8-Bromisochinolin-1-carbaldehyden als Intermediate für die Synthese von Oxoaporphin-Alkaloiden	79
3.4.4	Versuche zur Palladium-katalysierten „One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“ ...	82
3.5	Synthese von Oxoisoporphin-Alkaloiden über regioselektive Metallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen und intramolekulare Acylierung.....	86
3.5.1	Versuche zur Palladium-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung von <i>ortho</i> -Halogenbenzoesäureestern mit metallierten Isochinolinen	87
3.5.2	Alternative Darstellung von 2-(Isochinolin-1-yl)benzoesäuremethylestern über Palladium-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung ausgehend von C-1 funktionalisierten alkoxy-substituierten Isochinolinen	90

3.5.3	Cyclisierung der 1-Arylisochinoline 142 , 151 und 157 über intramolekulare Acylierung zu Oxoisoaporphin-Alkaloiden.....	92
3.5.4	Versuche zur Darstellung des Oxoisoaporphin-Alkaloids Bianfugecin über „directed remote metalation“ (DreM)	96
3.6	1-Arylisochinoline als Inhibitoren der Tubulin-Polymerisation – „Generating a Lead Scaffold“	104
3.6.1	1-Aryl-5,6,7-trimethoxyisochinoline als potenzielle CDIs.....	106
3.6.2	„Switching the Pharmacophore“: 1-Aryl-6-hydroxy-7-methoxyisochinoline als potenzielle CDIs.....	109
4	Biologische Testung	114
4.1	Agar-Diffusionstest	114
4.1.1	Testergebnisse.....	115
4.1.2	Diskussion der Testergebnisse.....	116
4.2	MTT-Test	118
4.2.1	Testergebnisse.....	118
4.2.2	Diskussion der Testergebnisse.....	120
5	Zusammenfassung	123
6	Experimenteller Teil	140
6.1	Geräte und Parameter	140
6.2	Allgemeine Synthesevorschriften	143
6.3	Beschreibung der Substanzen	146
6.4	Biologische Testmethoden	227
6.4.1	Agar-Diffusionstest.....	227
6.4.2	MTT-Test an der HL-60 Zelllinie	228
6.4.3	MTT-Test an der HeLa-Zelllinie.....	228
6.4.4	Immunofluoreszenz-Assay über Konfokalmikroskopie fixierter Zellen.....	229
7	Verzeichnisse	230
7.1	Abkürzungsverzeichnis	230
7.2	Literaturverzeichnis	233

1 Einleitung

Schon seit Jahrtausenden nutzt der Mensch Pflanzen und Pflanzenextrakte um verschiedenste Erkrankungen zu behandeln. Durch Fortschritte in Technik und Chemie konnten seit Beginn des 19. Jahrhunderts Reinsubstanzen aus Pflanzenmaterial isoliert werden, welche für deren heilenden Wirkungen verantwortlich sind.¹ Nach und nach wurden immer mehr Naturstoffe isoliert, ihre Struktur bestimmt und die Reinsubstanzen für medizinische Zwecke nutzbar gemacht. Zu den bekanntesten pflanzlichen Naturstoffen zählen das analgetisch wirksame Morphin (1), das Cocain (2) und das lange Zeit zur Behandlung der Malaria eingesetzte Chinin (3) (Abb. 1).

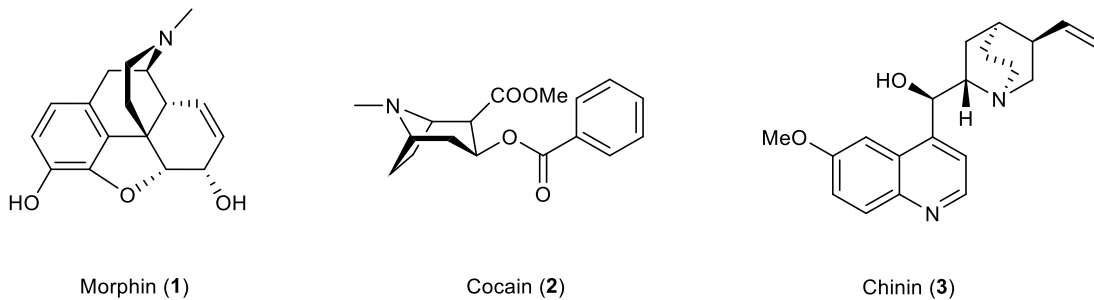


Abb. 1: Bedeutsame pflanzliche Alkaloide.

Aber nicht nur Pflanzen enthalten wirksame Sekundärmetaboliten. So stellte die Entdeckung der antibakteriellen Naturstoffe Penicillin G, verschiedener Tetracycline und anderer Verbindungen mikrobiellen Ursprungs einen Meilenstein der Naturstoffforschung und Medizin der Mitte des 20. Jahrhunderts dar.¹⁻³ Etwa zur gleichen Zeit wurde außerdem damit begonnen in marinen Organismen nach biologisch aktiven Naturstoffen zu suchen.⁴⁻⁷ Es wurde gezeigt, dass marine Schwämme, Tunikaten (Manteltiere), Bryozoen und andere sessile marine Organismen unterschiedlichster Komplexität Sekundärstoffe liefern, die sich strukturell deutlich von denen terrestrischer Pflanzen und Tiere unterscheiden.⁸ Diese Verbindungen, mit unterschiedlichsten biologischen Aktivitäten, stellen Zielstrukturen für Naturstoffchemiker und Leitstrukturen zur Entwicklung neuer Arzneistoffe, bislang in erster Linie zur Behandlung von Krebs, dar.⁹

Pflanzen und andere Organismen produzieren ihre sekundären Naturstoffe vermutlich, um einen evolutionären Vorteil bei der Besiedlung bestimmter Habitats und Ökosysteme zu erzielen. So schützen sich sessile Organismen dabei häufig mit toxischen Substanzen vor Fraßfeinden.¹⁰ Erstaunlich ist allerdings auch, dass es den Pflanzen und Mikroorganismen

über die Jahrtausende gelungen ist, aus nur wenigen natürlichen Synthesebausteinen (überwiegend Aminosäuren und Terpen-Bausteinen) eine so große Bandbreite an teils stereochemisch anspruchsvollen und komplexen Molekülen zu generieren. Bei der Biosynthese von Sekundärmetaboliten werden z.B. innerhalb einer Pflanzengattung nur wenige zentrale Bausteine gebildet, welche in der Folge durch enzymatisch katalysierte Reaktionen auf divergentem Weg in die Zielstrukturen umgewandelt werden.¹¹ Diese einfachen Modifikationen der Pflanzen nutzt auch die Wirkstoffforschung. So werden häufig im Sinne einer Partialsynthese (synonym: Semisynthese) durch einfache Methylierungen, Acylierungen, Oxidationen/Reduktionen oder Veresterungen Naturstoffe in Verbindungen mit verbesserter „Drug-Likeness“ überführt, um den Einsatz dieser Substanzen in der Klinik zu ermöglichen.¹ Ein klassisches Beispiel hierfür ist die Herstellung neuer β -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) aus fermentativ gewonnenen Bausteinen (6-Aminopenicillansäure, 7-Aminocephalosporansäure). Ein neueres Beispiel ist die semisynthetische Umsetzung des antibiotisch wirksamen Safracin B, welches in großem Maßstab durch Fermentation des Bakteriums *Pseudomonas fluorescens* gewonnen werden kann, zum chemotherapeutisch genutzten Tetrahydroisochinolin-Alkaloid Trabectedin (Ecteinascidin 743).¹² Der Bedarf an Trabectedin wäre durch Isolierung aus der ursprünglichen Quelle, dem Manteltier *Ecteinascidia turbinata*, nicht annähernd zu decken.

1.1 Benzylisochinolin-Alkaloide

1.1.1 Allgemeines

Eine der wichtigsten Klassen von Naturstoffen pflanzlichen Ursprungs stellen die weit verbreiteten und strukturell sehr unterschiedlichen Benzylisochinolin-Alkaloide dar. Wie bereits oben erwähnt, ist Morphin (**1**) einer der bekanntesten Naturstoffe überhaupt. Traditionell wurde der morphinhaltige Milchsaft der Schlafmohnkapsel, bzw. in getrockneter Form als Opium, zur Schmerzlinderung eingesetzt und als berauschende Droge missbraucht. Im Jahr 1806 gelang dem Apotheker Friedrich Wilhelm Sertürner die Isolierung des Morphins (**1**), welches für die analgetische Wirkung hauptverantwortlich ist, aus dem Schlafmohn.¹³ Dies war die erste Isolierung eines Naturstoffes in seiner Reinform aus pflanzlichem Material und stellte den Beginn der Naturstoffchemie und der Verwendung von Alkaloiden zur Entwicklung von Arzneistoffen dar.¹⁴

Die Stoffklasse der Benzylisochinolin-Alkaloide stellt mit ungefähr 2500 bekannten Strukturen eine sehr große Gruppe an pflanzlichen Sekundärmetaboliten dar. Diese Gruppe umfasst neben den einfachen 1-Benzylisochinolininen die tetracyclischen Aporphine, Protoberberine, Cularine und Pavine. Ebenso zählen die pentacyclischen Morphinan-Alkaloide zur Klasse der Benzylisochinoline (Abb. 2).¹⁴

1.1.2 Biosynthese und biologische Aktivität

Obwohl die Benzylisochinoline keine wichtige Rolle für das normale Pflanzenwachstum einzunehmen scheinen, wird doch vermutet, dass sie die Pflanzen vor Fraßfeinden und Krankheiten schützen.¹⁵⁻¹⁷ Benzylisochinolin-Alkaloide kommen fast ausschließlich in Ranunculales-Arten wie Papaveraceae, Ranunculaceae, Berberidaceae und Menispermaceae vor.¹⁸

Alle Benzylisochinolin-Alkaloide teilen sich einen gemeinsamen biosynthetischen Ursprung. Durch Kondensation von Dopamin (**4**) mit 4-Hydroxyphenylacetaldehyd (**5**) (welcher wie Dopamin biosynthetisch dem Tyrosin entstammt) entsteht das erste zentrale Intermediat (S)-Norcoclaurin (**6**), von dem sich alle weiteren Benzylisochinoline ableiten (Abb. 2).¹⁴

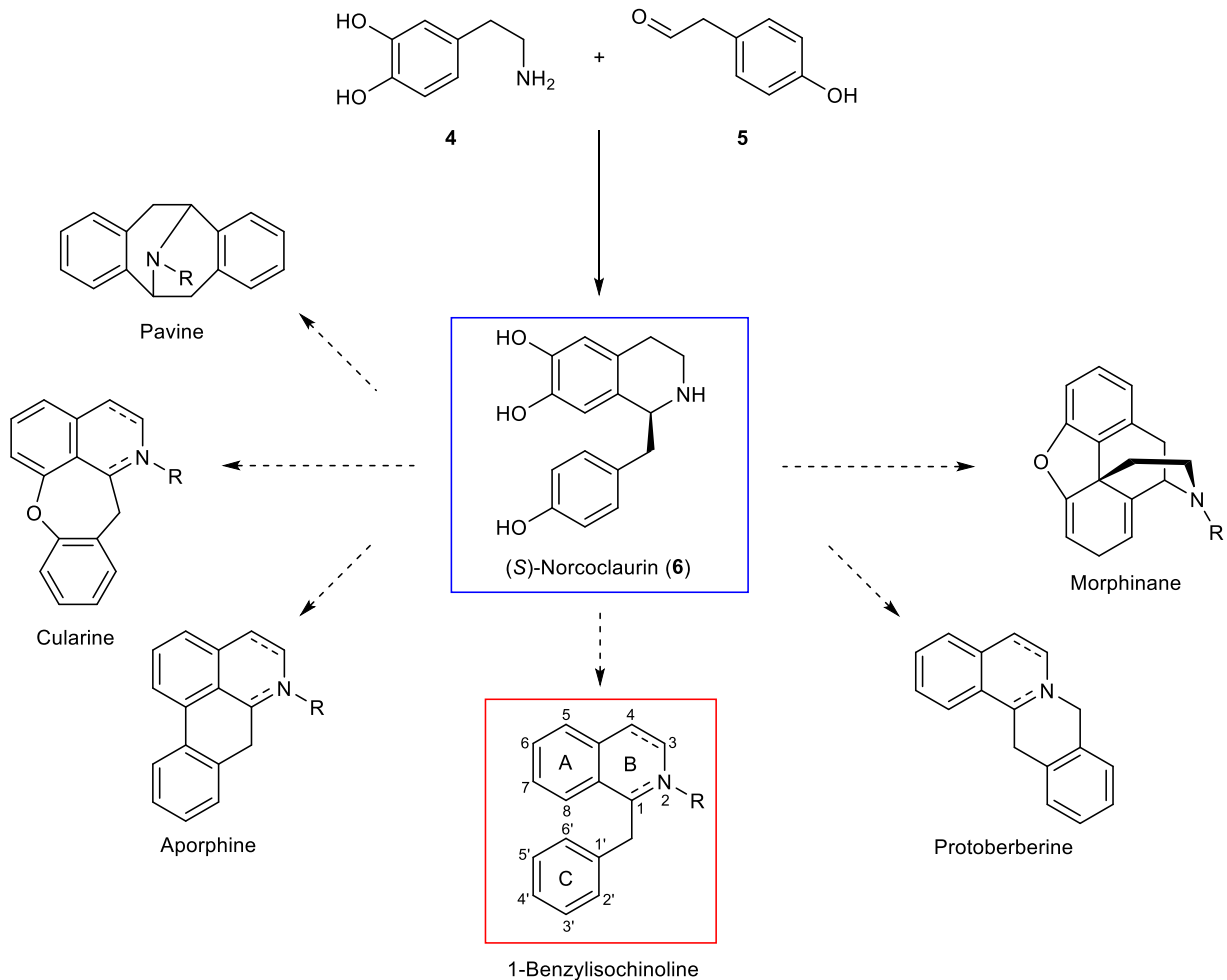


Abb. 2: Übersicht zur Biosynthese von Benzylisochinolin-Alkaloiden und deren Folgeprodukten.

Die beschriebenen Alkaloide zeigen vielfältige biologische Aktivitäten. Das planare, tetracyclische Berberin (7) wirkt zytostatisch, da es an die telomerische G-Quadruplex DNA bindet und diese stabilisiert.¹⁹ Morphinan-Alkaloide, wie das bekannte Morphin (2) oder sein Methylether Codein zeigen analgetische bzw. antitussive Eigenschaften. Aus Papaveraceae-Arten kann außerdem Thebain in großen Mengen gewonnen werden, welches als Ausgangsstoff für semisynthetische Opiate wie Oxycodon, Oxymorphon und Naloxon dient.²⁰ Papaverin (8), welches ebenfalls als eines der Hauptalkaloide aus Opium isoliert werden kann, ist ein einfaches 1-Benzylisochinolin-Alkaloid (Abb. 3). Papaverin (8) wurde lange Zeit als Wirkstoff zur unspezifischen Vasodilatation eingesetzt, da es krampflösend auf die glatte Gefäßmuskulatur wirkt.²¹ Das Bisbenzylisochinolin-Alkaloid Dauricin (9) aus *Menispermum dauricum* ist in der Lage Calcium-Kanäle zu blocken und zeigt zudem antiarrhythmische Effekte (Abb. 3).²² Ein weiteres Bisbenzylisochinolin-Alkaloid ist Tetrandrin (10). Dieses blockt ebenso Calcium-Kanäle und verhindert somit die Aufnahme des Ebola-Virus (Abb. 3).²³

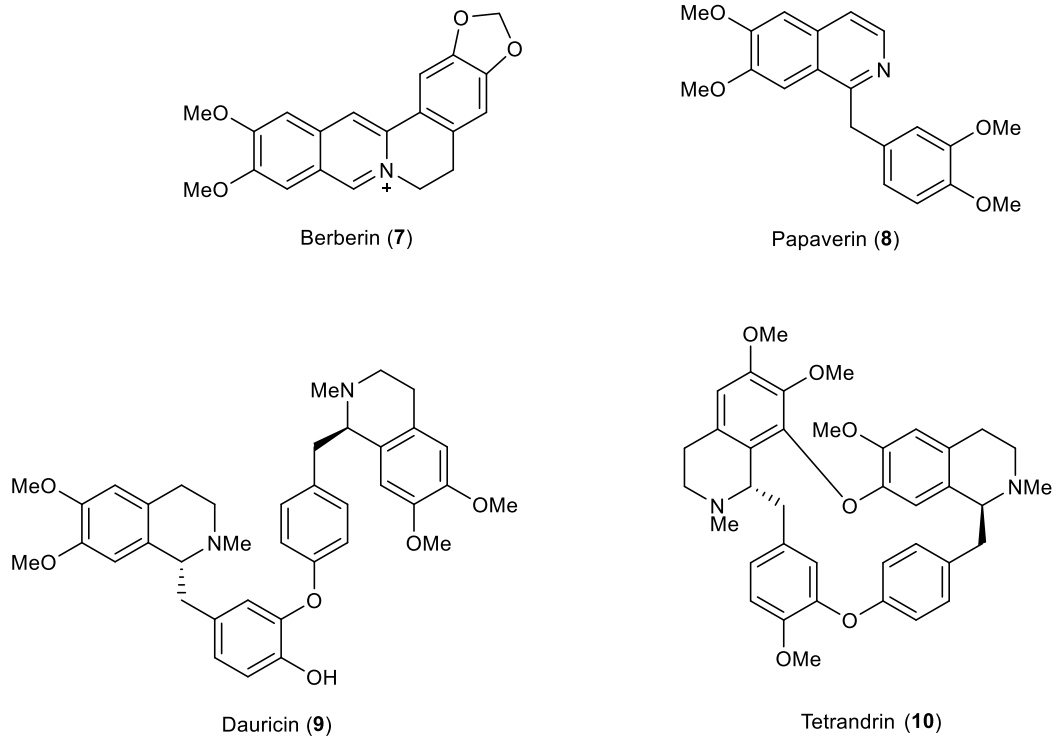


Abb. 3: Benzylisochinolin-Alkaloide.

1.1.3 Synthesen von Benzylisochinolin-Alkaloiden

Aufgrund der diversen und klinisch relevanten biologischen Aktivitäten, zu denen narkotische, spasmolytische, dopaminerge, Ionenkanal-modulatorische und zytotoxische Eigenschaften zählen, wurde schon früh nach synthetischen Zugängen zu Benzylisochinolinen gesucht. Die Synthese nach Bischler-Napieralski beruht auf einer POCl_3 -vermittelten Cyclisierung von Arylacetamiden passend substituierter Phenylethylamine, gefolgt von einer Dehydrierung der gebildeten 3,4-Dihydroisoquinoline (Abb. 4).²⁴

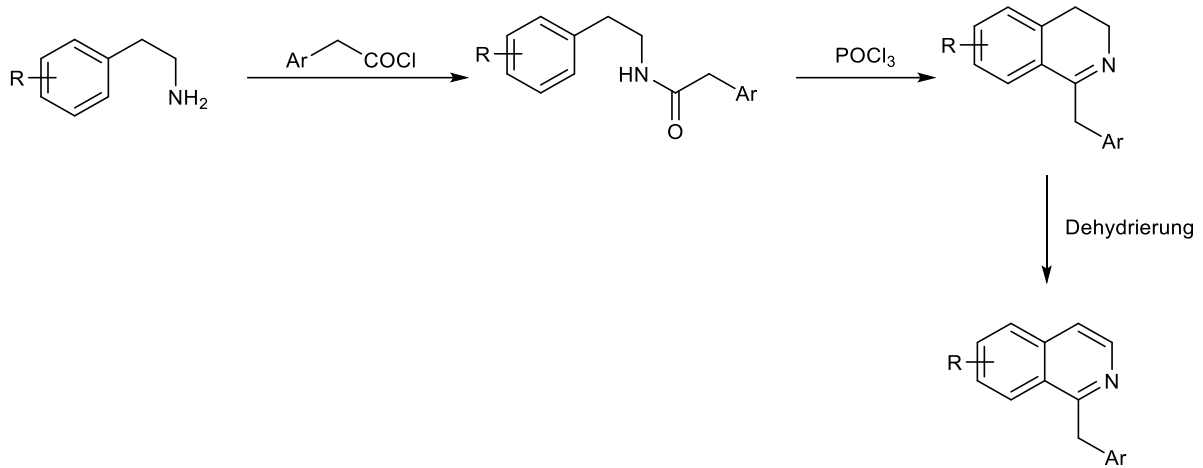


Abb. 4: Benzylisochinolin-Synthese nach Bischler-Napieralski.

Auf ähnlichem Weg gelingt die Synthese nach Pictet-Spengler durch Cyclisierung von Iminen (hergestellt aus substituierten Phenylethylaminen und Arylacetaldehyden) mit starken Säuren, gefolgt von einer Dehydrierung der gebildeten Tetrahydroisochinoline (Abb. 5).²⁴

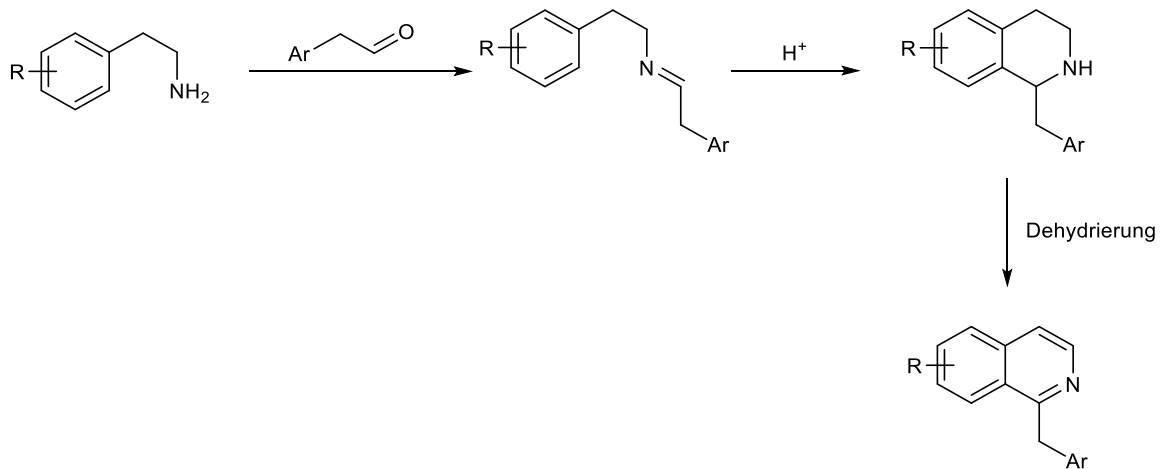


Abb. 5: Benzylisochinolin-Synthese nach Pictet-Spengler.

Isochinoline können des Weiteren an C-1 über *N*-Benzoyl-1,2-dihydroisochinolin-1-carbonitrile, welche über eine Reissert-Synthese darstellbar sind, benzyliert werden (Abb. 6).²⁵ Problematisch ist hierbei allerdings der Gebrauch von stöchiometrischen Mengen toxischen Cyanids.

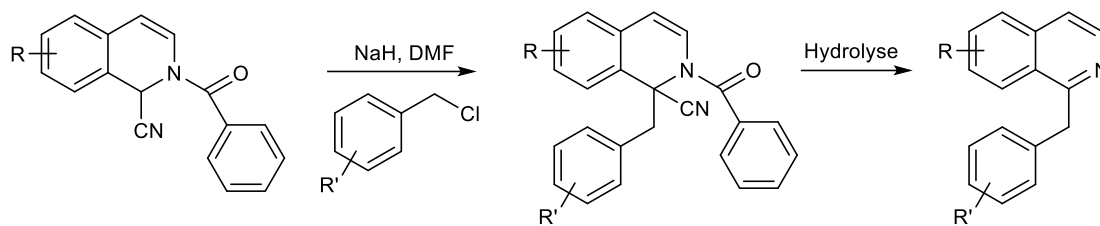


Abb. 6: Benzylisochinolin-Synthese über Reissert-Intermediat.²⁵

Zur Einführung anderer Substituenten als Benzyl an C-1 von Isochinolinen müssen Varianten der beschriebenen Synthesen angewendet werden.²⁶⁻³¹ Ein anderer Ansatz zur Darstellung von Benzylisochinolinen ist die Synthese nach Pomeranz-Fritsch über Cyclisierung komplexer 1-Aryl-2-arylethylaminoacetaldehydacetale (Abb. 7). Aufgrund geringer Ausbeuten findet diese Methode nur begrenzt Verwendung.^{32,33}

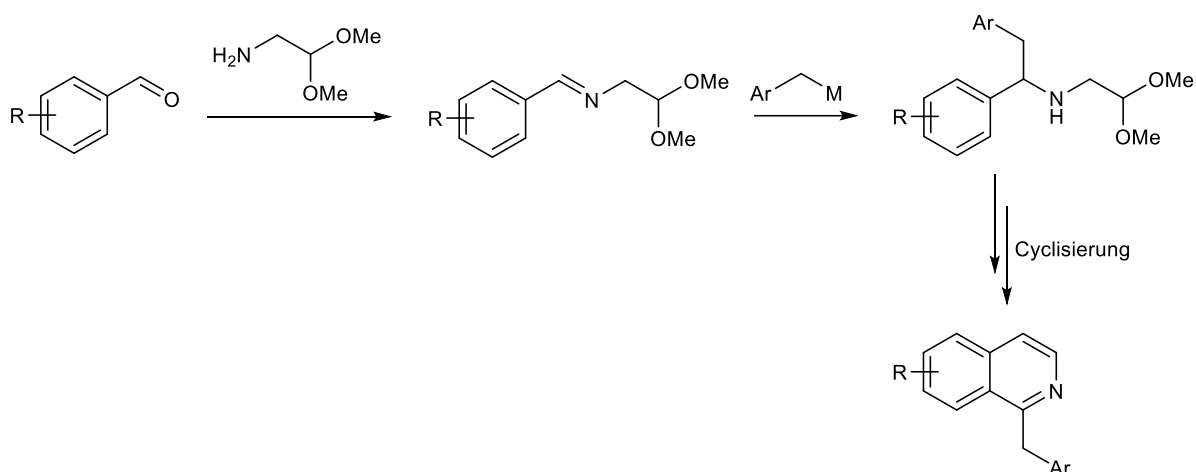


Abb. 7: Benzylisochinolin-Synthese nach Pomeranz-Fritsch.³²

Ein neuerer Ansatz zur Synthese von 1-Benzylisochinolinen beruht auf der direkten, regioselektiven Acylierung von Isochinolinen an C-1 mit aus aromatischen Aldehyden generierten Benzoylradikalen (Abb. 8).^{34,35}

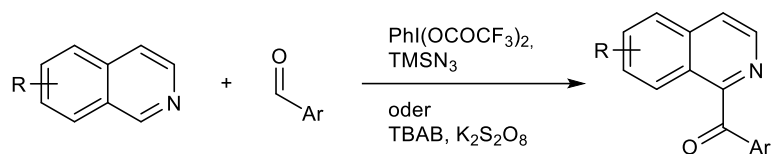


Abb. 8: Synthese von 1-Benzylisochinolinen durch Acylierung mit Benzoylradikalen.^{34,35}

Weitere moderne Methoden gehen von 1-Iodisoquinolinen aus. So führt eine nukleophile Substitution mit deprotonierten Arylacetonitrilen und anschließende Oxidation nach Chuang *et al.*³⁶ zu den gewünschten Acylverbindungen (Abb. 9).

Die Gruppe um Knochel beschrieb an wenigen Beispielen die Acylierung von 1-Iodisoquinolin über Zink-Insertion und nachfolgende Kupfer-katalysierte Reaktion mit entsprechenden aromatischen Carbonsäurechloriden (Abb. 9).³⁷

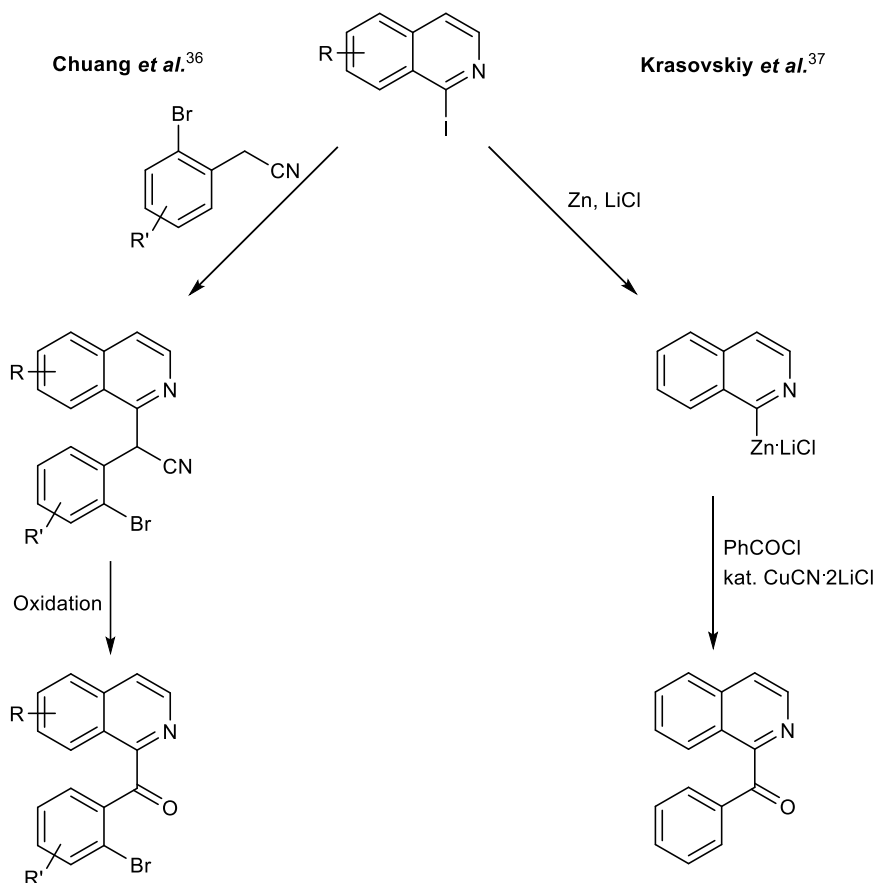


Abb. 9: Synthese von Benzoylisochinolinen nach Chuang *et al.*³⁶ und Krasovskiy *et al.*³⁷

1.2 Polycyclische aromatische Alkaloide marinen Ursprungs

Nachdem leicht zugängliche landlebende Pflanzen und andere Organismen bereits seit vielen Jahrtausenden als Heil- und Nahrungsmittel genutzt wurden und sie auch früh intensiv beforcht wurden, wurde erst relativ spät damit begonnen, in Meeresorganismen aktiv nach Naturstoffen zu suchen.³⁸ Das Meer stellt aufgrund seiner Größe und Vielfalt an unterschiedlichsten Organismen eine fast unerschöpfliche Quelle für Naturstoffe dar. Diese Quellen biologisch aktiver Substanzen waren lange Zeit sehr schwer zu erschließen und eine

Bereitstellung ausreichender Mengen von Wirkstoffen aus marinen Quellen ist nach wie vor eine immense Herausforderung. Erst durch technische Neuerungen gelang es ab Mitte des 20. Jahrhunderts, im Meer nach neuen unbekanntem Sekundärmetaboliten zu suchen.³⁹ So konnten ab den 1950er Jahren die ersten wichtigen Erfolge auf dem Feld der marinen Naturstoffforschung erzielt werden.⁷ Bergmann *et al.*⁴⁻⁶ konnten Arabino- und Ribonukleoside aus Schwämmen isolieren und untersuchen.

Der Lebensraum Meer stellt ca. 95 % der gesamten Biosphäre dar und bedeckt dabei dreiviertel der gesamten Erdoberfläche. Obwohl bereits mehr als 200000 Invertebraten- und Algenarten beschrieben sind, geht man davon aus, dass dies erst einen kleinen Bruchteil der gesamten Flora und Fauna des Meeres darstellt.^{40,41} Die wegen ihrer Morphologie vermeintlich wehrlosen sessilen marinen Organismen wie Schwämme, Ascidien und Korallen produzieren, um in einer viel umkämpften Umwelt zu überleben, zur Abwehr von Fraßfeinden spezielle zytotoxische Substanzen als aktive Sekundärmetaboliten.¹⁰

So lag ein weiteres Augenmerk dieser Dissertation, neben den oben beschriebenen Alkaloiden aus dem Benzylisochinolin-Stoffwechsel, auf der Substanzklasse der stickstoffhaltigen marinen Sekundärmetaboliten, in erster Linie den Pyridoacridin- und Aaptamin-Alkaloiden. Diese beiden Stoffklassen ähneln in ihrer Grundstruktur den Aporphin bzw. Oxoaporphin-Alkaloiden terrestrischer Pflanzen.

1.2.1 Pyridoacridin-Alkaloide

Pyridoacridin-Alkaloide wurden bisher, bis auf wenige Ausnahmen, ausschließlich aus marinen Schwämmen und Ascidien extrahiert. Als erster Vertreter dieser Substanzklasse wurde 1983 das polycyclische Alkaloid Amphimedin (**11**) durch Schmitz und Shoolery⁴² beschrieben. Die größte Gruppe an Pyridoacridin-Alkaloiden bilden tetra-, penta- und hexacyclische Verbindungen, wobei es auch einige Beispiele für Hepta- und Oktacyclen gibt.^{42,43} Die weitaus meisten Pyridoacridine besitzen allerdings ein pentacyclisches Grundgerüst, welches wiederum in den Amphimedin (**11**)- und Ascididemin (**12**)-Typ unterteilt werden kann. Diese beiden Typen unterscheiden sich in der Verknüpfung der Ringe A und B.⁴⁴ Zum Typ der Amphimedine zählen u.a. die marinen Alkaloide Neoamphimedin (**13**), Deoxyamphimedin (**14**), Demethyldeoxyamphimedin (**15**) und im weitesten Sinne auch Sebastianin A (**16**) (Abb. 10).

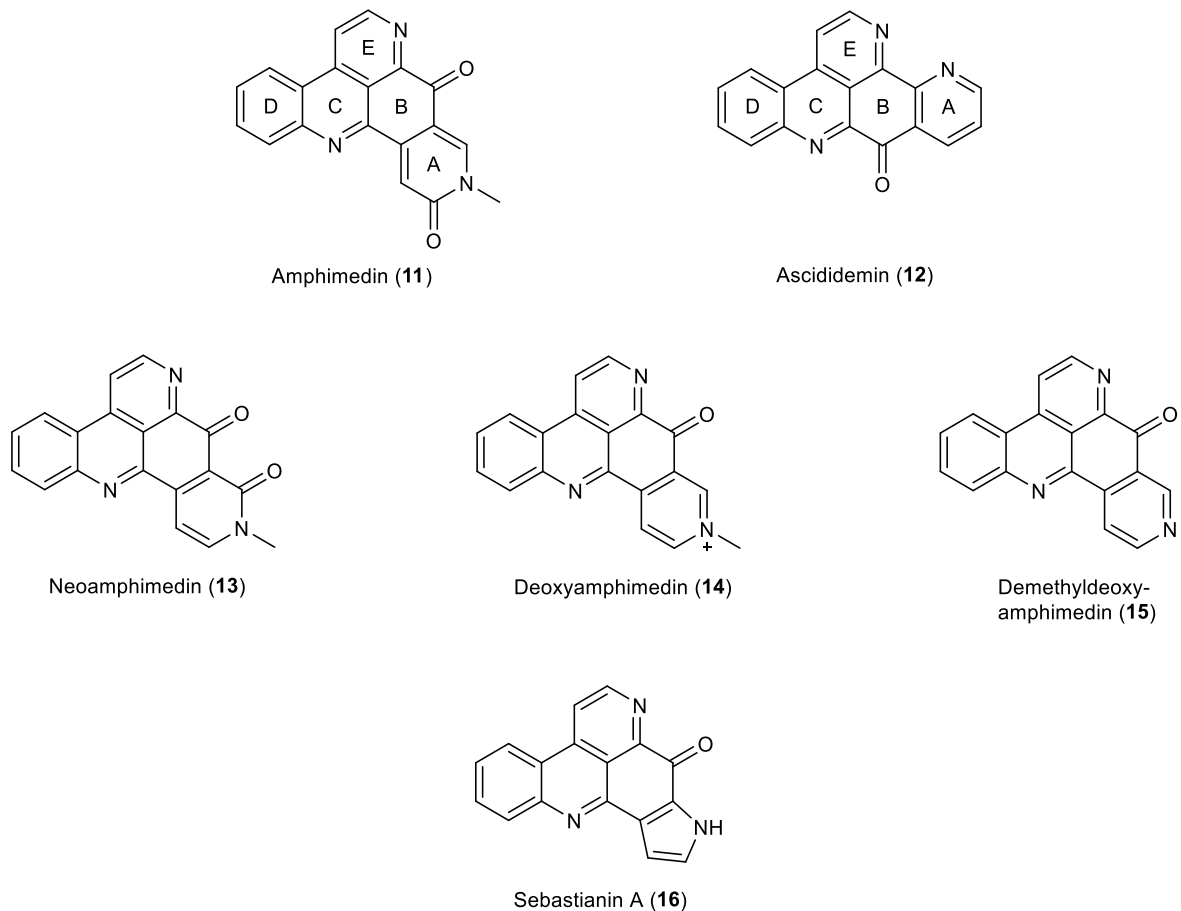


Abb. 10: Wichtige Vertreter der Pyridoacridin-Alkaloide.

Fast alle bisher bekannten und untersuchten Pyridoacridin-Alkaloide zeigen zytotoxische Aktivität gegenüber einer großen Zahl an Krebszelllinien. Aufgrund ihrer planaren Struktur sind Pyridoacridine in der Lage, in die DNA zu interkalieren. So konnten sowohl *in vitro* als auch *in vivo* antitumorale Effekte beobachtet werden. Die Interkalation zwischen gestapelte Basenpaare führt zu einer Veränderung der Topologie der DNA. Daraufhin interagieren metabolische Enzyme, wie Topoisomerase II, nicht mehr korrekt mit der DNA. Die Folge ist eine Inhibierung der DNA- und Proteinsynthese.⁴⁵

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass u.a. Ascididemin (**12**) ungewöhnliche Quadruplexstrukturen der DNA erkennen kann und folglich die Telomerase in den erkannten Krebszellen inhibiert.⁴⁶

Alkaloide mit Chinon- oder Semichinonuntereinheit, wie Ascididemin (**12**) und Deoxyamphimedin (**14**), sind in der Lage über Redox-Vorgänge an der Chinon-Struktur reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zu bilden. Durch die zusätzliche DNA-Interkalation der Alkaloide **12** und **14** können sie Radikale (ROS) in enger Umgebung der DNA freisetzen und somit zusätzlich oxidativen Schaden an der DNA erzeugen.⁴⁵

Abgesehen von der antitumoralen Aktivität wurde beobachtet, dass Pyridoacridine inhibitorische Effekte gegen *Mycobacterium tuberculosis* zeigen.⁴⁷ Zudem wurde antiparasitäre Aktivität von Ascididemin (**12**) gegen *Plasmodium falciparum* (Malariaerreger) beschrieben. Auch gegen *Trypanosoma brucei*, den Auslöser der humanen afrikanischen Trypanosomiasis (HAT), wurden inhibitorische Effekte einiger Pyridoacridine beobachtet.⁴⁵ Da diese vielen Studien zeigen, welches Potenzial Pyridoacridine für die Entwicklung neuer antitumoraler und antibakterieller Substanzen haben, wurde schon kurz nach Entdeckung dieser Naturstoffe nach synthetischen Zugängen gesucht.

Bislang wurden nur drei Synthesewege zu Neoamphimedinen (**13**) und zwei zu Demethyldeoxyamphimedinen (**15**) publiziert.⁴⁸ Die erste Totalsynthese des Demethyldeoxyamphimedins (**15**) wurde 2002 von der Gruppe um Delfourne⁴⁹ beschrieben, noch bevor diese Substanz als Naturstoff identifiziert wurde. Eine Hetero-Diels-Alder Cycloaddition des Isochinolindions **17** mit dem 1-Azadien **18** führte zwar zum Diazaanthrachinon **19**, dieses konnte jedoch nur in 0.8 % Ausbeute aus einer Mischung mit dem Regioisomer **20**, welches zu 1.7 % gebildet wurde, isoliert werden. Unter alkalischen Bedingungen (zur Hydrolyse der Trifluoracetamid-Gruppe) gelang der Ringschluss zum Demethyldeoxyamphimedinen (**15**) und zu seinem Isomer **21** (Abb. 11).⁴⁹ Die Gesamtausbeute dieser Totalsynthese ist indiskutabel. So ist das Ergebnis dieser Arbeit lediglich eine Bestätigung der postulierten Struktur des Alkaloids.

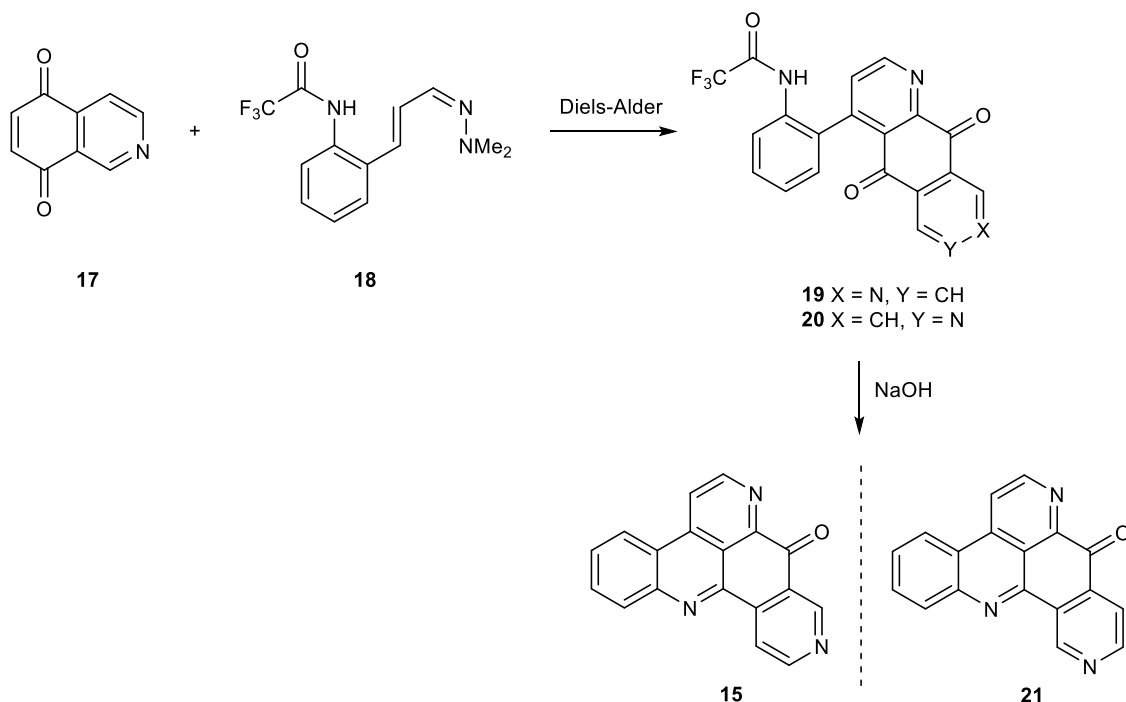


Abb. 11: Synthese von Demethyldeoxyamphimedinen (**15**) nach Brahic *et al.*⁴⁹

Eine sehr effektive Synthese von Demethyldeoxyamphimedinen (**15**) ausgehend von nur zwei kommerziell erwerblichen Bausteinen, Nicotinsäureethylester (**22**) und 2-Iodanilin (**23**), wurde von mir in meiner Masterarbeit entwickelt und nach weiteren Experimenten zu Beginn meiner Promotionszeit publiziert.⁵⁰ Eine regioselektive direkte Metallierung des Nicotinats **22** an C-4 mittels $\text{TMPMgCl} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{LiCl}$ führte nach anschließender Transmetallierung mit ZnCl_2 zum Zinkorganyl **24**. Dieses wurde in einer Palladium-katalysierten Negishi-Kupplung mit 2-Iodanilin (**23**) umgesetzt und führte nach spontaner Lactamisierung zum Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5(6*H*)on (**25**). Bromierung des Lactams **25** mit POBr_3 lieferte 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**), welches mit einem weiteren Äquivalent des schon beschriebenen Organozink-Intermediats **24** in einer Negishi-Kupplung zum Biaryl **27** umgesetzt wurde. Dieses konnte durch regioselektive Metallierung an C-4 mittels 2.2 Äquivalenten $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ metalliert werden. Daran anschließendes intramolekulares Abfangen des Esters führte zum Pyridoacridin-Alkaloid **15** in einer Gesamtausbeute von 6.4 % (Abb. 12).⁵⁰

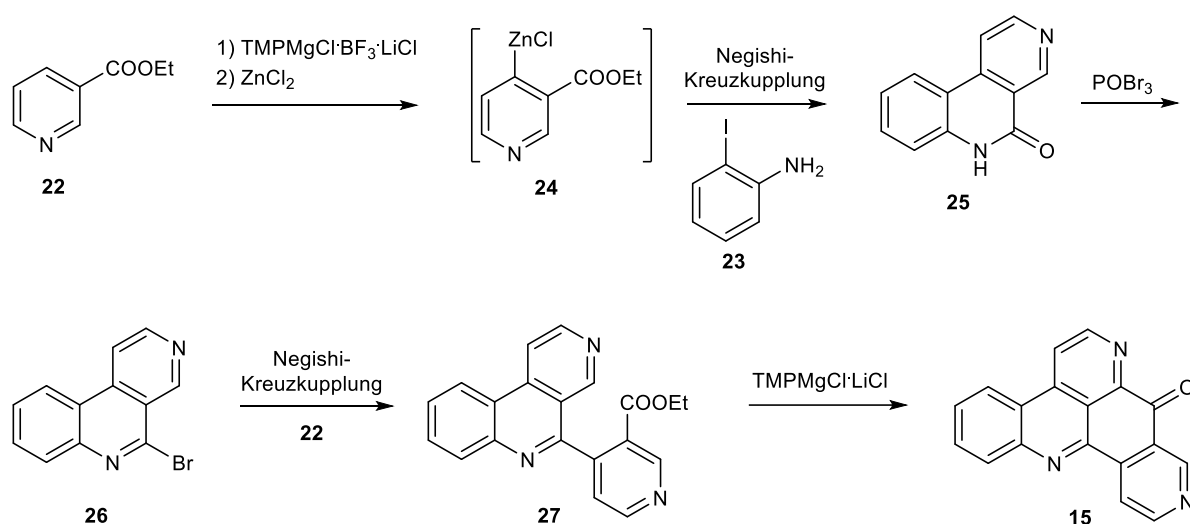


Abb. 12: Synthese von Demethyldeoxyamphimedinen (**15**) nach Melzer *et al.*⁵⁰

1.2.2 Aaptamin-Alkaloide

Aaptamine sind marine Naturstoffe mit einem 1*H*-Benzo[*de*][1,6]naphthyridin-Grundgerüst. Der Hauptvertreter dieser Substanzklasse ist das Aaptamin (**28**), dessen Isolierung aus dem marinen Schwamm *Aaptos aaptos* im Jahr 1982 von Nakamura *et al.*⁵¹ beschrieben wurde. Wenige Jahre später wurden zwei weitere Aaptamin-ähnliche Alkaloide aus demselben Schwamm extrahiert. Dabei handelte es sich um 9-Demethylaaptamin (**29**) und

Demethyl(oxy)aaptamin (**30**) (Abb. 13).⁵² In den darauf folgenden Jahrzehnten wurden diese und weitere Aaptamin-Alkaloide auch aus anderen Schwämmen isoliert, jedoch stammen all diese Naturstoffe aus *Demospongiae*, einer der vier Unterklassen der Schwämme (*Porifera*).⁵³

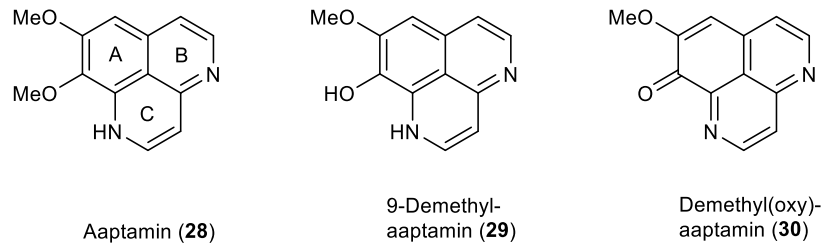


Abb. 13: Wichtige Vertreter der Aaptamin-Alkaloide.

Biosynthetisch betrachtet entstammt das Aaptamin-Grundgerüst einer Pictet-Spengler-Kondensation der beiden Bausteine S-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin (L-DOPA, **31**) und dem β -Alaninaldehyd **32**. Ein anschließender oxidativer Ringschluss zum Ring C liefert das Perhydro-Zwischenprodukt **33**, welches nach Decarboxylierung und Oxidation zum 8,9-Bisdemethylaaptamin **34** umgewandelt wird. Ausgehend von **34** können alle Aaptamin-Alkaloide über biochemische Methylierungsreaktionen dargestellt werden (Abb. 14).⁵³

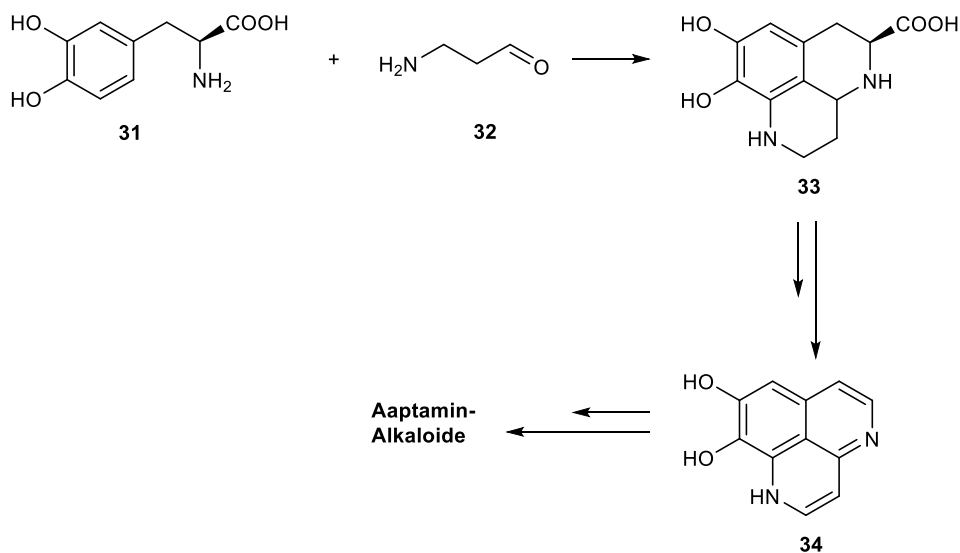


Abb. 14: Biosynthese der Aaptamin-Alkaloide.

Aufgrund der biologischen Aktivitäten des Aaptamins (**28**) (u.a. antioxidative, antivirale und zytotoxische Eigenschaften)⁵³ wurde bereits kurz nach der Entdeckung des Alkaloids nach synthetischen Zugängen gesucht. Allgemein lassen sich die bisher publizierten Methoden in zwei Ansätze unterteilen. Entweder wird von passend substituierten Isochinolin (Ringe A/B)

oder von Chinolinen (Ringe A/C) ausgegangen, um anschließend den noch fehlenden dritten Ring aufzubauen. Die erste Totalsynthese des Aptamins (**28**) gelang Pelletier und Cava⁵⁴ über ein Lactam **35** als zentrales Intermediat in einer Gesamtausbeute von 7.9 %. Ausgangssubstanz dieser Synthese ist ein Dihydroisochinolin **36**, welches nach selektiver O-Demethylierung mit HBr an C-8 regioselektiv nitriert und weiter mit Malonsäuremonoethylester (**37**) umgesetzt wurde. Nach Remethylierung mit Diazomethan und Reduktion der Nitrogruppe wurde das beschriebene Lactam **35** erhalten, welches nach Reduktion der Lactamgruppe mit Diboran-THF Komplex und Dehydrierung nach Behandlung mit Salzsäure Aptamin (**28**) als Hydrochlorid lieferte (Abb. 15).

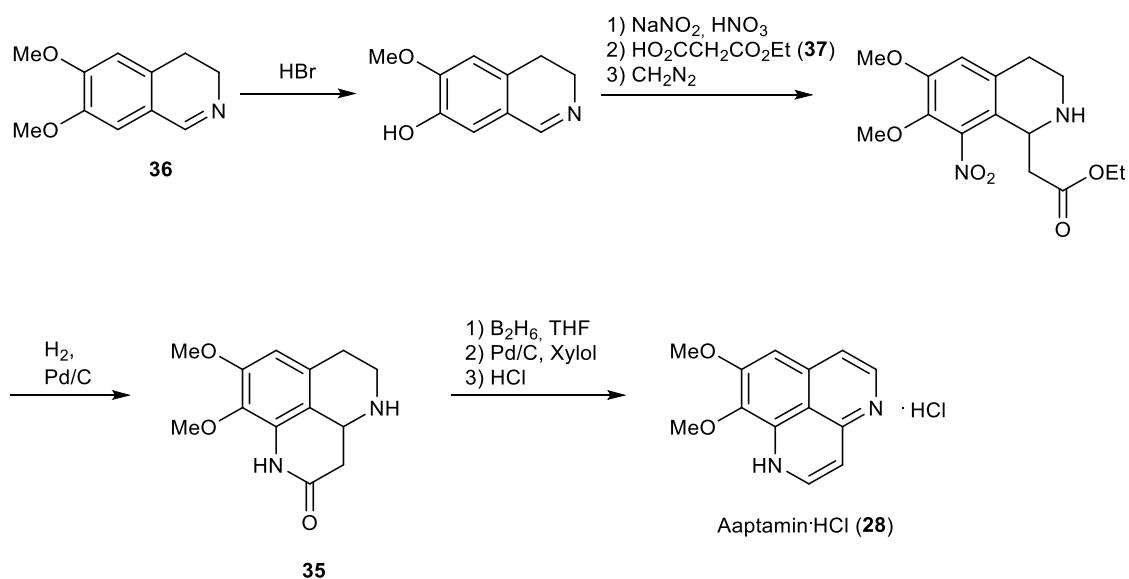


Abb. 15: Erste Totalsynthese von Aptamin (**28**) nach Pelletier und Cava.⁵⁴

Pelletier und Cava⁵⁵ konnten über eine analoge Synthesestrategie nach wenigen Anpassungen und mit Hilfe von Schutzgruppen auch das Aptamin-Alkaloid Demethyl(oxy)aptamin (**30**) in einer Gesamtausbeute von 17.5 % darstellen (Abb. 16).

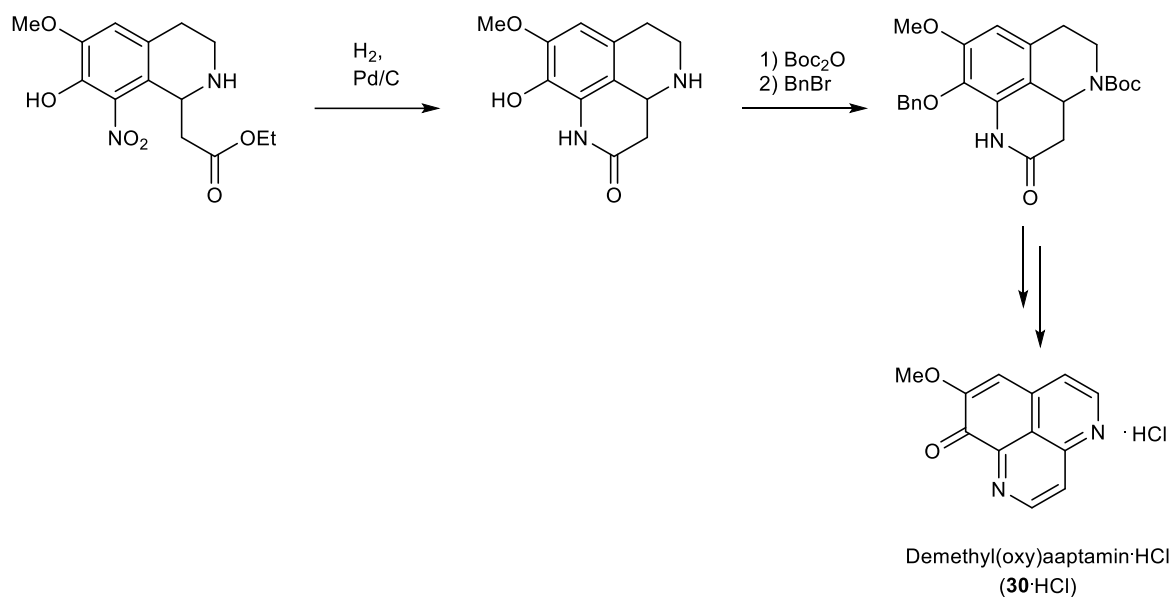


Abb. 16: Synthese von Demethyl(oxy)aaptamin (**30**) nach Pelletier und Cava.⁵⁵

1.3 Organometallische Chemie

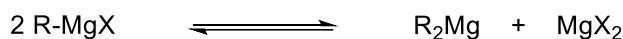
1848 gelang Frankland⁵⁶ die Synthese von Diethylzink durch die Reaktion von Zinkstaub und Ethyljodid. Dies war die erste Darstellung einer organometallischen Verbindung und ein Meilenstein in der organischen Chemie. Darauf aufbauend gelang es in den folgenden rund 150 Jahren, mit Hilfe organometallischer Verbindungen vielfältige Möglichkeiten zur wichtigen Knüpfung von C-C und C-Heteroatom Bindungen zu entwickeln.

Über Unterschiede in der Polarität verschiedener Kohlenstoff-Metall-Bindungen lassen sich verschiedene Eigenschaften organometallischer Verbindungen erklären. Organolithium-Verbindungen, welche eine sehr polare Kohlenstoff-Metall-Bindung besitzen, zeichnen sich selbst bei sehr niedrigen Temperaturen durch hohe Reaktivität gegenüber Elektrophilen aus. Der ionische Charakter der C-Li-Bindung begrenzt jedoch auch den Einsatz von Lithiumorganyle, da sie nur geringe Toleranz gegenüber empfindlichen Funktionalitäten haben. Organozink- und Organobor-Verbindungen dagegen, welche einen eher kovalenten Bindungscharakter der Kohlenstoff-Metall-Bindung haben, zeigen eine sehr große Toleranz gegenüber verschiedensten empfindlichen funktionellen Gruppen. Jedoch ist die Reaktivität gegenüber Elektrophilen sehr gering. Über Transmetallierungen oder den Einsatz von Übergangsmetallkatalysatoren (Pd, Ni oder Cu) kann die Reaktivität der jeweiligen organometallischen Verbindungen gegenüber Elektrophilen zu einem bestimmten Grad gesteuert werden. Organomagnesium-Verbindungen können als Sonderfall angesehen werden. Sie zeichnen sich durch hohe Reaktivität gegenüber Elektrophilen aus, wobei sie

gleichzeitig mit einer nennenswerten Zahl an funktionellen Gruppen vereinbar sind. Auch Transmetallierungen sind mit Organomagnesium-Verbindungen möglich.^{57,58}

1.3.1 Darstellung von Organomagnesium-Verbindungen

Schon 1901 berichtete Grignard⁵⁹ über die Synthese von Organomagnesium-Verbindungen. Diese gelang unter Inertgas-Atmosphäre durch die direkte oxidative Insertion von metallischem Magnesium in eine Kohlenstoff-Halogen-Bindung. Die auf diesem Weg darstellbaren Grignard-Verbindungen vom Typ RMgX stehen im temperatur-, lösungsmittel- und verdünnungsabhängigen Gleichgewicht (sog. Schlenk-Gleichgewicht) mit den entsprechenden bis-organometallischen Formen R₂Mg (Abb. 17).^{60,61}



R = organischer Rest
X = Cl, Br, I

Abb. 17: Schlenk-Gleichgewicht von Organomagnesium-Halogeniden.

Die Gruppe um Knoche⁶² konnte zeigen, dass die oxidative Insertion von Magnesium in Aryl- und Heteroaryl-Halogenide in Gegenwart von LiCl beschleunigt abläuft. Diese Metallierungen tolerieren diverse empfindliche funktionelle Gruppen, wie z.B. Ester-, Cyano- und gelegentlich auch Ketogruppen (Abb. 18).⁶²

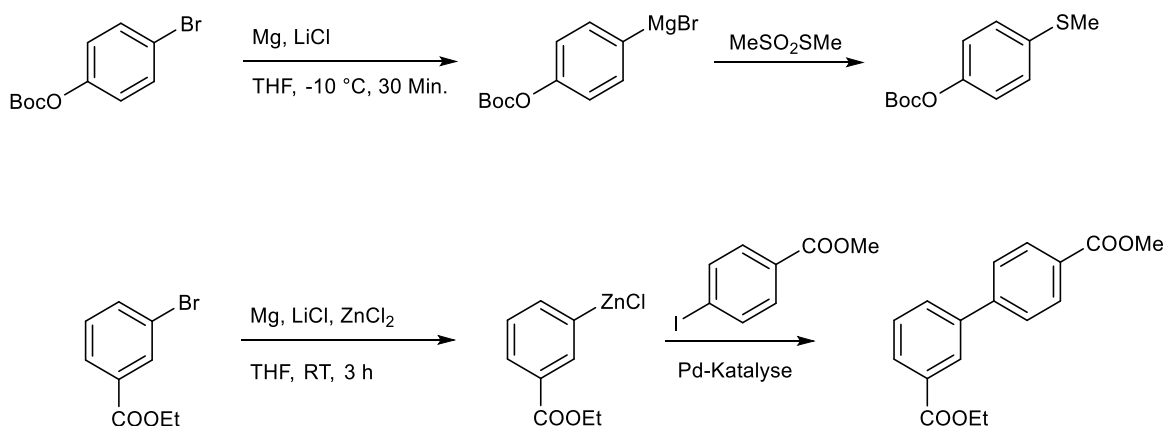


Abb. 18: Darstellung von Organomagnesium-Verbindungen über oxidative Insertion von Magnesium in Gegenwart von LiCl und Folgereaktionen nach Piller *et al.*⁶²

Organomagnesium-Verbindungen können seit Mitte des letzten Jahrhunderts auch über Halogen/Magnesium-Austausch mittels geeigneter Reagenzien dargestellt werden. Als treibende Kraft für diese Reaktionen dient die Bildung der stabilsten organometallischen Verbindung. Aufgrund elektronischer Effekte ermöglichen sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatome stabilere Kohlenstoff-Metall-Bindungen als sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome.⁶³ Knochel und Mitarbeiter zeigten das große Potenzial von Iod/Magnesium-Austauschreaktionen mit $iPrMgBr$ ⁶⁴, $iPrMgCl$ ^{64,65} und $PhMgCl$ ⁶⁶, selbst in Anwesenheit von reaktiven funktionellen Gruppen. Ein weiterer durchschlagender Erfolg gelang ebenfalls der Gruppe um Knochel im Jahr 2004.⁶⁷ Sie konnten zeigen, dass durch die Komplexierung des Metallierungsreagenzes $iPrMgCl$ mit $LiCl$ die Reaktionsrate stark gesteigert werden kann (Abb. 19). $LiCl$ koordiniert an $iPrMgCl$ und behindert dadurch die Aggregation des Austauschreagenzes. Dies führt wiederum zu einer Steigerung der Reaktivität.^{67,68}

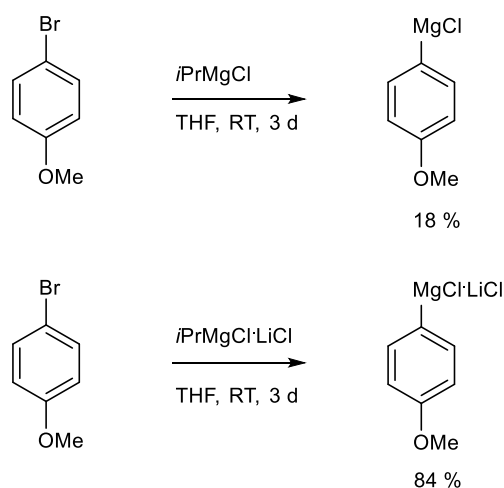


Abb. 19: Vergleich Brom/Magnesium-Austausch mit $iPrMgCl$ und $iPrMgCl \cdot LiCl$ nach Krasovskiy *et al.*⁶⁷

Eine andere Methode zur Darstellung von Magnesiumorganyleen ist die direkte Metallierung einer mehr oder weniger aktivierten Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung in Aromaten bzw. Heteroaromaten. Hierzu ist, im Vergleich zu den bisher dargestellten Methoden, keine Kohlenstoff-Halogen-Bindung an der zu metallierenden Position erforderlich. Snieckus⁶⁹ erforschte dazu das Konzept der „directed *ortho*-metalation“ (DoM) und den „complex-induced proximity effect“ bei der Verwendung von Organolithium-Verbindungen und Lithiumamid-Basen. DoM beschreibt die direkte Metallierung aromatischer Verbindungen (im Sinne einer Deprotonierung) in *ortho*-Position zu einer dirigierenden Gruppe. Das eingesetzte Metallierungsreagenz komplexiert zuerst an die dirigierende Gruppe und wird so an das räumlich nächste ausreichend aktivierte (acide) Proton gelenkt. Effiziente dirigierende

Gruppen sind z.B. sekundäre und tertiäre Amide, Ester, Nitrile oder Phosphor-enthaltende Substituenten. Die meisten klassischen Metall-Basen, wie Butyllithium, sind allerdings mit vielen dirigierenden Gruppen bei den Reaktionsbedingungen zur DoM nicht kompatibel. Aus diesem Grund werden für dirigierte *ortho*-Metallierungen in der Regel sterisch gehinderte Metallamid-Basen, wie LDA (Lithiumdiisopropylamid) oder LTMP (Lithiumtetramethylpiperidid) verwendet.⁷⁰ Auch die Anwendung von Magnesiumamid-Basen, wie z.B. TMP_2Mg , zur direkten Metallierung von Aromaten wurden untersucht. Da diese Metallamid-Basen einen eher kovalenten Charakter der Magnesium-Amid-Bindung besitzen und sie stark zu Aggregation neigen, sind große Überschüsse nötig, um gute Magnesierungsraten zu erzielen. Ebenso werden aus diesem Grund etwaige Nachfolgereaktionen mit Elektrophilen erschwert.⁵⁸

1.3.2 Direkte Metallierungen von Aromaten mit sterisch gehinderten Metallamid-Basen vom Typ $\text{TMP}_n\text{MX}_m \cdot p\text{LiCl}$

Da der größte Nachteil der direkten Metallierung mit Metallamid-Basen der Einsatz großer Überschüsse an Reagenz ist, untersuchte die Gruppe um Knochel⁷¹ die Komplexierung der Hauser-Base TMPMgCl mit LiCl . Wie sich herausstellte, konnte dadurch die Löslichkeit der resultierenden Base $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**38**) stark verbessert werden. LiCl führt hier, wie auch bei der Komplexierung von $i\text{PrMgCl}$ mit LiCl (siehe oben), zu verminderter Aggregation der Base. Ebenso konnte die Reaktivität drastisch gesteigert werden. $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**38**), welches mittlerweile käuflich erhältlich ist, kann leicht durch die Reaktion von $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ mit TMPH (= 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, **39**) bei Raumtemperatur dargestellt werden (Abb. 20).⁷¹

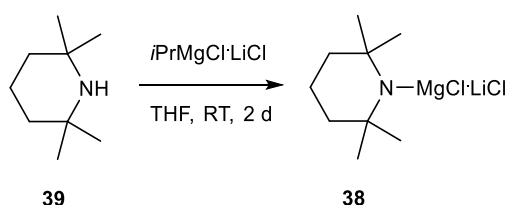


Abb. 20: Darstellung von $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**38**) aus TMPH (**39**) und $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ ⁷¹

Metallierungen mit **38** gelingen häufig bereits bei Temperaturen zwischen $-10\text{ }^\circ\text{C}$ und Raumtemperatur. Funktionelle Gruppen wie Ester, Nitrile, Arylketone oder Halogen-Substituenten werden bei diesen Temperaturen gut toleriert. Die Metallierungen von Arylen und Heteroarylen laufen häufig innerhalb weniger Stunden bei Verwendung annähernd äquimolarer Mengen (1.1 Äquivalente) vollständig ab. Die auf diesem Weg magnesierten Aromaten können direkt oder nach Transmetallierung mit Elektrophilen umgesetzt werden.^{58,71}

Die Metallierungsrate von Aromaten und Heteroaromaten ist grundsätzlich von der thermodynamischen Acidität des abzuspaltenden Wasserstoffatoms sowie von der Struktur des entstehenden Übergangszustands abhängig. Dieser Übergangszustand resultiert aus der Komplexierung der Base mit der dirigierenden Gruppe (DG).⁷² Obwohl sich im Normalfall Lewis-Säuren (LS) und Lewis-Basen (LB) neutralisieren, sind diese unter der Voraussetzung sterischer Hinderung miteinander vereinbar. Die Neutralisationsreaktion wird in diesem Fall verhindert. Man spricht dabei von „frustrated Lewis pairs“. Über dieses Konzept kann die Metallierungsgeschwindigkeit von (Hetero-)Arylen mit TMP-Basen durch die Anwesenheit zusätzlicher Lewis-Säuren weiter aktiviert werden. Nach Vorkomplexierung der TMP-Base (TMP-M) mit einer Lewis-Säure (LS) dissoziiert dieser Komplex wieder leicht aufgrund der großen sterischen Hinderung durch die TMP-Untereinheit. In der Folge koordiniert die Lewis-Säure (LS) an einen Donor (z.B. Heteroatom im Ring) und das Metallzentrum (M) der Lewis-Base koordiniert an die dirigierende Gruppe (DG) des Substrats. Der über den beschriebenen synergistischen Effekt aus Lewis-Säure und Lewis-Base generierte Übergangszustand führt zu einer beschleunigten Deprotonierung bzw. Metallierung des entsprechenden (Hetero-)Aromaten (Abb. 21).⁵⁸

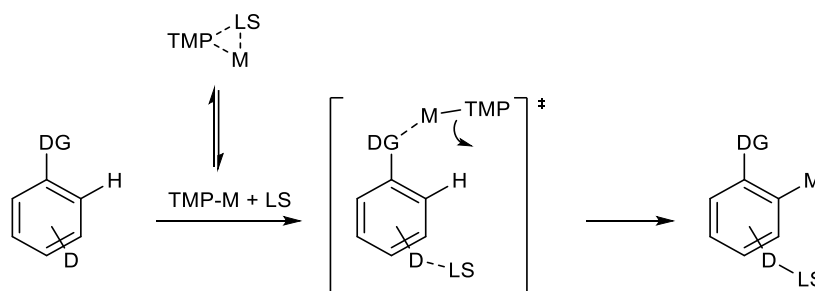


Abb. 21: Synergistische Lewis-Säure-Aktivierung von TMP-Basen zur Metallierung von Arylen und Heteroarylen.⁵⁸

Die starke Lewis-Säure BF_3 ist, wie vor kurzem gezeigt werden konnte, mit einigen TMP-Basen kompatibel. Durch Mischen von $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) mit $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ entsteht das „frustrated Lewis pair“ $\text{TMPMgCl}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{LiCl}$. Diese Base zeichnet sich durch eine gesteigerte Metallierungsgeschwindigkeit an diversen N-Heterocyclen aus. In einigen Fällen konnte bei Verwendung der Base $\text{TMPMgCl}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{LiCl}$ im Vergleich zu $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) eine komplementäre regioselektive Metallierung beobachtet werden.⁷² Andere Weiterentwicklungen des Konzepts zur direkten Ringmetallierung mit TMP-Basen führten u.a. zu der kinetisch aktivierten Base $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ (**40**). Auch direkte Metallierungen mit zinkhaltigen TMP-Basen, wie z.B. $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ (**41**), wurden beschrieben (Abb. 22).⁵⁸

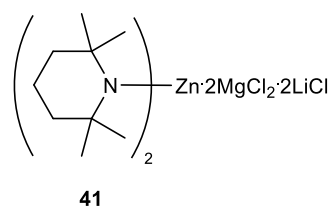
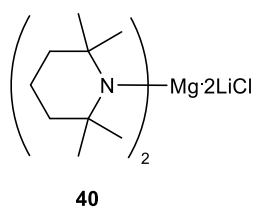


Abb. 22: Weitere TMP-Basen.

2 Themenstellung und Syntheseplanung

2.1 Themenstellung

Ziel dieser Dissertation war es, mit Hilfe direkter Metallierungen von substituierten Isochinolinen neue Synthesewege zur Darstellung verschiedener Typen von aromatischen Alkaloiden zu entwickeln. Zielstrukturen waren Benzylisochinolin-Alkaloide und davon abgeleitete tetracyclische Alkaloide des Aporphin- und Aaptamin-Typs. Weitere Zielstrukturen waren Pyridoacridin-Alkaloide vom Pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-Typ.

Als zentraler Syntheseschritt, um zu diesen Strukturen zu gelangen, sollte eine direkte Metallierung mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) genutzt werden. Grundlage hierfür stellen zwei Publikationen der Knochel-Gruppe^{71,73} dar, die über eine direkte und regioselektive Metallierung sowohl am unsubstituierten Isochinolin (**42**) als auch am 6,7-Dimethoxyisochinolin jeweils an C-1 mittels der sterisch gehinderten Amidbase $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) berichten (Abb. 23).

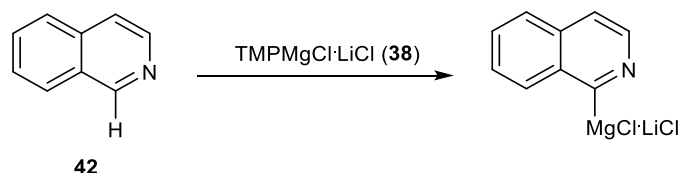


Abb. 23: Metallierung von Isochinolin (**42**) mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) nach Krasovskiy *et al.*⁷¹

Über die direkte Metallierung von 6,7-Dimethoxyisochinolin konnten Metzger *et al.*⁷³ schon das Benzylisochinolin-Alkaloid Papaverin (**8**) synthetisieren. Durch Iodierung des an C-1 selektiv metallierten 6,7-Dimethoxyisochinolin und anschließende Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit einem passenden benzylichen Organozink-Reagenz, welches über eine *in situ* Zink-Insertion am benzylichen Chlorid generiert wurde, konnte Papaverin (**8**) in einer guten Ausbeute von 68 % synthetisiert werden.⁷³

Die C-1 Funktionalisierung von Isochinolinen stellt einen wichtigen Schritt zur Synthese einer Vielzahl an Isochinolin-Alkaloiden dar. Aufbauend auf den oben genannten Publikationen^{71,73} sollten daher verschiedene alkoxy-substituierte Isochinoline an Position 1 mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) metalliert werden und anschließend mit passenden Elektrophilen direkt

oder nach Folgereaktionen zu Benzyl- bzw. Benzoylisochinolin- (Typ **A**), Aaptamin- (Typ **B**), Oxoaporphin- (Typ **C**) und Oxoisoaporphin-Alkaloiden (Typ **D**) umgesetzt werden (Abb. 24).

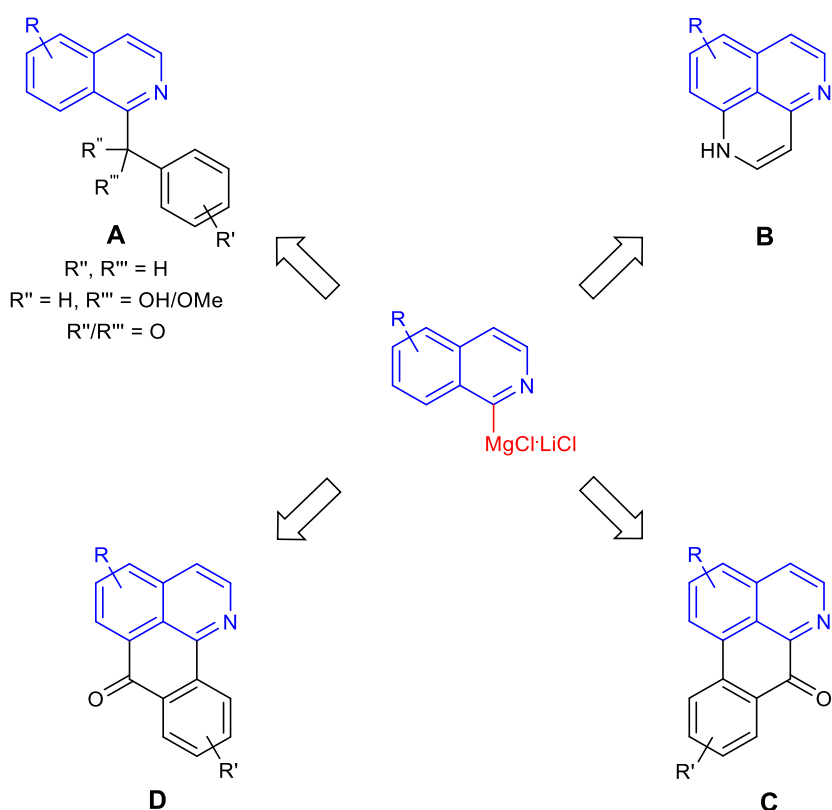
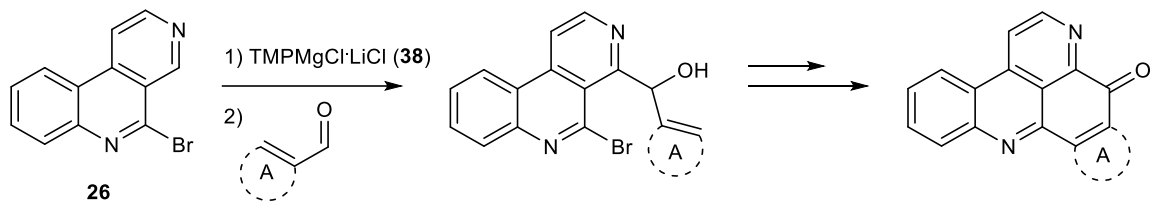
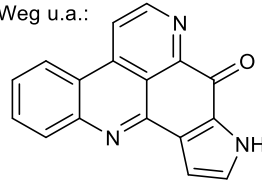


Abb. 24: Metallierte Isochinoline als zentrale Bausteine zur Synthese von Isochinolin-Alkaloiden.

In einem weiteren Projekt sollte basierend auf den Ergebnissen der Dissertation von Alois Plodek⁷⁴ und meiner eigenen Masterarbeit⁷⁵, in denen es gelang, die beiden synthetisch leicht zugänglichen Synthesebausteine 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin und 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) selektiv mit $TMPMgCl \cdot LiCl$ (**38**) an C-5 bzw. C-4 zu metallieren, eine neue und flexible Syntheseroute zu marinen Pyridoacridin-Alkaloiden entwickelt werden. Hierzu sollte in dieser Arbeit 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) an C-4 direkt metalliert und durch Umsetzung mit geeigneten aromatischen Aldehyden funktionalisiert werden. Die so entstehenden Carbinole sollten durch intramolekulare Biaryl-Synthesen zu Verbindungen des Pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-Strukturtyps und primär zum marinen Pyridoacridin-Alkaloid Sebastianin A (**16**) cyclisiert werden (Abb. 25).



Auf diesem Weg u.a.:



Sebastianin A
(16)

Abb. 25: Plan zur Darstellung von Pyridoacridin-Alkaloiden, u.a. von Sebastianin A (16).

2.2 Syntheseplanung

2.2.1 Synthese von Pyrido[4,3,2-*mn*]acridinen über direkte Ringmetallierung

In Fortführung meiner Masterarbeit⁷⁵ sollte die Position 4 des zentralen Synthesebausteins 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) mittels der sterisch gehinderten Metallamidbase $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) regioselektiv und direkt metalliert werden. Abfangen der magnesiierten Zwischenstufe mit geeigneten aromatischen Aldehyden sollte zu sekundären Alkoholen führen. Eine nachfolgende intramolekulare Cyclisierung durch formales Abspalten von Bromwasserstoff oder Brom (bei Einsatz von *ortho*-halogenierten aromatischen Aldehyden) würde die Darstellung der angestrebten Pyrido[4,3,2-*mn*]acridine erlauben. Die intramolekulare Biarylsynthese sollte durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen⁷⁶, radikalische⁷⁷ oder photochemische³⁶ Methoden möglich sein (Abb. 26). Über diesen Weg sollte unter anderem der marine Naturstoffe Sebastianin A (**16**) darstellbar sein (siehe dazu Abb. 25).

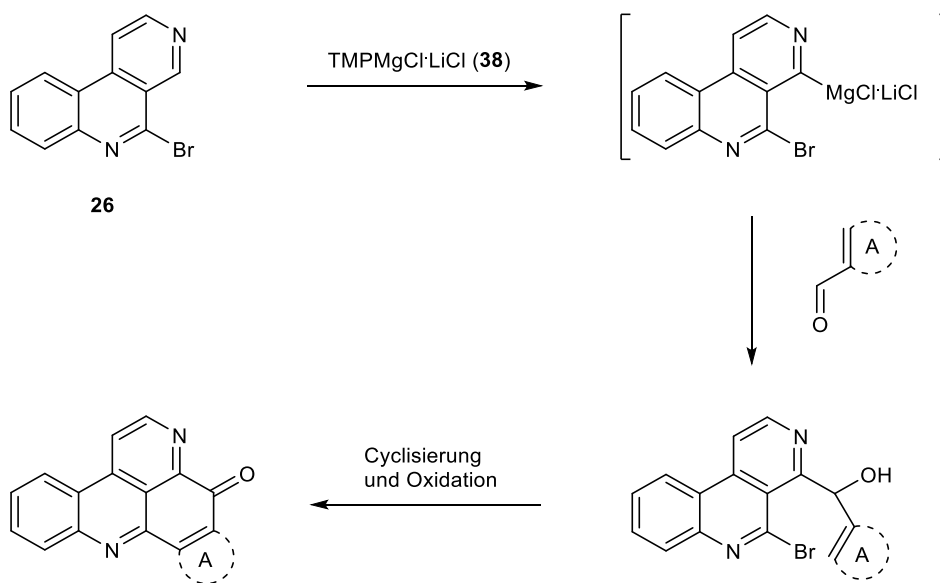


Abb. 26: Geplante Syntheseroute zu Pyridoacridin-Alkaloiden ausgehend von 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**). Ring A stellt einen (hetero)aromatischen Ring dar, der ggf. *ortho*-halogeniert ist.

2.2.2 Synthese von Benz(o)ylisochinolin- und Oxoaporphin-Alkaloiden

Wie bereits beschrieben, sollte als zentraler Schritt die direkte und selektive C-1-Magnesierung alkoxy-substituierter Isochinoline mit der Knochel-Hauser Base (TMPMgCl·LiCl, **38**) dienen. Die metallierten Zwischenstufen sollten dann mit geeignet substituierten Benzaldehyden abgefangen werden, um so zu sekundären Alkoholen zu gelangen. Ausgehend von diesen Alkoholen als flexible Zwischenstufen für weitere Synthesen sollten in je einem weiteren Schritt, entweder durch Hydrogenolyse der benzyllischen Hydroxylgruppe, Oxidation zum Keton oder Veretherung zum Methylether, Benzylisochinoline, Benzoylisochinoline und 1'-Methoxy-substituierte Benzylisochinoline dargestellt werden (Abb. 27). Auf diesem Weg sollte ein divergenter Zugang zu vier weit verbreiteten Subtypen von Benzylisochinolin-Alkaloiden eröffnet werden.

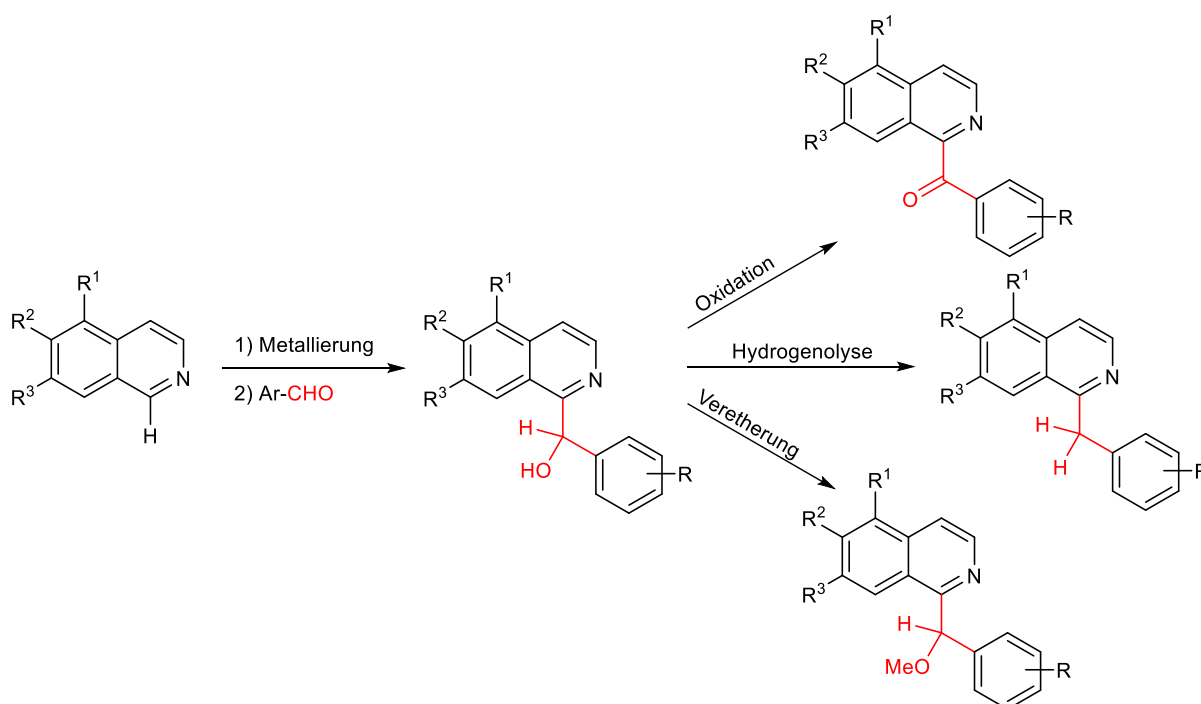


Abb. 27: Geplante Syntheseroute zu Benzylisochinolin-Alkaloiden.

Carbinole, welche durch Umsetzung der metallierten Isochinoline mit *ortho*-brom-substituierten Benzaldehyden dargestellt werden könnten, sollten durch photochemische^{36,78-80}, radikalische⁸¹ oder Palladium-katalysierte^{82,83} intramolekulare Biarylsynthese cyclisiert werden. Dies würde, nach Oxidation der Cyclisierungsprodukte zu den entsprechenden Ketonen, einen neuen Syntheseweg zu Oxoaporphin-Alkaloiden darstellen (Abb. 28).

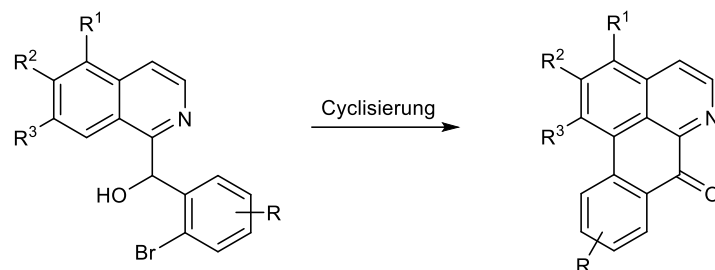


Abb. 28: Geplante Syntheseroute zu Oxoaporphin-Alkaloiden über intramolekulare Biaryl-Synthese und nachfolgende Oxidation zum Keton.

2.2.3 Synthese von Aaptamin und Demethyl(oxy)aaptamin

1987 beschrieben Bassoli *et al.*⁸⁴ eine einfache Synthese des Aaptamins ausgehend von einem Nitrovinylisochinolin, welches mittels Triethylphosphit reaktiv über ein Vinylnitren zu Aaptamin (**28**) cyclisiert wurde. Aufbauend auf dieser Publikation war es ein weiteres Ziel dieser Arbeit, eine neue Syntheseroute zum Nitrovinylisochinolin-Zwischenprodukt und somit zu den Aaptamin-Alkaloiden Aaptamin (**28**) und Demethyl(oxy)aaptamin (**30**) zu entwickeln. Severin *et al.*⁸⁵ konnten 1969 zeigen, dass sich die tertiäre Aminogruppe von 2-Nitroenaminen durch metallorganische Verbindungen verdrängen lässt und man auf diese Weise u.a. 2-Nitrovinyl-Aromaten herstellen kann. Es war daher geplant, 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) an C-1 mittels $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**38**) zu metallieren und anschließend mit *N,N*-Dimethyl-2-nitroethen-1-amin (**44**) umzusetzen, um so direkt zum von Bassoli *et al.*⁸⁴ beschriebenen Nitrovinyl-Zwischenprodukt **45** zu gelangen. Die weitere Cyclisierung zum Aaptamin (**28**) sollte nach der publizierten Methode⁸⁴ durchgeführt werden. Analog sollte über diesen Weg auch Demethyl(oxy)aaptamin (**30**) ausgehend von 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**) und anschließender hydrogenolytischer Benzyletherspaltung synthetisiert werden (Abb. 29).

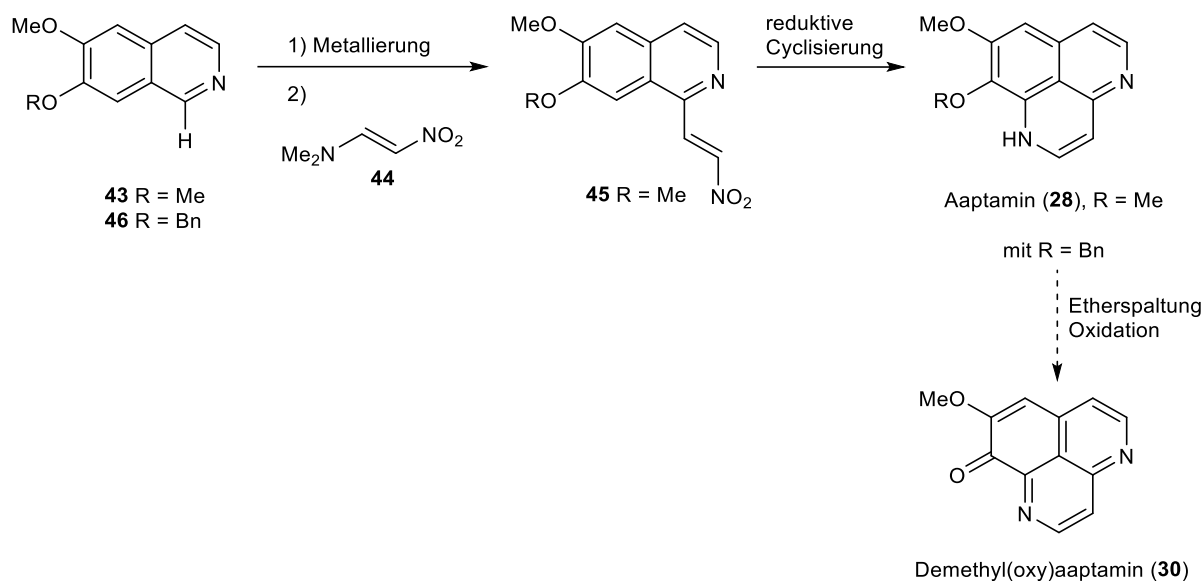


Abb. 29: Geplante Syntheseroute zu den Alkaloiden Aptamin (28) und Demethyl(oxy)aptamin (30).

2.3.4 „One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“ als allgemeiner Zugang zu Oxoisoporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu Oxoisoporphin-Alkaloiden, welche prinzipiell auch auf die Synthese von Oxoaporphin-Alkaloiden erweiterbar sein sollte. Als zentrale Bausteine für beide Alkaloid-Typen sollten dazu geeignet 1,8-difunktionalisierte Isochinoline dienen. Zur Darstellung von Oxoisoporphinen sollte die Position 1 mit einem Halogen (Brom oder Iod) und Position 8 mit einem Carbaldehyd substituiert werden. Ausgehend von einem synthetisch leicht zugänglichen 8-Bromisochinolin sollte über einen Brom/Metall-Austausch und anschließendem Abfangen mit Eschenmoser Salz ein 1-(Isochinolinyl-8-)-*N,N*-dimethylmethanamin entstehen.^{86,87} Die Dimethylmethanamin-Gruppe des Zwischenprodukts sollte dann als *peri*-dirigierende Gruppe in einer weiteren direkten Ringmetallierung eine Funktionalisierung mit Halogenen am C-1 ermöglichen. Gay *et al.*⁸⁸ konnten diese direkte *peri*-dirigierte Ringmetallierungen an 1-(*N,N*-Dimethylaminomethyl)naphthalin durchführen. Über eine Polonovski-artige Reaktion⁸⁹ oder andere Methoden⁹⁰ sollte das Dimethylmethanamin in den entsprechenden Aldehyd überführbar sein (Abb. 30).

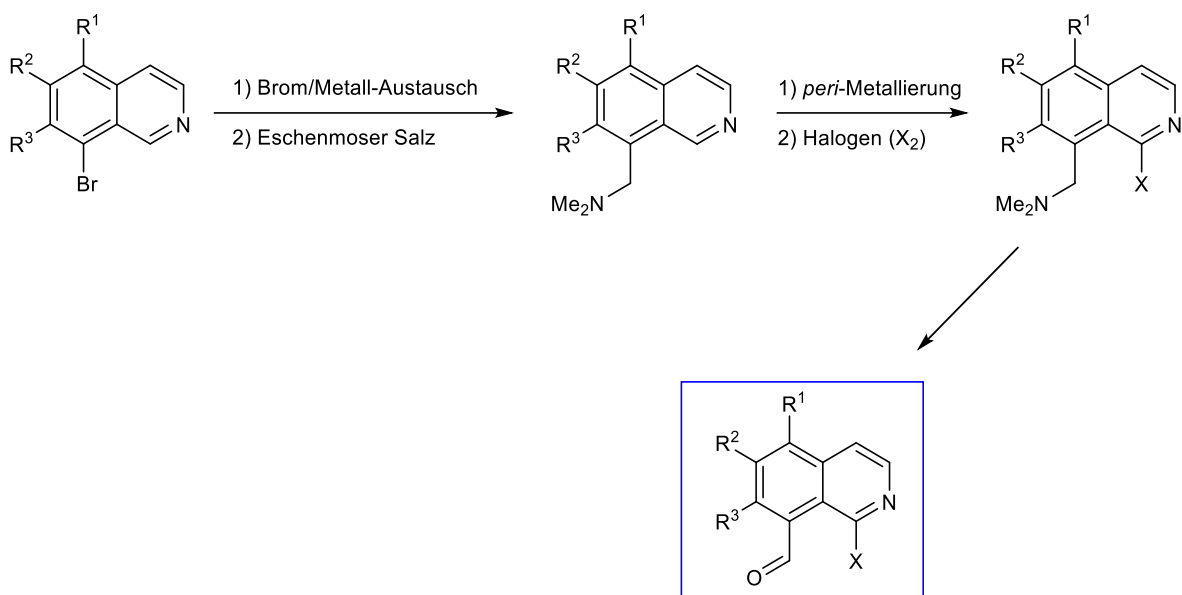


Abb. 30: Geplante Synthese von 1,8-difunktionalisierten Isochinolinen über *peri*-Metallierung als kritischen Schritt.

Um das Oxoaporphin-Gerüst aufzubauen sollten die schon oben erwähnten 8-Bromisoquinoline direkt mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) oder verwandten Amidbasen an C-1 metalliert werden. Ein Abfangen der metallierten Spezies mit DMF oder anderen Formamiden sollte zu einem 8-Bromisoquinolin-1-carbaldehyd führen (Abb. 31).

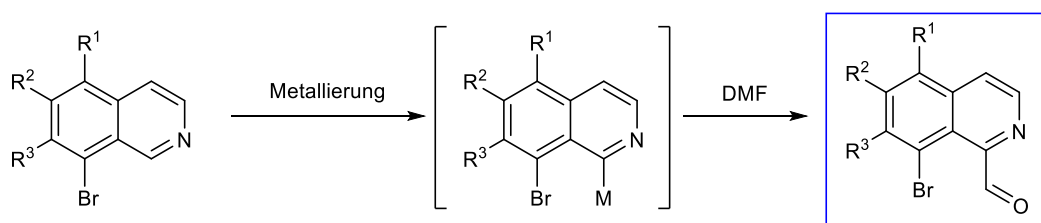


Abb. 31: Geplante Synthese von 1,8-difunktionalisierten Isochinolinen über direkte Metallierung als kritischen Schritt.

Diese so erhaltenen 1,8-difunktionalisierten Isochinoline sollten in einer anschließenden Eintopf-Synthese direkt zu Oxoisoaporphin- bzw. Oxoaporphin-Alkaloiden umgesetzt werden. Grundlage hierfür ist eine Publikation von Paul *et al.*⁹¹ Diese Autoren konnten zeigen, dass *ortho*-Brombenzaldehyde mit *ortho*-Bromphenylboronsäuren direkt unter Palladium-Katalyse in einer „One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“-Reaktion zu Fluoren-9-onen umgesetzt werden können.⁹¹ Diese Methode sollte nun vom Aufbau eines Fünfrings (im Fluoren) auf die Synthese von Sechsringen in den anvisierten Alkaloiden erweitert werden. Dazu sollten

die oben beschriebenen Bausteine mit einer passend substituierten *ortho*-Bromphenylboronsäure analog der Vorschrift von Paul *et al.*⁹¹ zu den entsprechenden Oxoisoaporphin- bzw. Oxoaporphin-Alkaloiden umgesetzt werden (Abb. 32).

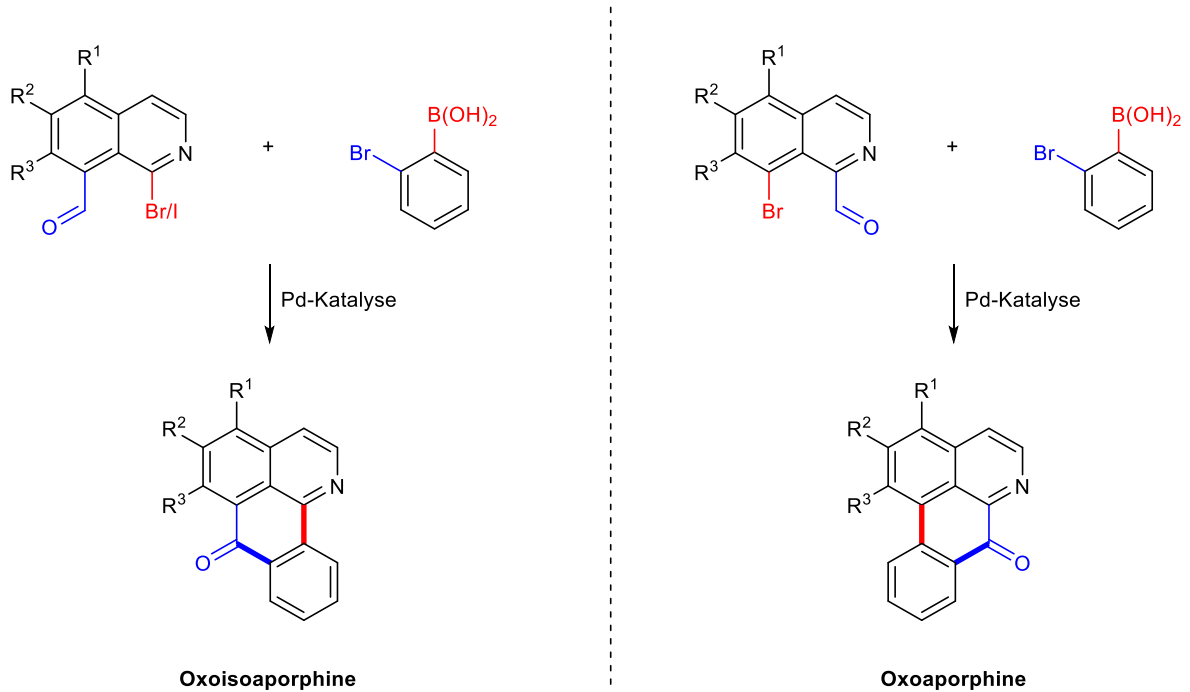


Abb. 32: Geplante Syntheseroute zu Oxoisoaporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden.

3 Synthesen

3.1 Synthese von Pyrido[4,3,2-*mn*]acridinen über direkte Ringmetallierung von Brom-substituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridinen und anschließende intramolekulare Biaryl-Synthese

Die in diesem Kapitel beschriebenen Synthesen entstanden zu Anfang meiner Promotion und stellen eine Fortführung der Ergebnisse meiner eigenen Masterarbeit⁷⁵ und der bereits von Dr. Alois Plodek in seiner Dissertation⁷⁴ beschriebenen Ergebnisse dar. In meiner Masterarbeit konnte anhand eines Deuterierungsexperiments gezeigt werden, dass das in wenigen Stufen synthetisierbare 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) selektiv in Position 4 metalliert werden kann. Allerdings kam es zur Bildung nicht genauer charakterisierbarer Nebenprodukte, weshalb die deuterierte Spezies (**26-D**) lediglich in 54 % Ausbeute in Mischung mit nicht-deuteriertem 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) im Verhältnis von 8 : 2 gewonnen wurde (Abb. 33).⁷⁵

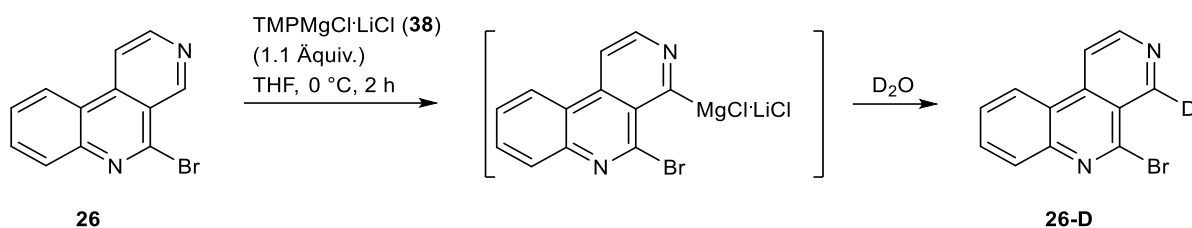


Abb. 33: Metallierung von 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) nach Melzer.⁷⁵

In dieser Arbeit sollte versucht werden das an Position 4 metallierte 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) durch Abfangen mit aromatischen Aldehyden in die entsprechenden Diaryl-Carbinole zu überführen. Diese Carbinole könnten in einer anschließenden intramolekularen Cyclisierung zu diversen Pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-Alkaloiden umgesetzt werden. Ähnliche intramolekulare Biaryl-Synthesen wurden bereits über Palladium-katalysierte⁷⁶, photochemische³⁶ oder radikalische⁷⁷ Cyclisierungsreaktionen bewerkstelligt. Die Cyclisierung der sekundären Alkohole erfordert einen anschließenden Oxidationsschritt, um zu den gewünschten Alkaloiden zu gelangen, sofern die Oxidation zum Keton nicht schon spontan bei der Aufarbeitung unter Luftsauerstoff stattfindet (Abb. 34).

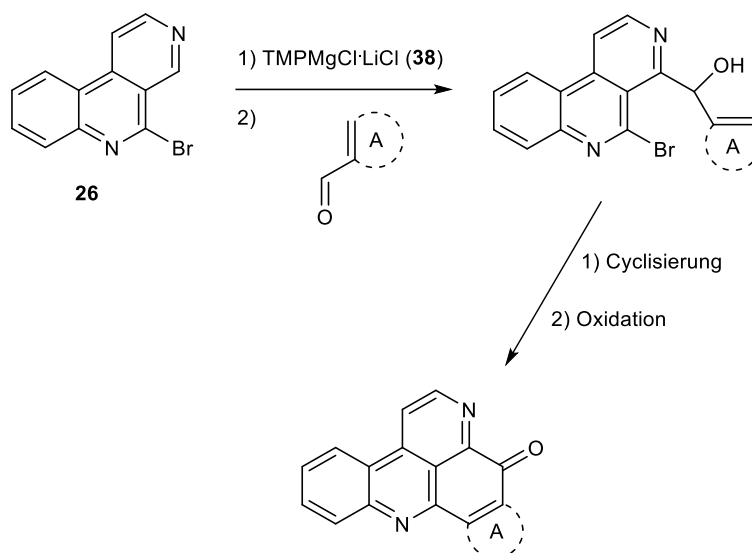


Abb. 34: Synthesepfad zur Darstellung von Pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-Alkaloiden ausgehend von **26** mit Variabilität in Ring A der anvisierten Pentacyclen.

3.1.1 Versuche zur Funktionalisierung von 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin durch regioselektive Metallierung an Position 4 durch $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ und anschließendes Abfangen mit aromatischen Aldehyden

Analog der bereits in meiner Masterarbeit beschriebenen Vorschrift zur Metallierung von 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) an C-4 wurde **26** zunächst bei 0 °C zwei Stunden mit 1.1 Äquivalenten $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) umgesetzt.⁷⁵ Anschließendes Versetzen mit 1.1 Äquivalenten Benzaldehyd (**47**) und Aufarbeitung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung führte allerdings nicht zum erwarteten 4-substituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridin (**48**) (Abb. 36). Neben Edukt **26**, welches zu 68 % zurückgewonnen wurde, konnte ein weiteres Nebenprodukt isoliert, aber nicht genauer charakterisiert werden. Unter denselben Reaktionsbedingungen wurde anstelle des Benzaldehyds (**47**) Thiophen-2-carbaldehyd (**49**) als Elektrophil eingesetzt. Auch bei diesem Versuch konnte das gewünschte Produkt **50** nicht dargestellt werden (Abb. 36). Neben Edukt **26** wurden über DC-Kontrolle weitere Produkte beobachtet, die, wie Kontrollexperimente zeigten, schon während der Metallierungsphase auftraten. Um die Bildung dieser unerwünschten Produkte zu vermeiden, wurde versucht, die Metallierung bei tieferen Temperaturen durchzuführen. Hierzu wurde das 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) in mehreren Versuchen bei Temperaturen zwischen -78 und -20 °C jeweils für zwei Stunden mit 1.1 Äquivalenten $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) umgesetzt, bevor Benzaldehyd (**47**) oder Thiophen-2-carbaldehyd (**48**) zugegeben wurde. Unter all diesen Reaktionsbedingungen kam es nicht zur Bildung der angestrebten Produkte (Abb. 36). Edukt **26** konnte in großer Menge

(> 80 %) neben nicht genauer charakterisierbaren Nebenprodukten zurückgewonnen werden. Zu beobachten war, dass es bei tieferen Reaktionstemperaturen (-55 und -78 °C) zu keinerlei Reaktion kam. Es ist davon auszugehen, dass bei diesen Temperaturen keine Metallierung stattfand. Eine Verkürzung der Reaktionszeit führte ebenso wenig zum gewünschten Produkt wie die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur und die Erhöhung auf 2.2 Äquivalente TMPMgCl·LiCl (**38**). Kessar *et al.*⁹², und in Fortführung dieser Arbeiten auch Jaric *et al.*^{72,93}, konnten zeigen, dass eine Adduktbildung des Lewis-basischen Pyridins mit der Lewis-Säure BF₃ eine α-Metallierung mittels LTMP bzw. auch TMPMgCl·LiCl (**38**) erleichtert. Jaric konnte sogar zeigen, dass Chinoline über dieses Lewis-Base/Säure-Addukt für eine Magnesierung mit TMPMgCl·LiCl (**38**) leichter zugänglich sind (Abb. 35).⁹³

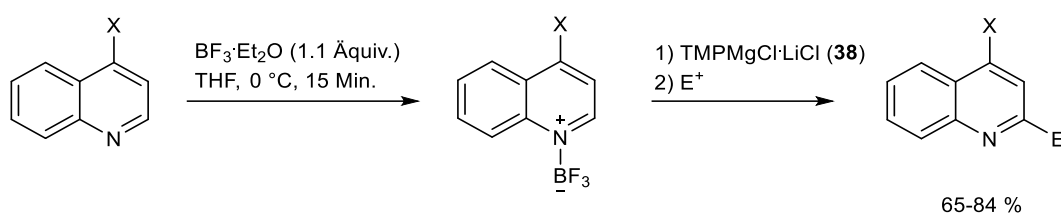


Abb. 35: Selektive Metallierung von Chinolinen über Komplexierung mit BF₃ und anschließende Zugabe von TMPMgCl·LiCl (**38**) nach Jaric.⁹³

In weiteren Versuchen wurde daher **26** durch Mischen mit BF₃·Et₂O vorkomplexiert. Die anschließende Metallierung mit TMPMgCl·LiCl (**38**) bei -10 °C und Zugabe von Thiophen-2-carbaldehyd (**49**) führte allerdings zu keinerlei Umsetzung. Eine DC-Kontrolle zeigte an, dass lediglich Edukt **26** in der Reaktionsmischung zu finden war. Es kam hier zu keiner Nebenreaktion während der Metallierungsphase. Auch die Vorbehandlung der Base **38** mit BF₃·Et₂O zum „frustrated Lewis pair“ (siehe Kapitel 1.3.2) TMPMgCl·BF₃·LiCl bei -40 °C und Metallierung von **26** bei gleicher Temperatur über zwei Stunden lieferte nach anschließender Reaktion mit den aromatischen Aldehyd **47** bzw. **49** nicht die gewünschten Carbinole **48** und **50** (Abb. 36).

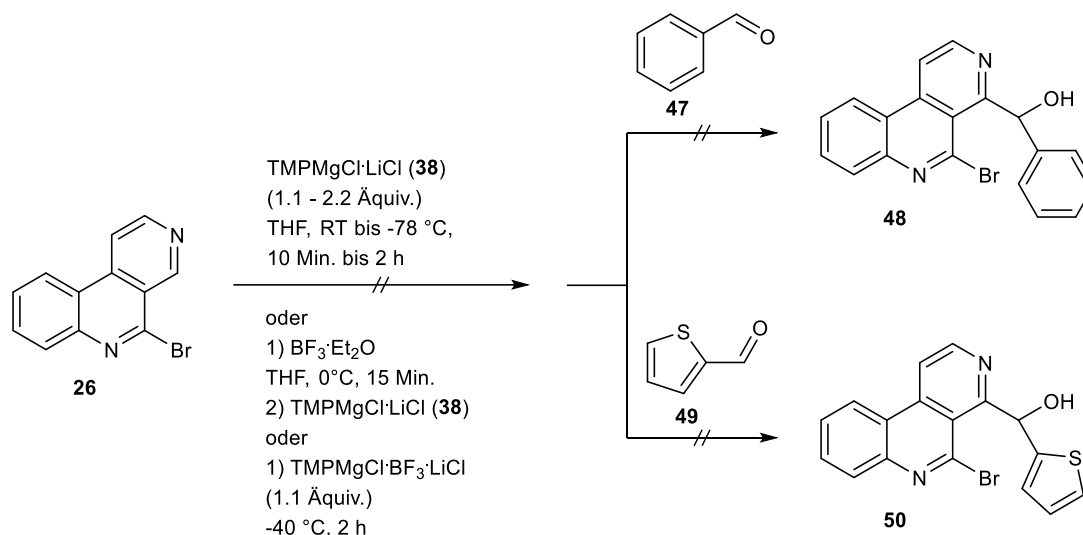


Abb. 36: Versuche zur regioselektiven Metallierung von 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) oder verwandter Basen und anschließendes Abfangen mit aromatischen Aldehyden.

Da alle unternommenen Versuche zur Metallierung von 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) und zur daran anschließenden Umsetzung mit den aromatischen Aldehyden **47** und **49** zu den gewünschten Carbinolen **48** und **50** fehl schlugen, wurde darauf verzichtet, weitere Anstrengungen in diese Richtung zu unternehmen. Zusätzlich war aufgrund der mittlerweile von Plodek beschriebenen Ergebnisse zu erwarten, dass eine im Weiteren geplante intramolekulare Biaryl-Synthese ausgehend von den Carbinolen **48** und **50** nicht zur gewünschten Cyclisierung zu den entsprechenden Pyridoacridinen führen würde.⁷⁴ Die Entwicklung eines neuen Synthesewegs zu Pyridoacridinen über die direkte Metallierung von 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) wurde schließlich eingestellt.

3.1.2 Funktionalisierung von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin durch TMPMgCl·LiCl und Parham-artige Cyclisierung zum Pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-Grundgerüst

Wie im vorangehenden Kapitel 3.1.1 beschrieben wurde, ist es nicht gelungen das durch Metallierung mit TMPMgCl·LiCl (**38**) an C-4 magnesiierte 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) mit aromatischen Aldehyden zu den entsprechenden Carbinolen umzusetzen und so einen neuen Syntheseweg zur Pyrido[4,3,2-*mn*]acridinen zu ermöglichen. Plodek konnte in seiner Dissertation jedoch zeigen, dass der regioisomere Baustein 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**51**) sehr wohl mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) in Position 5 funktionalisierbar ist. Er konnte auf

diese Weise durch Umsetzung des an C-5 magnesiierten 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridins (**51**) mit aromatischen Aldehyden diverse Carbinole darstellen (Abb. 37).⁷⁴

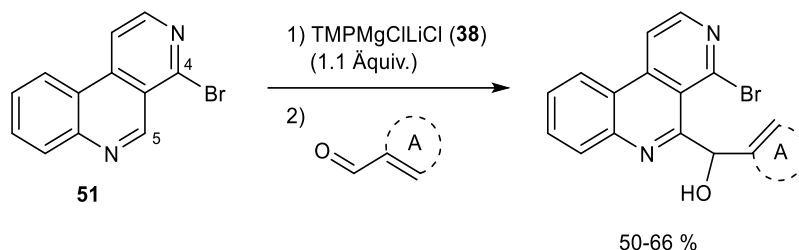


Abb. 37: Regioselektive Metallierung von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**51**) mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) und anschließendes Abfangen mit aromatischen Aldehyden nach Plodek.⁷⁴

Es stellte sich vor diesem Hintergrund die Frage, ob es möglich ist, 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**51**) nach Metallierung mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) auch mit anderen Elektrophilen umzusetzen und so einen Zugang zu Pyrido[4,3,2-*mn*]acridinen zu finden. Eine Transmetallierung des magnesiierten **51** mit ZnCl₂ könnte nachfolgend Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungsreaktionen mit passend substituierten *ortho*-Halogenarylestern ermöglichen. Ein anschließender Halogen/Metall-Austausch mit *n*-BuLi oder *i*PrMgCl·LiCl könnte zu einer Parham-artigen intramolekularen Cyclisierung führen, indem der remote-stehende Ester durch das nukleophile Kohlenstoffatom abgefangen wird („intramolekulares trapping“). Auf diesem Weg sollten ausgehend von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**51**) Verbindungen vom Pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-Typ dargestellt werden können.

3.1.2.1 Direkte Metallierung von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin mittels TMPMgCl·LiCl und nachfolgende Reaktionen mit Elektrophilen

Um die von Plodek beschriebene Metallierung von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**51**)⁷⁴ genauer zu untersuchen wurde zunächst ein „D₂O-Quenching“-Experiment durchgeführt. Entsprechend der Vorschrift von Plodek wurde 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridins (**51**) zwei Stunden bei -40 °C mit 1.1 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**38**) umgesetzt.⁷⁴ Anschließend wurde D₂O zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Hierbei kam es während der Metallierung zu einer intensiven Rotfärbung der Ansatzlösung, welche nach Aufarbeitung aber wieder verschwand. Edukt **51** konnte in Mischung mit der in Position 5 deuterierten Spezies **51-D** in 70 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 38).

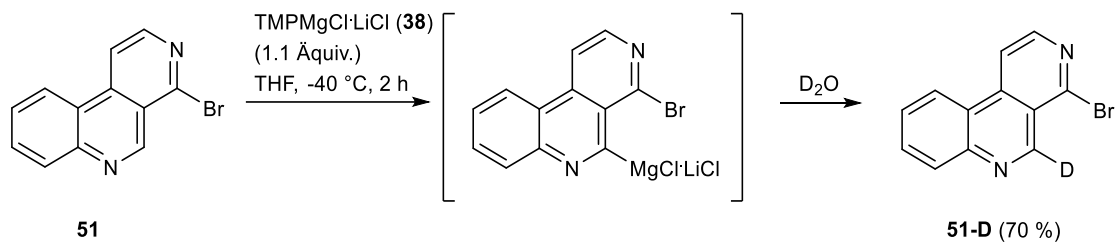


Abb. 38: Deuterium-Abfang-Experiment nach Metallierung von 4-Brombenzo[c][2,7]-naphthyridin (**51**) mittels TMPMgCl·LiCl (**38**).

Eine ¹H NMR-Analyse zeigte, dass an C-5 zu ca. 60 % Deuterium eingebaut wurde und somit **51** und seine deuterierte Form **51-D** in einem Verhältnis von 6 : 4 nebeneinander vorlagen (Abb. 39).

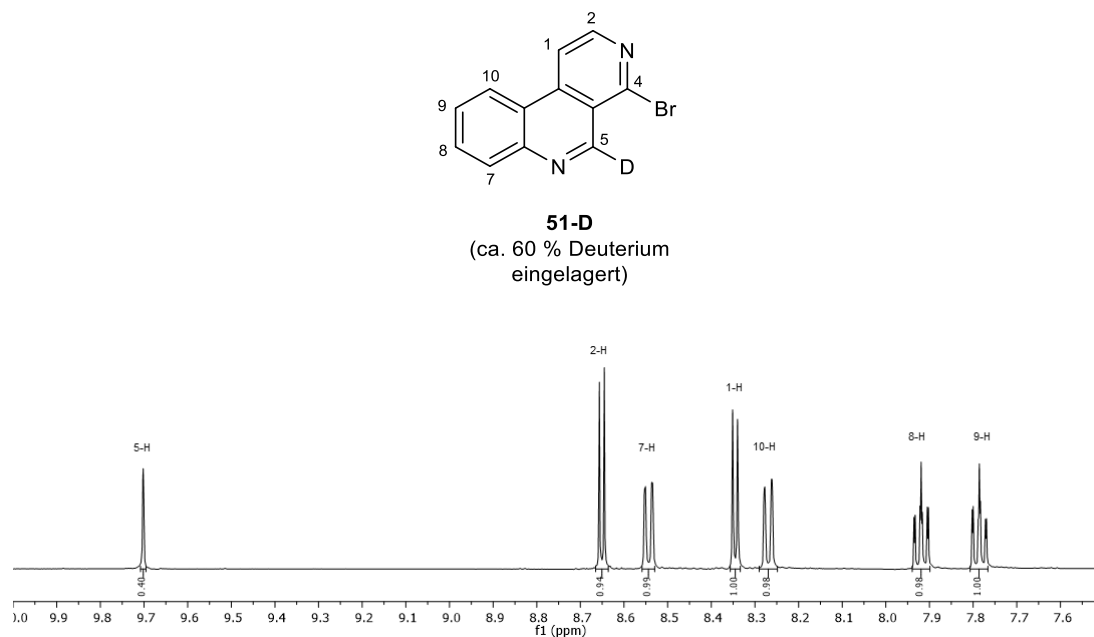


Abb. 39: ¹H NMR Spektrum von **51-D** in 6 : 4 Mischung mit **51**.

Die beschriebene regioselektive Funktionalisierung über direkte Ringmetallierung mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) wurde durch Reaktion der metallierten Spezies von **51** mit verschiedenen Elektrophilen weiter überprüft. So wurden zu **51** nach der Reaktion mit TMPMgCl·LiCl (**38**) (1.1 Äquiv., -40 °C, 2 h) 1.1 Äquivalente Diethylcarbonat (**52**) zugesetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit NH₄Cl-Lösung aufgearbeitet. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte der Ethylester **53** in einer Ausbeute von 37 % dargestellt werden (Abb. 40). Eine Reaktion des metallierten Intermediats mit Allyliodid (**54**) konnte nach Transmetallierung mit einer katalytischen Menge CuCN·2LiCl durchgeführt werden und generierte das 5-Allyl-

Produkt **55** in 37%iger Ausbeute. Erstaunlicherweise führte die Reaktion mit Iodmethan nach Zugabe von $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ nicht zum gewünschten Produkt. In diesem Fall konnte lediglich Edukt **51** zu 78 % zurückgewonnen werden. Dagegen reagierten die beiden Aryliodide 2-Iodbenzoesäuremethylester (**56**) und 4-Iodnicotinnitril (**57**; im Rahmen einer von mir betreuten Bachelorarbeit von Yasemin Yoluc in Analogie zur Synthese von Jaric⁹³ über direkte BF_3 -unterstützte Metallierung mit $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ (**41**) aus Nicotinnitril synthetisiert) in einer Negishi-Kreuzkupplung mit Edukt **51**. Dazu wurde das an C-4 metallierte 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**51**) mit ZnCl_2 (1.1 Äquivalente, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h) transmetalliert und in Anwesenheit von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 mol%) und $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ (10 mol%) zu den Biarylen **58** und **59** in Ausbeuten von 26 bzw. 46 % umgesetzt (Abb. 40). Bei keiner dieser Reaktionen konnten Nebenprodukte beobachtet werden.

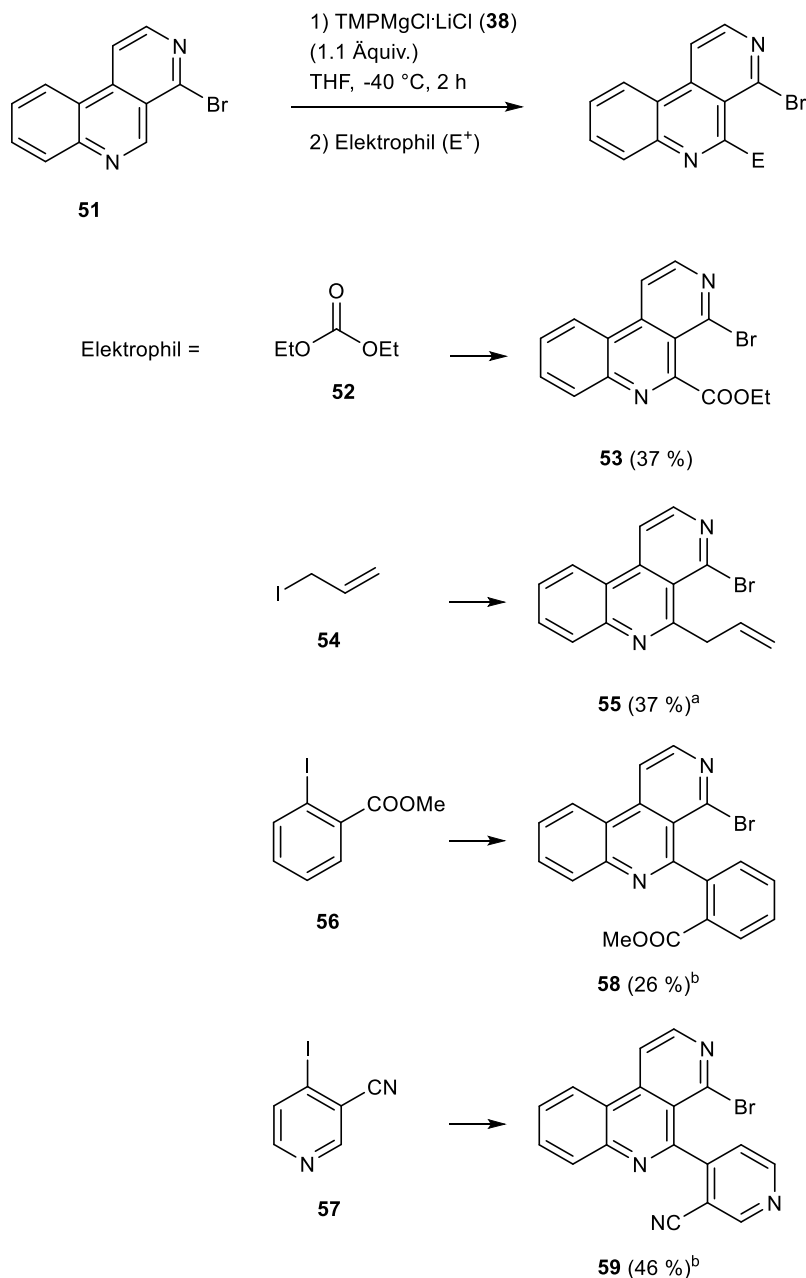


Abb. 40: Synthese 5-substituierter Benzo[*c*][2,7]naphthyridine durch regioselektive Metallierung von **51** mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) und nachfolgende Reaktion mit Elektrophilen. Reaktionsbedingungen: [a] Zusatz von 0.1 Äquiv. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$. [b] Transmetallierung mit 1.1 Äquiv. ZnCl_2 und anschließende Negishi-Kreuzkupplung unter Verwendung von $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{P}(2\text{-furyl})_3$.

Zur Darstellung des marinen Pyridoacridins Sebastianin A (**16**) wurde das Biaryl **60** als Zwischenstufe angestrebt. Als Kupplungspartner bei der Negishi-Kupplung für die metallierte Spezies von **51** sollte das Pyrrol **61** dienen, welches zunächst ausgehend von kommerziell erhältlichem *N*-Boc-Prolinmethylester (**62**) nach einer literaturbekannten Methode dargestellt wurde (Abb. 41).⁹⁴

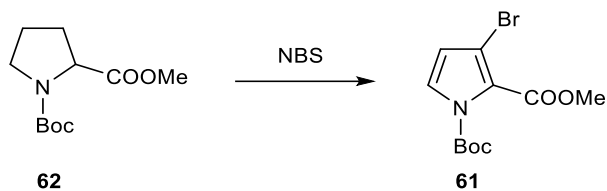


Abb. 41: Darstellung des Pyrrols **61** nach Axford *et al.*⁹⁴

Pyrrol **61** wurde ebenfalls nach oben beschriebener Methode in einer Palladium-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung mit an C-5 magnesiertem 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**51**) nach Transmetallierung mit ZnCl₂ umgesetzt. Diese Reaktion führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **60**. Vielmehr kam es lediglich zum Verlust der *N*-Boc-Schutzgruppe und das *N*-entschützte Pyrrol **63** wurde in 78%iger Ausbeute gewonnen (Abb. 42). Da die Boc-Schutzgruppe des Pyrrols **61** nach Literaturangabe durch Reaktion mit ZnBr₂ entfernt wird, schien Verbindung **61** ebenso wenig mit ZnCl₂ vereinbar zu sein.⁹⁴ Dies erschwerte vermutlich die Negishi-Kreuzkupplung von metalliertem **51** mit dem beschriebenen Pyrrol **61**.

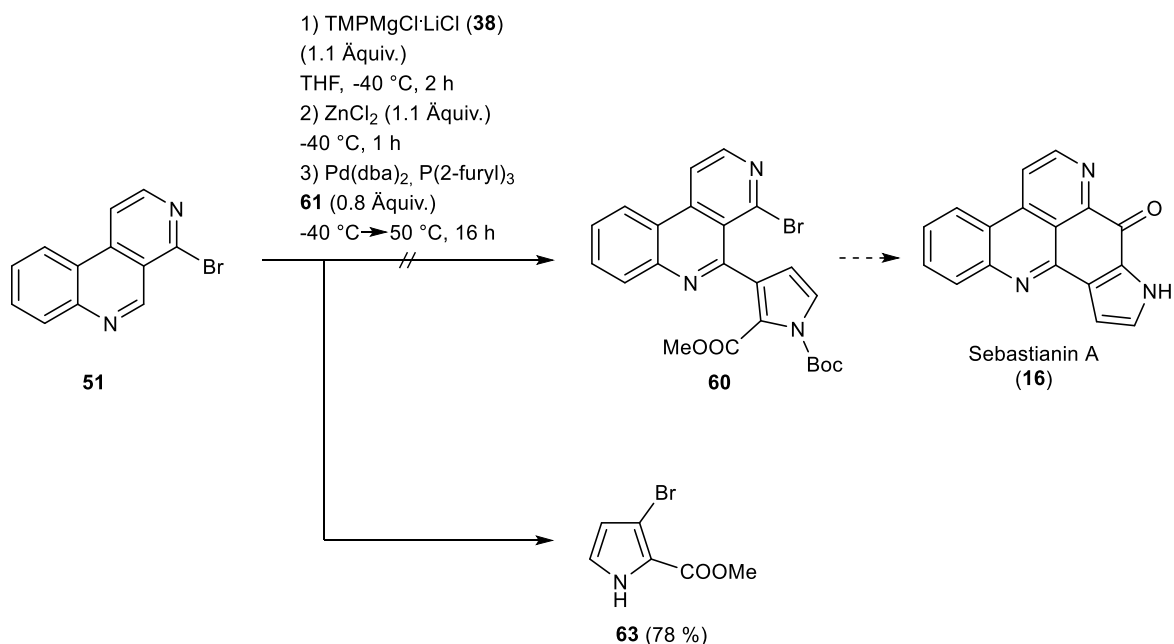


Abb. 42: Versuch zur Darstellung des Biaryls **60**.

Für einen weiteren Versuch wurde das Pyrrol **63** (nach Literatur⁹⁴ synthetisiert) am Stickstoff mit einer SEM-Schutzgruppe geschützt. Diese sollte unter den Reaktionsbedingungen bei der Metallierung von **51** mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) sowie der nachfolgenden Transmetallierung mit ZnCl₂ und Negishi-Kreuzkupplung stabil sein. Um die SEM-Schutzgruppe einzuführen,

wurde das Pyrrol **63** mit NaH am Stickstoff bei 0 °C deprotoniert und danach mit (2-Chlormethoxyethyl)trimethylsilan (= SEM-Cl) über 16 Stunden bei Raumtemperatur in nahezu quantitativer Ausbeute zum Zielprodukt **64** umgesetzt (Abb. 43).

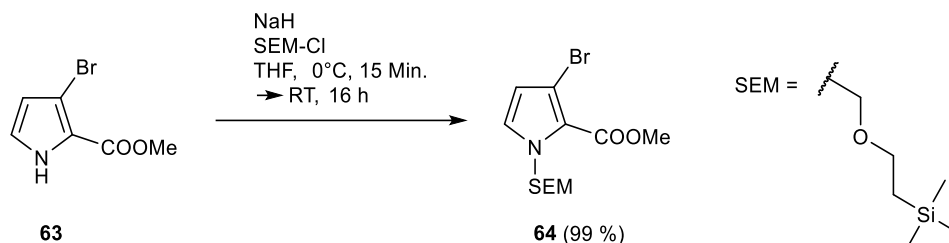


Abb. 43: Darstellung des SEM-geschützten Pyrrols **64**.

Das SEM-Pyrrol **64** wurde dann ebenfalls in einer Palladium-katalysierten Negishi-Kupplung mit dem 5-Zink-Intermediat des 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridins (**51**) umgesetzt. Allerdings kam es unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht zur Bildung des Zielprodukts **65**. Beide Ausgangsstoffe **51** und **64** konnten zurückgewonnen werden (Abb. 44). Ein Verlust der SEM-Schutzgruppe wurde nicht beobachtet. Die Bemühungen zu einer Totalsynthese von Sebastianin A (**16**) wurden daraufhin eingestellt.

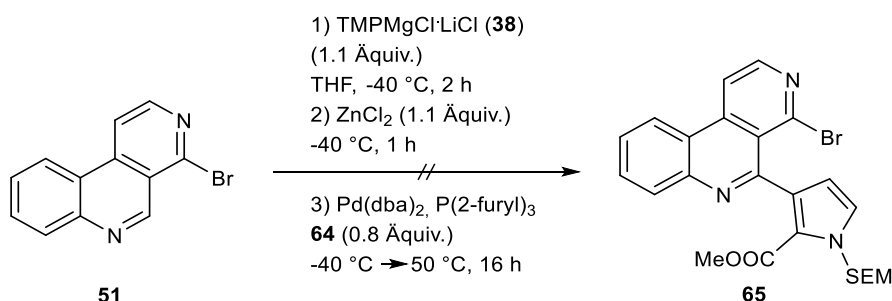


Abb. 44: Versuch zur Darstellung des Biaryls **65** über Negishi-Kreuzkupplung mit SEM-geschütztem Pyrrol **64**.

3.1.2.2 Ringschluss der Biaryle **58** und **59** zu Pyrido[4,3,2-*mn*]acridinen über Brom/Metall-Austausch und nachfolgendes intramolekulares „Trapping“ der Esterfunktion

Die an Position 5 substituierten 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridine **58** und **59** sollten in einem abschließenden Schritt über eine Parham-artige Cyclisierungsreaktion zu Pyridoacridinen

umgesetzt werden. Dazu war geplant, an Position 4 einen Brom/Metall-Austausch vorzunehmen, ohne gleichzeitig die Ester- bzw. Cyanogruppe anzugreifen. Die metallierte Spezies sollte anschließend nukleophil am Carbonylkohlenstoff angreifen und nach Abgang eines Alkoholats zum pentacyclischen Keton reagieren.

Diese Cyclisierungsmethode wurde zunächst am leicht zugänglichen Biaryl **58** getestet. Dazu wurde **58** zwei Stunden bei 0 °C mit 2.2 Äquivalenten $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ umgesetzt. Nach Aufarbeitung mit NH_4Cl -Lösung konnte das Pyridoacridin-Analogon **66** in 28%iger Ausbeute sauber isoliert werden (Abb. 45). Zwar konnte kein Edukt **58** zurückgewonnen werden, jedoch aber ein weiteres nicht genauer charakterisiertes Nebenprodukt. Hierbei handelte es sich vermutlich um das debromierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **67**. Dies spricht dafür, dass der Brom/Metall-Austausch vollständig verläuft, jedoch das intramolekulare „Trapping“ der Esterfunktion zum cyclisierten Produkt **66** nicht vollständig abläuft. $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ wurde für den Brom/Metall-Austausch gewählt, da es im Gegensatz zu $n\text{-BuLi}$ besser mit labilen Funktionalitäten wie Ester, Nitril, etc. kompatibel ist.⁶⁷

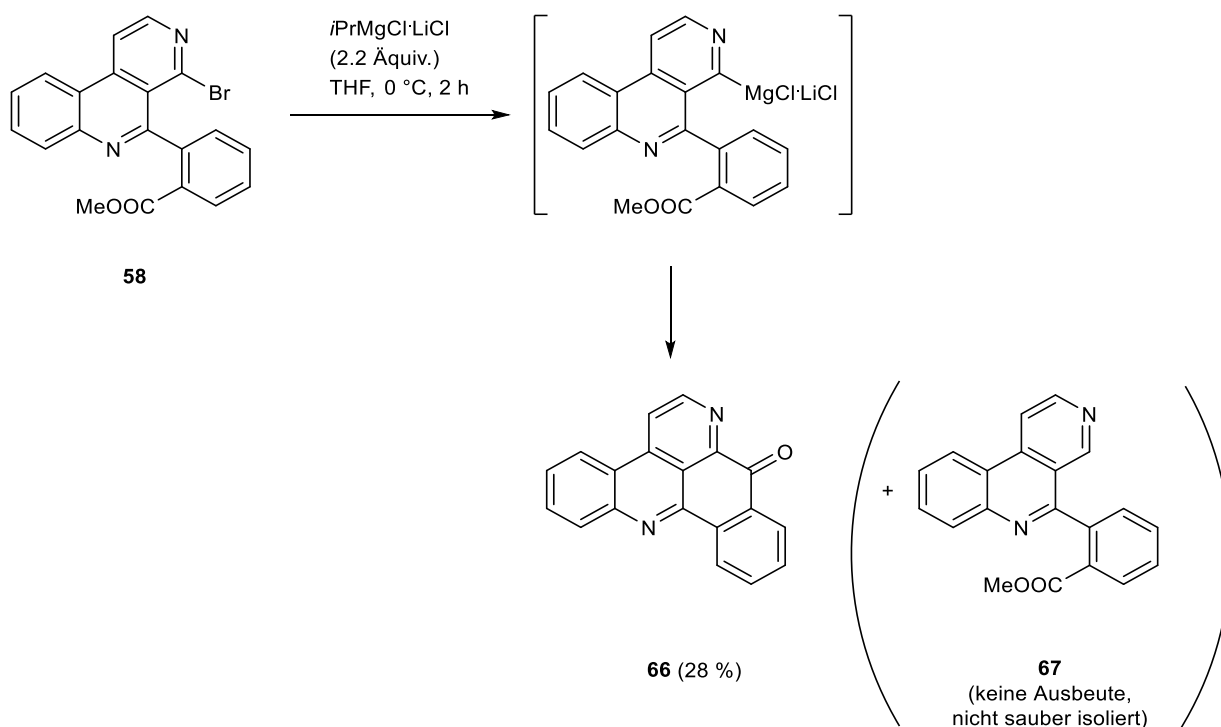


Abb. 45: Synthese des Pyrido[4,3,2-*mn*]acridins **66** ausgehend von **58** über Brom/Magnesium-Austausch und intramolekulares „Trapping“ des Methylesters.

Auf gleiche Weise wurde versucht, das Biaryl **59** zum Pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-Alkaloid Demethyldeoxyamphimedinin (**15**) zu cyclisieren. Zwar wird hierbei vom Nitril ausgegangen, trotzdem könnte es in analoger Weise zum Ester nach anschließender wässrig-saurer Aufarbeitung zum gewünschten Produkt **15** führen. Kristensen beschrieb zur Synthese von

Pyridoacridinen bereits ähnliche Cyclisierungsreaktionen über nukleophile Addition metallierter Spezies an eine Cyanogruppe.⁹⁵ So wurde Verbindung **59** zwei Stunden bei 0 °C mit 2.2 Äquivalenten $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ zur Reaktion gebracht. Eine DC-Kontrolle zeigte nach der Metallierungsphase neben Edukt **59** einige weitere Produkte an, jedoch noch nicht das gewünschte Pyridoacridin-Alkaloid **15**. Der Reaktionsansatz wurde deshalb, analog der von Kristensen beschriebenen Cyclisierungsmethode⁹⁵, mit 4 M Salzsäure versetzt und zwölf Stunden bei 70 °C erwärmt. Nach Neutralisation mit K_2CO_3 konnte das Zielprodukt Demethyldeoxyamphimedidin (**15**) nicht isoliert werden (Abb. 46). Es kam lediglich zur Bildung diverser nicht genauer charakterisierter unerwünschter Produkte.

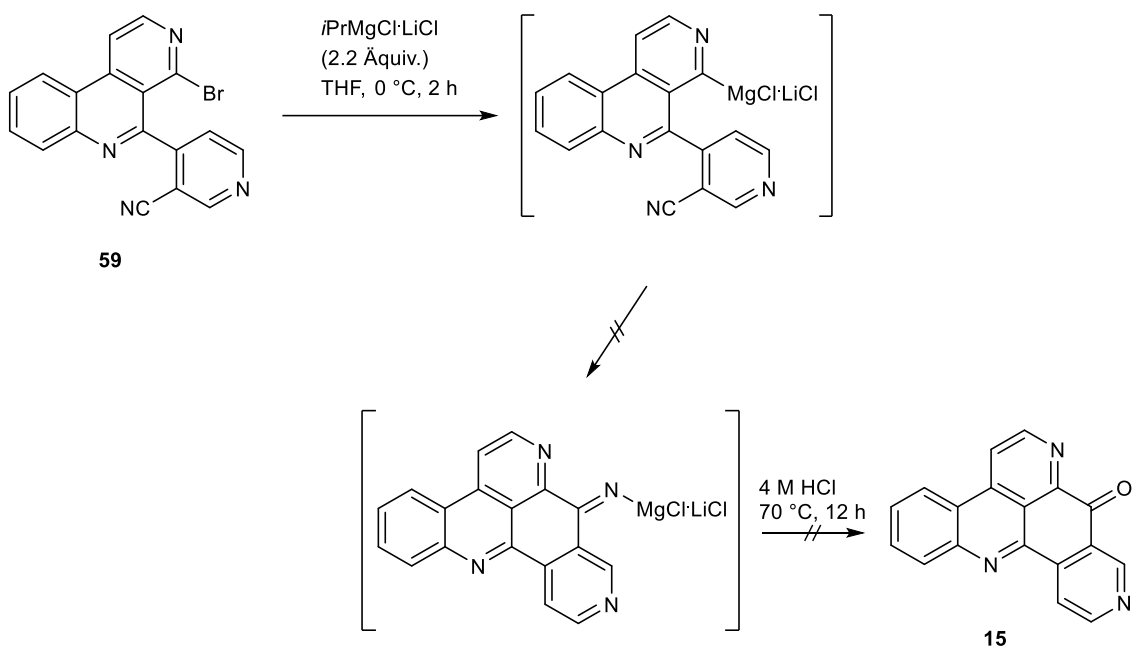


Abb. 46: Versuch zur Synthese des Alkaloids Demethyldeoxyamphimedidin (**15**) ausgehend von **59** über Brom/Magnesium-Austausch und intramolekulares „Trapping“ des Nitrils.

3.2 Divergender Zugang zu Benz(o)ylisochinolin- und Oxoaporphin-Alkaloiden über regioselektive Ringmetallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen

Die bereits in der Einleitung (Kapitel 1.1.3) beschriebenen Synthesen von Benzyl- und Benzoylisochinolinen beruhen meist auf den bekannten Isochinolin-Synthesen nach Bischler-Napieralski bzw. Pictet-Spengler, welche jedoch nach der Cyclisierung einen Dehydrierungsschritt benötigen, um das voll aromatisierte Isochinolin zu erhalten.²⁴ Allerdings müssen Varianten dieser Methoden angewendet werden, um andere Gruppen als Methylen an C-1 aufzubauen.²⁶⁻³¹ Auch Pomeranz-Fritsch-Synthesen eignen sich nur bedingt zur Darstellung von Benzylisochinolinen.^{32,33} Modernere Synthesen nutzen entweder direkte Acylierung eines Isochinolin-Rings mit Benzoyl-Radikalen^{34,35} oder Folgereaktionen an 1-Iodisochinolinen.^{36,37} In dieser Arbeit sollte nun ein Zugang zu dieser Substanzklasse gefunden werden, der von einer direkten C-1 Funktionalisierung alkoxy-substituierter Isochinoline ausgeht. Durch nachfolgende Syntheseschritte sollten die erhaltenen Intermediate leicht in eine Vielzahl verschiedener Benzylisochinolin-Alkaloide überführt werden können. Über diesen Weg sollte ausgehend vom Isochinolin-Grundgerüst außerdem die Substanzklasse der Oxoaporphin-Alkaloide zugänglich gemacht werden. Wie schon im voranstehenden Kapitel 3.1 sollte als zentraler Syntheseschritt wiederum eine regioselektive Metallierung mit der Knochel-Hauser-Base (TMPMgCl·LiCl, **38**) erfolgen – hier zur Funktionalisierung der alkoxy-substituierten Isochinoline an C-1.

3.2.1 Regioselektive Funktionalisierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen mittels TMPMgCl·LiCl an C-1 und nachfolgendes Abfangen mit aromatischen Aldehyden zu Carbinolen

Die regioselektive Metallierung von Isochinolin⁷¹ und 6,7-Dimethoxyisochinolin⁷³ (**43**) an C-1 mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) war bereits von der Knochel-Gruppe beschrieben worden. Für die Synthese der anvisierten Alkaloide musste eine analoge Metallierung auch an 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; nach Literatur⁹⁶ synthetisiert) bewerkstelligt werden. In mehreren Versuchen zeigte sich, dass nach Metallierung nach der von Metzger *et al.*⁷³ etablierte Methode unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**38**) bei der anschließenden Umsetzung mit verschiedenen Benzaldehyden die gewünschten Carbinole nur in sehr niedrigen Ausbeuten erhalten wurden. Allerdings konnte 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) durch Umsetzung mit 1.5 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**38**) über vier Stunden bei Raumtemperatur und anschließendes Abfangen mit diversen Benzaldehyden **68-71** bei 0 °C

in die entsprechenden racemischen sekundären Alkohole **72-75** in Ausbeuten von 37-53 % überführt werden (Abb. 47).

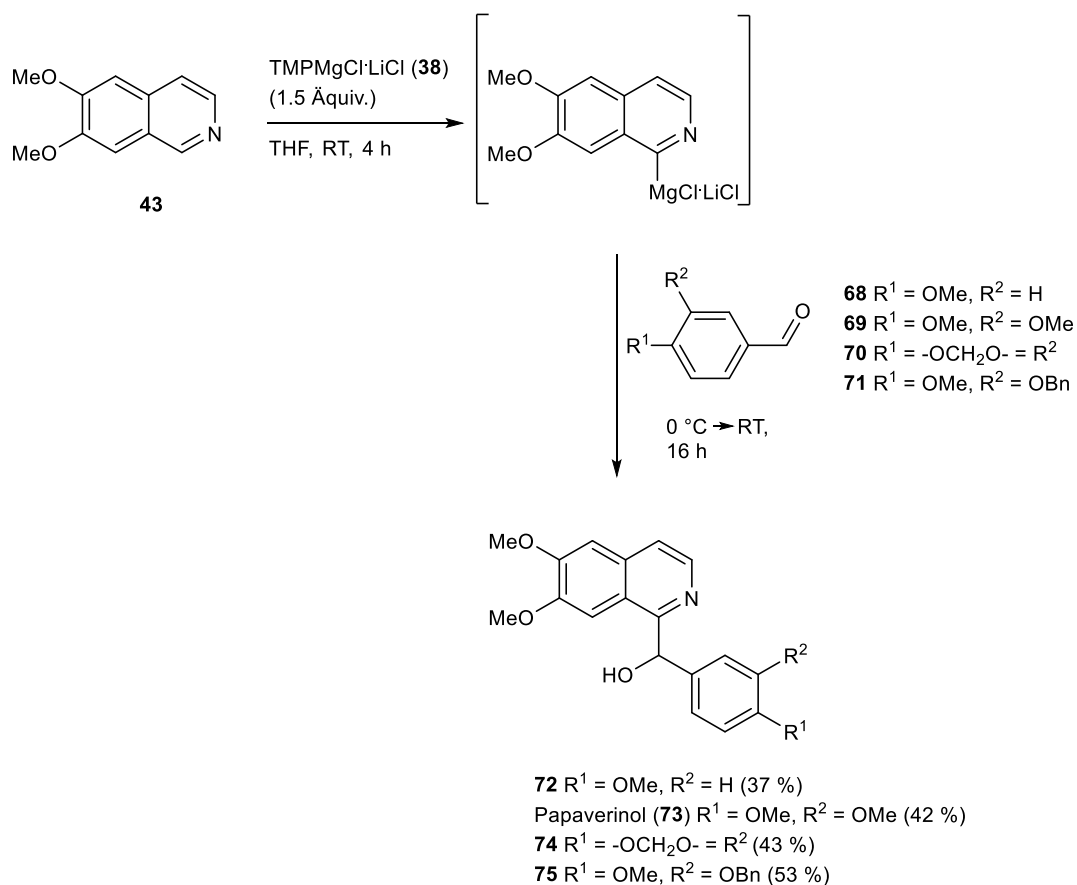


Abb. 47: Synthese von sekundären Alkoholen **72-75** ausgehend von 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**).

Auf diesem Weg konnte das racemische Benzylisochinolin-Alkaloid Papaverinol (**73**) in einer einstufigen Synthese dargestellt werden. Die Funktionalisierung von 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) mittels Knochel-Hauser Base (TMPMgCl·LiCl, **38**) wurde ausschließlich an C-1 beobachtet. Nebenprodukte konnten nicht detektiert werden und Edukt **43** konnte in beträchtlichen Mengen (bis zu 49 %) zurückgewonnen werden. Es wurde außerdem versucht, die Ausbeuten durch Verwendung von 2.0 Äquivalenten an Base bzw. durch Verlängerung der Reaktionszeit auf bis zu 16 Stunden zu steigern. Diese Versuche führten jedoch nicht zu höheren Ausbeuten. Da Metallierungen von Pyridinen und Chinolinen mit dem bereits unter Kapitel 3.1.1 beschriebenen „frustrated Lewis pair“ TMPMgCl·BF₃·LiCl zu guten Ergebnissen führten,⁷² wurde ebenfalls versucht durch Verwendung dieser Base TMPMgCl·BF₃·LiCl die Ausbeuten zu steigern. Bei der Umsetzung von 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) mit

TMPMgCl·BF₃·LiCl kam es jedoch zur spontanen Bildung eines Niederschlags und somit zu keinerlei Metallierung bzw. Folgereaktion mit Elektrophilen.

Im Weiteren wurde versucht, die oben beschriebene Methode auf die selektive C-1-Metallierung anderer leicht zugänglicher Isochinoline zu erweitern. Dazu wurde 5,6,7-Trimethoxyisochinolin (**76**; nach Literatur⁹⁶ synthetisiert) ebenfalls vier Stunden bei Raumtemperatur mittels 1.5 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**38**) magnesiert und anschließend mit 4-Methoxybenzaldehyd (**68**) zum Carbinol **77** in einer Ausbeute von 28 % umgesetzt. Unter denselben Reaktionsbedingungen gelang auch die Metallierung von 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**; nach Literatur⁹⁷ synthetisiert), welches nach anschließender Reaktion mit 4-Benzyloxybenzaldehyd (**78**) den sekundären Alkohol **79** in einer Ausbeute von 49 % lieferte (Abb. 48).

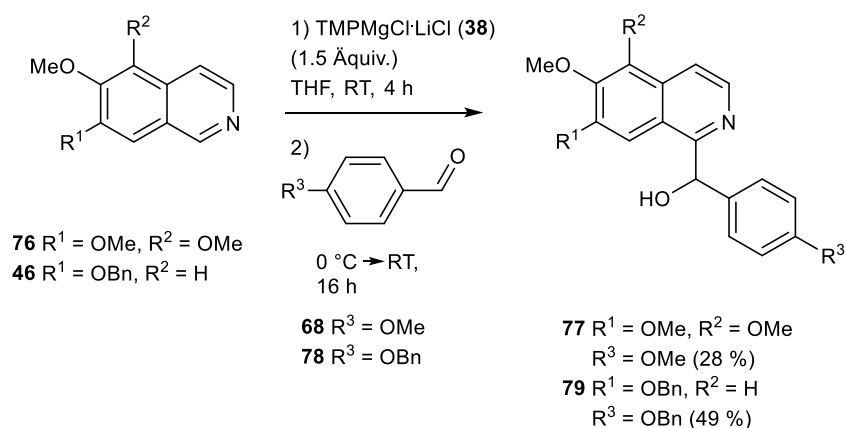


Abb. 48: Synthese von sekundären Alkoholen **77** und **79** ausgehend von 5,6,7-Trimethoxyisochinolin (**76**) und 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**).

Unerwarteterweise gelang die direkte Ringmetallierung von 6,7-Methylenedioxyisochinolin (**80**) (nach Literatur⁹⁶ synthetisiert) unter den beschriebenen Bedingungen mit TMPMgCl·LiCl (**38**) nicht bzw. nicht selektiv an C-1. Um genauer zu überprüfen, ob eine Metallierung am Grundkörper stattfindet, wurde **80** nach der Metallierungsphase mit Iod abgefangen. Dieses Experiment lieferte eine schwer trennbare Mischung an Produkten. Eine unreine Fraktion (< 10 % Ausbeute) konnte isoliert und mittels NMR und Massenspektrometrie analysiert werden. Es handelte sich hierbei um das 8-Iod-Derivat **81**. Das Folgeprodukt einer Magnesierung in Position 1 wurde nicht beobachtet (Abb. 49).

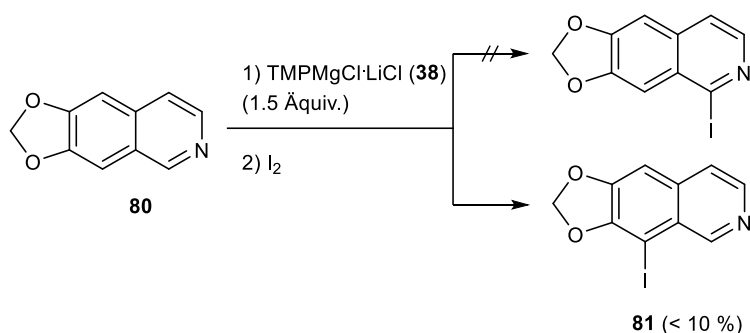


Abb. 49: Direkte Metallierung von 6,7-Methylenedioxyisochinolin (**80**) mit TMPMgCl·LiCl (**38**) und anschließendes Abfangen mit Iod.

Da es, wie oben beschrieben, nicht gelang die Ausbeuten der Carbinole durch Variation der Reaktionsbedingungen für die direkte Metallierung selbst zu steigern, wurde in einem alternativen Ansatz versucht, die Elektrophilie der aromatischen Aldehyde zu erhöhen. Es wurde daher versucht, die Carbonylfunktion durch die Verwendung einer geeigneten Lewis-Säure zu aktivieren und somit für einen Angriff des nukleophilen C-1 der magnesiierten Isochinoline **43**, **46** und **76** besser zugänglich zu machen. Allerdings kam es bei der Mischung der Reaktionspartner mit BF₃·Et₂O, unabhängig von der Reihenfolge der Zugabe, zu spontaner Präzipitation. In diesen Fällen konnten die sekundären Alkohole nicht einmal in Spuren isoliert werden. Weitere Versuche mit anderen Lewis-Säuren zur Steigerung der Ausbeuten wurden daraufhin eingestellt. Es ist anzunehmen, dass die direkte Metallierung der alkoxy-substituierten Isochinoline nicht vollständig abläuft und somit höhere Ausbeuten nicht zu erzielen sind.

3.2.2 Divergente Synthesen von Benzyl- und Benzoylisochinolin-Alkaloiden ausgehend von sekundären Alkoholen **72-75**, **77** und **79**

Die im vorangehenden Kapitel 3.2.1 beschriebenen Carbinole **72-75**, **77** und **79** eigneten sich als vielseitig verwendbare Zwischenstufen zur Synthese weiterer Isochinolin-Alkaloide. In jeweils nur einem weiteren Syntheseschritt konnte ausgehend von diesen sekundären Alkoholen eine Vielzahl an Benzylisochinolininen mit anderen funktionellen Gruppen am benzyliischen C-1' dargestellt werden.

Zunächst wurden die Carbinole **73** und **77** oxidiert, indem sie mit MnO₂ in Dichlormethan sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt wurden. Durch diese Oxidation wurden die Naturstoffe Papaveraldin (**82**) in 68 % und Thalimicrinon (**83**) in 98 % Ausbeute dargestellt (Abb. 50). Die erste Totalsynthese von Papaveraldin (**82**), welches unter anderem aus *Papaver somniferum*

isoliert werden konnte, gelang durch Oxidation von Papaverin (**8**).⁹⁸ Thalimicrinon (**83**) ist ein Benzoylisochinolin-Alkloid aus der Wiesenraute *Thalictrum minus* var. *Microphyllum*.⁹⁹ Die erste synthetische Darstellung dieses Alkaloids beruht auf einer Reissert-artigen Reaktion.²⁷

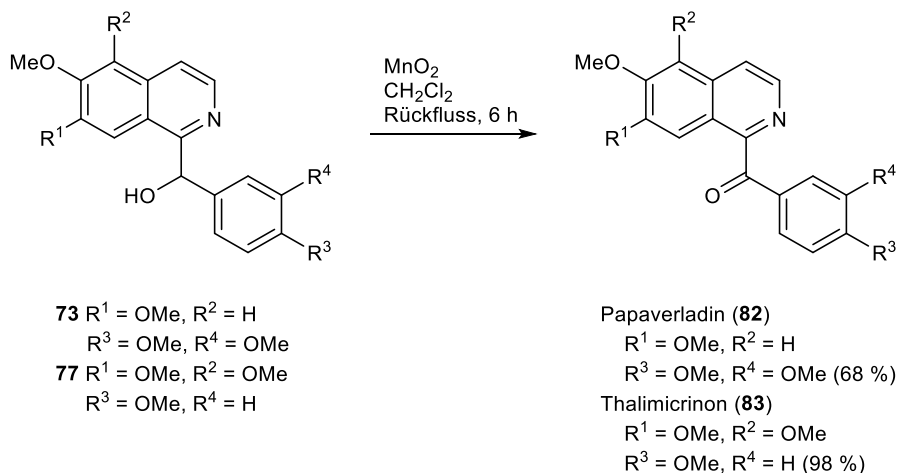


Abb. 50: Synthese von Papaverladin (**82**) und Thalimicrinon (**83**) durch Oxidation der sekundären Alkohole **73** und **77**.

Durch Deprotonierung des Alkaloids Papaverinol (**73**) mittels NaH in wasserfreiem DMF und anschließende zweistündige Umsetzung mit Iodmethan konnte das racemische O-methylierte Alkaloid Setigerin (**84**) in einer Ausbeute von 77 % synthetisiert werden (Abb. 51). Die erste Totalsynthese des Setigerins (**84**) beruhte ebenfalls auf einer ähnlichen O-Methylierung ausgehend von Papaverinol (**73**).¹⁰⁰ Über die beschriebene O-Methylierung konnte ebenso der racemische Naturstoff Setigeridin (**85**) aus dem sekundären Alkohol **74** in einer Ausbeute von 91 % dargestellt werden. Setigeridin (**86**) wurde aus *Papaver setigerum* DC extrahiert¹⁰¹ und zuvor schon auf anderem Weg synthetisiert.³¹ Eine analoge O-Methylierung an **79** führte mit einer Ausbeute von 90 % zu Verbindung **86**, welche ein zentrales Zwischenprodukt für die Synthese von Annocherin B (**87**) darstellt (Abb. 51).

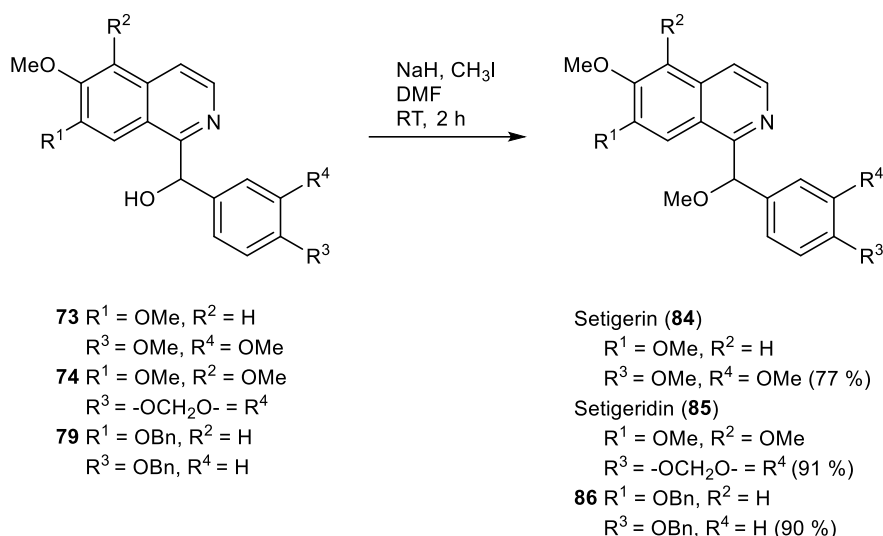


Abb. 51: Synthese von Setigerin (**84**), Setigeridin (**85**) und **86** durch O-Methylierung der sekundären Alkohole **73**, **74** und **79**.

Die beiden Benzylisochinolin-Alkaloide Annocherin A (**88**) und Annocherin B (**87**), welche erstmals aus dem subtropischen Obstbaum *Annona cherimola* isoliert werden konnten¹⁰², wurden durch hydrogenolytisches Entfernen der O-Benzyl-Schutzgruppen von **79** und **86** in Methanol unter Wasserstoffatmosphäre über Pd/C-Katalysator dargestellt. Diese Reaktion lieferte nach 24 Stunden bei Raumtemperatur **88** in 90 % und **87** in 66 % Ausbeute und stellte die erste Totalsynthese dieser beiden Alkaloide dar (Abb. 52). Annocherin A (**88**) konnte somit ausgehend von 7-Benzyl-6-methoxyisochinolin (**46**) in nur zwei Schritten mit einer Gesamtausbeute von 44 % synthetisiert werden. Die Synthese von Annocherin B (**87**) gelang über drei Schritte ausgehend von **46** in einer Gesamtausbeute von 29 %.

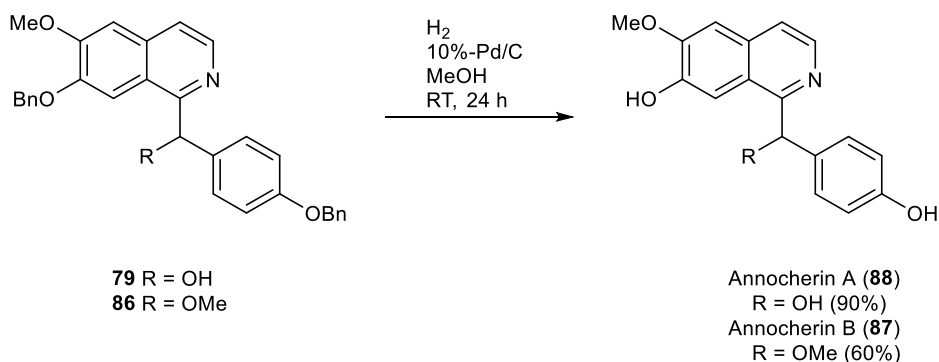


Abb. 52: Synthese von Annocherin A (**88**) und Annocherin B (**87**) durch hydrogenolytisches Entfernen der O-Benzyl-Schutzgruppe von **79** bzw. **86**.

Eine Deoxygenierung des benzhydrol-artigen Alkohols Papaverinol (**73**) sollte zum Alkaloid Papaverin (**8**) führen. Unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen (Wasserstoff-Atmosphäre, Pd/C in Methanol, 24 Stunden bei Raumtemperatur) gelang dies zunächst nicht. Auch ein Zusatz von Salzsäure zur Reaktionsmischung führte nicht zum gewünschten Alkaloid Papaverin (**8**). Erst die Hydrierung über Pd/C in einer Mischung aus Methanol und Schwefelsäure bei Raumtemperatur über sechs Tage lieferte Papaverin (**8**) in 60 % Ausbeute (Abb. 53). Papaverin (**8**), welches schon 1848 aus *Papaver somniferum* isoliert werden konnte¹⁰³, ist der bekannteste Vertreter der Benzylisochinolin-Alkaloide und wurde zum ersten Mal bereits 1909 von Pictet und Gams synthetisiert.¹⁰⁴ Wie sich herausstellte, war es unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen sogar möglich, bei Verbindung **75** gleichzeitig die O-Benzyl-Schutzgruppe zu entfernen und eine Deoxygenierung an der benzyllischen 1'-Position durchzuführen. Auf diesem Weg konnte das Alkaloid Palaudin (**90**), welches ebenfalls aus *Papaver somniferum* isoliert werden konnte¹⁰⁵, in einer Ausbeute von 75 % synthetisiert werden (Abb. 53). Die erste Synthese des Palaudins (**89**) durch Brossi *et al.*¹⁰⁶ nutzte im Gegensatz zu dem hier neu beschriebenen Weg eine O-Demethylierung von Papaverin (**8**). Jedoch erhielten Brossi *et al.* das Alkaloid Palaudin (**89**) in einer nicht-trennbaren Mischung mit einem regioisomeren Monophenol ($R^3 = OH$, $R^4 = OMe$).

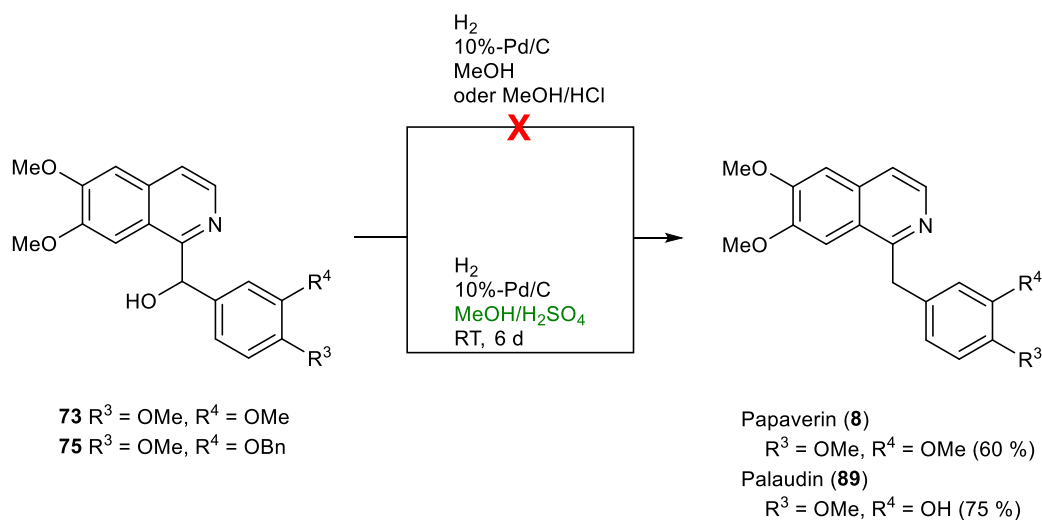


Abb. 53: Synthese von Papaverin (**8**) und Palaudin (**89**) durch Deoxygenierung von **73** bzw. simultane Deoxygenierung/Debenzylierung von **75**.

3.2.3 Synthese von Oxoaporphin-Alkaloiden über direkte Metallierung von Alkoxy-Isochinolinen, nachfolgendes Abfangen mit Aldehyden und intramolekulare Biaryl-Synthese

Beruhend auf dem in Kapitel 3.2.1 beschriebenen neuen und allgemeinen Zugang zu einer Vielzahl an Benzylisochinolinen über direkte C-1 Metallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) und nachfolgendes Abfangen mit aromatischen Aldehyden war es ein weiteres Ziel dieser Dissertation, diese Methodik auf die Synthese von Oxoaporphin-Alkaloiden zu erweitern. Wie bereits im Kapitel 2.2.2 erwähnt wurde, eignen sich Benzylisochinoline mit einem *ortho*-Brom-Substituenten am Benzyl-Rest zur intramolekularen Biaryl-Synthese. Diese Aryl-Aryl Kupplungsreaktionen können prinzipiell unter Palladium-Katalyse^{82,83}, mittels photochemischer Cyclisierungsreaktionen^{36,78-80} oder auch über radikalische Reaktionen⁸¹ erreicht werden. Allerdings erschienen die photochemischen Cyclisierungen am vielversprechendsten, da diese zuvor schon bei der Synthese von Oxoaporphin-Alkaloiden angewandt wurden.^{36,80} 1-(2-Brombenzoyl)isochinoline kommen prinzipiell als Substrate in Frage, da sie nach Cyclisierung auf der Stufe des Ketons enden und somit direkt das Oxoaporphin-Grundgerüst liefern sollten. Es konnte jedoch schon früher gezeigt werden, dass die entsprechenden sekundären Alkohole, vermutlich aufgrund ihrer größeren Flexibilität, für derartige intramolekulare Cyclisierungsreaktionen geeigneter sind. Außerdem wurde beobachtet, dass eine Oxidation der cyclisierten Carbinole zu den entsprechenden Ketonen (Oxoaporphinen) spontan bei der Aufarbeitung stattfindet.⁷⁸⁻⁸⁰ Chuang *et al.*³⁶ konnten sogar zeigen, dass eine Photocyclisierung von 1-(2-Brombenzoyl)isochinolinen zu Oxoaporphinen auch unter reduktiven Bedingungen möglich ist. Dabei wird zunächst das ausgehende Keton *in situ* zum Carbinol reduziert und anschließend photochemisch cyclisiert. Die „Rück-Oxidation“ findet hier vermutlich während der Aufarbeitung durch Luftsauerstoff statt (Abb. 54).

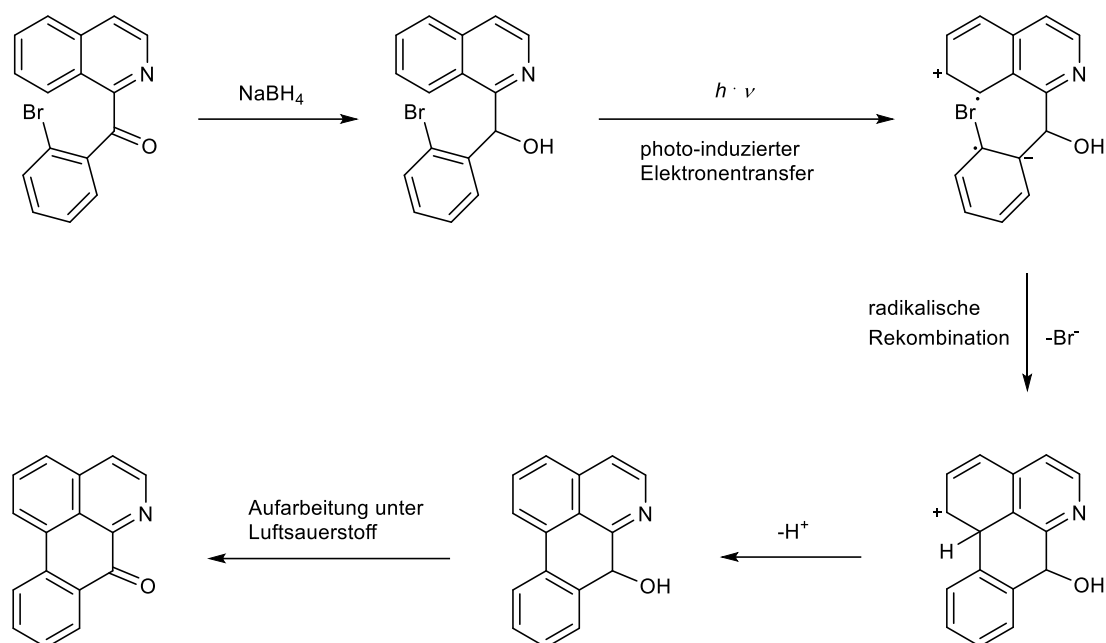


Abb. 54: Mechanismus der „Reduktiven Photocyclisierung“ von 1-(2-Brombenzoyl)-isochinolin nach Chuang *et al.*³⁶

Die in dieser Dissertation neu erarbeitete Syntheseroute zu Aryl(isochinolin-1-yl)carbinolen liefert direkt die von Chuang *et al.*³⁶ beschriebenen, in seiner Methode *in situ* generierten Intermediate, welche als gut geeignete Ausgangsstoffe für derartige photochemische Cyclisierungen erscheinen. Die bereits in Kapitel 3.2.1 beschriebene direkte Ringmetallierung/Aldehyd-Abfang-Methode konnte ohne Änderungen der Reaktionsbedingungen auf *ortho*-Brombenzaldehyd erweitert werden. Durch Reaktion von C-1 magnesiumiertem 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) mit 2-Brombenzaldehyd (**90**) konnte der sekundäre Alkohol **91** in einer Ausbeute von 69 % dargestellt werden. Analog wurde durch Umsetzung von magnesiumiertem **43** mit 2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**92**) das Carbinol **93** in 35%iger Ausbeute erhalten (Abb. 55).

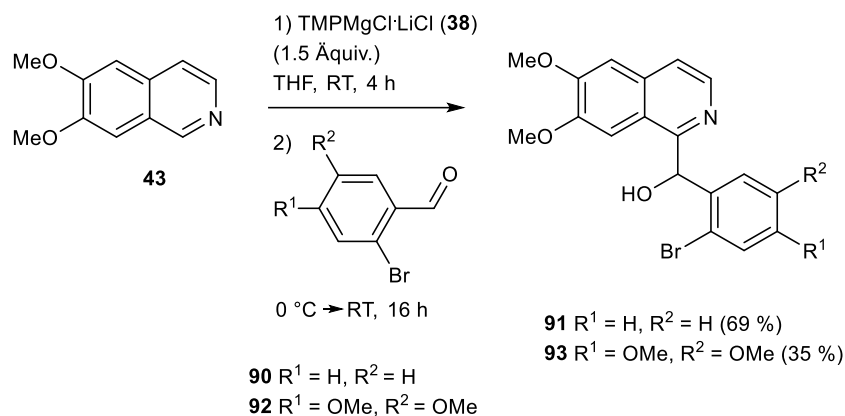


Abb. 55: Synthese von *ortho*-Bromaryl(iso)cholin-1-ylcarbinolen **91** und **93** ausgehend von 6,7-Dimethoxyisoquinolin (**43**).

Der so synthetisierte sekundäre Alkohol **91** wurde in Anlehnung an die von Chuang *et al.*³⁶ publizierte Methode einer Photocyclisierungsreaktion unterzogen. Dazu wurde **91** gelöst in Methanol in einem Photoreaktor mit einer 125 W Quecksilberdampflampe drei Stunden bestrahlt. Auf den Zusatz von NaBH_4 wurde jedoch verzichtet, da direkt vom Carbinol ausgegangen wurde und die Reduktion eines entsprechenden Ketons, wie bei Chuang beschrieben, nicht nötig erschien.³⁶ Tatsächlich konnte unter diesen Bedingungen das Cyclisierungsprodukt, das Oxoaporphin-Alkaloid Lysicamin (**94**), in 10 % Ausbeute erhalten werden. Allerdings kam es zur Bildung diverser nicht genauer identifizierbarer Nebenprodukte. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führte nicht zu höheren Ausbeuten, sondern zu einer noch größeren Zahl an Nebenprodukten. In einem weiteren Versuch wurde die oben beschriebene Photocyclisierung unter Zusatz von NaBH_4 (1.5 Äquivalente) bei sonst gleichen Bedingungen (Quecksilberdampflampe, 125 W, 3 h) durchgeführt. Diese Methode lieferte Lysicamin (**94**), welches aus *Lysichiton camtschaticense* Schott var. *japonicum* Makino isoliert werden konnte,¹⁰⁷ in einer Ausbeute von 53 % (Abb. 56). Für diese Photocyclisierung scheint es demnach zweckmäßig, nicht nur direkt vom flexibleren Carbinol auszugehen, sondern auch die Bildung der Ketoformen von Edukt und Produkt während der Reaktion durch Zusatz eines geeigneten Reduktionsmittels zu unterdrücken. Die Oxidation zum Keton im Produkt findet dann, wie bereits von Chuang *et al.*³⁶ beschrieben, bei der Aufarbeitung an der Luft trotz Anwesenheit von NaBH_4 spontan statt. Auch die Photocyclisierung des Carbinols **93** führte unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen schon nach einer Stunde zum, aus *Liriodendron tulipifera*, L. isolierbaren,¹⁰⁸ Oxoaporphin-Alkaloid Oxoglaucin (**95**) in 59%iger Ausbeute (Abb. 56).

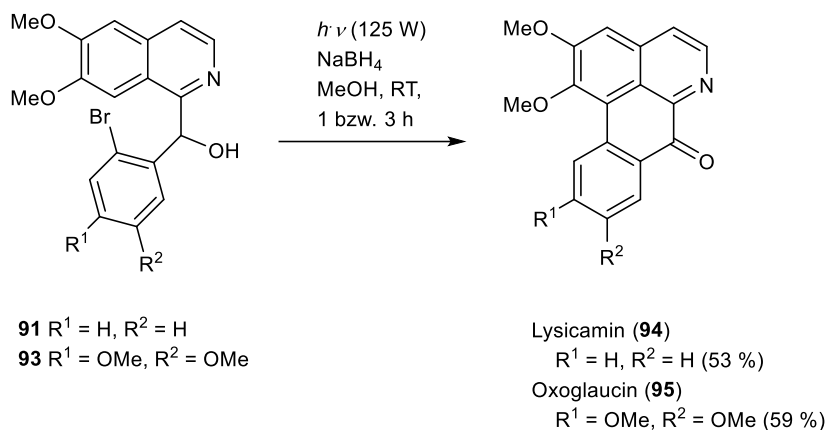


Abb. 56: Photocyclisierung der Carbinole **91** und **93** zu den Oxoaporphin-Alkaloiden Lysicamin (**94**) und Oxoglaucin (**95**).

Es ist somit gelungen eine neue Methode zur Synthese von Aryl(isoquinolin-1-yl)carbinolen über direkte regioselektive Metallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen und nachfolgende Reaktion mit aromatischen Aldehyden zu erarbeiten. Die so dargestellten Carbinole stellen vielseitig verwendbare Zwischenprodukte für divergente Synthesen zu Benzylisochinolin- und Oxoaporphin-Alkaloiden dar. Über diese sehr effektive Syntheseroute konnten ausgehend von einfachen 1-unsubstituierten Alkoxy-Isochinolinen in nur zwei Schritten (bzw. drei Schritten für 1'-Methoxy-substituierte Verbindungen **84** und **85**) elf Isochinolin-Alkaloide dargestellt werden.

3.3 Versuche zur Darstellung von Aaptamin und aaptaminoiden Alkaloiden über direkte Ringmetallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen

Aaptamin (**28**) ist ein Alkaloid mit einem Benzo[de][1,6]naphthyridin-Grundgerüst, über dessen Isolierung aus dem Meeresschwamm *Aptos aptos* erstmals 1982 berichtet wurde.⁵¹ In den folgenden Jahrzehnten wurden immer mehr Alkaloide aus *Aptos aptos* und verwandten Arten isoliert. Wichtig zu nennen sind hier die Vertreter der Aaptamin-ähnlichen Verbindungen 9-Demethylaaptamin (**29**) und Demethyl(oxy)aaptamin (**30**) (Abb. 57).

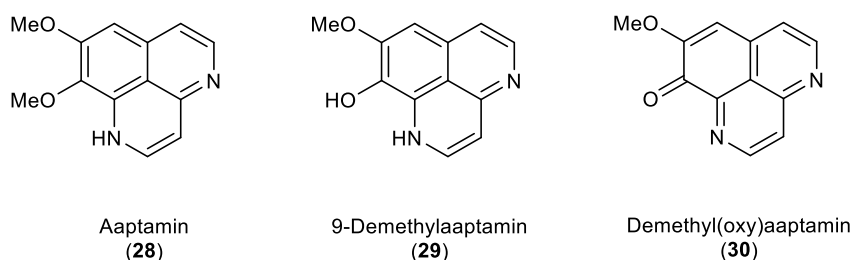


Abb. 57: Alkaloide aus *Aptos aptos*.

Aufgrund der vielfältigen biologischen Aktivitäten von Aaptamin (**28**), seiner Derivate und Analoga, sowie des einfachen und leicht zu modifizierenden Grundkörpers, wurden schon früh erste synthetische Zugänge zu dieser Verbindungsklasse beschrieben.⁵³ Die erste Totalsynthese von Aaptamin (**28**) gelang Pelletier und Cava im Jahr 1985.⁵⁴ Ausgehend von einem phenolischen Dihydroisochinolin, welches in vier Schritten zu einem tricyclischen Lactam als zentralem Intermediat umgesetzt wurde, konnte Aaptamin (**28**) in insgesamt sieben Schritten als Hydrochlorid in 7.9 % Gesamtausbeute dargestellt werden (siehe Kapitel 1.2.2, Abb. 15). Eine einfachere und selektive Synthese, welche ebenfalls den C-Ring im abschließenden Syntheseschritt aufbaut, wurde 1987 von Bassoli beschrieben.⁸⁴ Dazu wurde ein Isochinolin-1-carbaldehyd (**96**) in einer Henry-Reaktion mit Nitromethan zum Nitroolefin **45** kondensiert. Eine anschließende reduktive Cyclisierung in Triethylphosphit führte zu Aaptamin (**28**) in einer Gesamtausbeute von 49 % (Abb. 58).

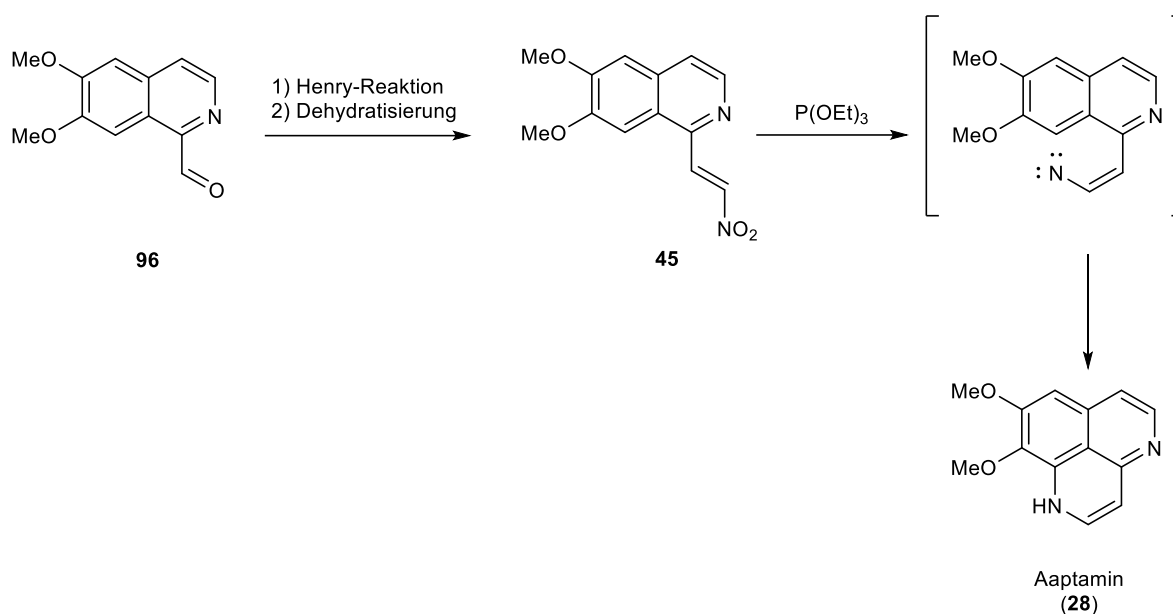


Abb. 58: Synthese von Aptamin (**28**) nach Bassoli *et al.*⁸⁴

Die Ausgangsverbindung **96** musste in einem mehrstufigen Prozess über Oxidation von 1-Methyl-6,7-dimethoxyisochinolin mit SeO₂ dargestellt werden.¹⁰⁹ Dieses 1-Methylisochinolin wurde über eine Bischler-Napieralski-Isochinolinsynthese dargestellt.¹¹⁰

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine neue Syntheseroute zu Aptamin (**28**) und anderen aptaminoiden Alkaloiden, insbesondere Demethyl(oxy)aptamin (**30**), entwickelt werden, welche auf der von Bassoli *et al.*⁸⁴ etablierten Methode aufbaut. Das Nitrovinyl-Isochinolin Intermediat **45** sollte über direkte Metallierung eines Alkoxy-Isochinolins und Umsetzung mit dem Nitroenamin **44** in Anlehnung an die Arbeiten von Severin *et al.*⁸⁵ dargestellt werden. Der abschließende Aufbau des C-Rings sollte nach der Methode von Bassoli⁸⁴ erfolgen.

3.3.1 Nitrovinylierung von metallierten Isochinolinen

Wie bereits in Kapitel 3.2 beschrieben wurde, konnten diverse alkoxy-substituierte Isochinoline mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) selektiv an C-1 magnesiert werden. Diese Interemediate sollten nun für eine elegante neue Totalsynthese von Aptaminen eingesetzt werden.

Grundlage für diese angestrebte Syntheseroute zu verschiedenen Aptaminen war die Umsetzung von metallierten Isochinolinen mit dem Nitroenamin **44** zu den entsprechenden Nitrovinyl-Zwischenprodukten. Die Gruppe um Severin konnte zeigen, dass sich 1-Nitro-2-dimethylaminoethylen (**44**), welches leicht durch kurzes Erwärmen einer Mischung von Nitromethan und Dimethylformamid-diethylacetal darzustellen ist¹¹¹, mit verschiedenen Nukleophilen in einer Additions/Eliminierungs-Reaktion zu nitrovinylierten Produkten umsetzen lassen.¹¹²⁻¹¹⁵ Auch nur schwach acide Methyl- oder Methylengruppen können in

Anwesenheit von Kaliumalkoholat in alkoholischer Lösung zu den Kaliumsalzen der entsprechenden Nitropropene umgesetzt werden.¹¹³⁻¹¹⁵ Weiter beschrieb Severin die Umsetzung von metallorganischen Verbindungen mit dem Nitroenamin **44**.⁸⁵ Auch hier wurde beobachtet, dass die Dimethylaminogruppe der Verbindung **44** durch den jeweiligen carbanionischen Rest unter Bildung der entsprechenden Nitrovinylverbindungen verdrängt wird. Eines der wenigen Beispiel zur Umsetzung von metallorganischen Verbindungen mit **44** ist die Reaktion von 1-Naphthalinmagnesiumbromid (**97**) mit Enamin **44** zum 1-(2-Nitrovinyl)naphthalin (**98**) (Abb. 59).⁸⁵

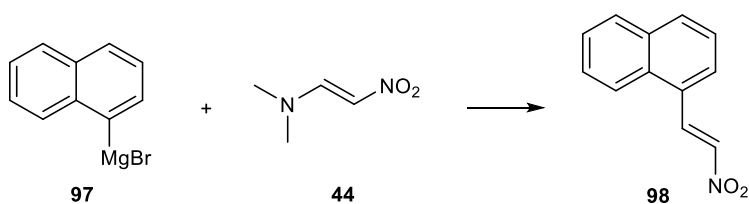


Abb. 59: Umsetzung von 1-Naphthalinmagnesiumbromid (**97**) mit Nitroenamin **44** zum Nitrovinyl-Produkt **98** nach Severin *et al.*⁸⁵

In einem ersten Versuch wurde 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) vier Stunden bei Raumtemperatur mit dem Magnesiumamid **38** zur metallierten Spezies umgesetzt. Dazu wurde anschließend eine Lösung des Nitroenamins **44** in wasserfreiem THF bei 0 °C zugegeben. Dabei trat eine plötzliche Farbänderung von Braun über Violett zurück zu Braun auf. Nach Aufarbeitung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung konnte über DC-Kontrolle kein Nitroenamin **44** mehr nachgewiesen werden, dafür aber die Bildung eines neuen, intensiv gelb gefärbten Produktes. Dieses konnte allerdings über eine anschließende säulenchromatographische Aufreinigung über Kieselgel nicht isoliert werden. Wie Severin *et al.*⁸⁵ beschreiben, ist das gebildete Addukt aus der organometallischen Verbindung und dem Nitroenamin **44** im aprotischen THF stabil. Erst nach Zugabe von Salzsäure wird die Dimethylaminogruppe abgespalten und das Nitrovinyl-Produkt kann so entstehen (Abb. 60).⁸⁵ In einem weiteren Versuch wurde daher nach Zugabe des Enamins **44** zum metallierten Isochinolin **43** bei 0 °C mit verdünnter Salzsäure aufgearbeitet. Hierbei konnte zwar ein nicht genauer charakterisiertes Produkt isoliert werden, es handelte sich aber nicht um das erwartete Nitroolefin **45**. Bei Zugabe des Nitroenamins **44** zur an C-1 magnesierte Spezies von **43** bei -78 °C oder -50 °C und anschließendem saurem Aufarbeiten kam es zu keinerlei Umsetzung. Erst bei 20-minütiger Umsetzung des Nitroenamins **44** mit metalliertem **43** bei -20 °C und nachfolgender salzsaurer Aufarbeitung konnte das erwartete gelbe Produkt **9** in einer sehr geringen Ausbeute von 3.5 % isoliert werden (Abb. 60). Alle weiteren Versuche zur

Steigerung der Ausbeute durch inverse Zugabe, den Zusatz katalytischer Mengen $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ oder längere Reaktionszeiten führten nicht zum Ziel.

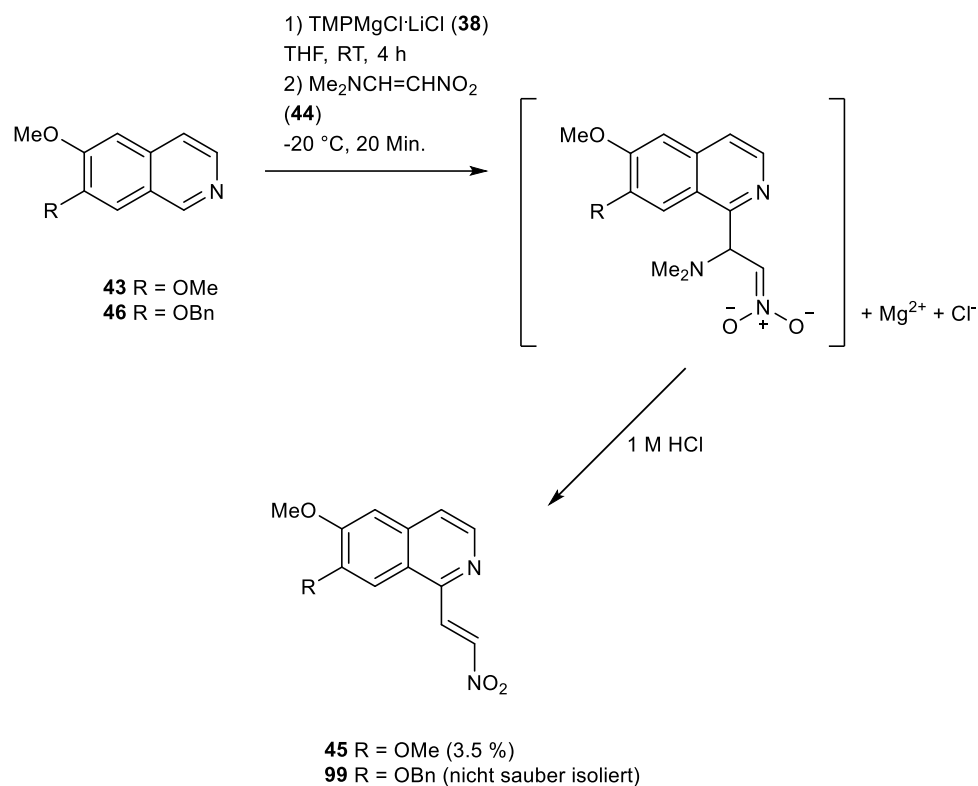


Abb. 60: Darstellung der Nitrovinylisochinoline **45** und **99** über direkte Metallierung der Isochinoline **43** bzw. **46** und anschließende Reaktion mit dem Nitroenamin **44**.

Da das Isochinolin **43** und vermutlich auch das Produkt **45** im Sauren möglicherweise in protonierter Form vorliegen, können diese durch Extraktion mit organischen Lösungsmitteln nur schwer aus der wässrigen Phase isoliert werden. Es wurde daher versucht, das gewünschte Produkt **45** nach Neutralisation mit NaOH aus der Reaktionsmischung zu extrahieren. Dies gelang jedoch nicht und führte zu weiteren nicht genauer untersuchten Nebenreaktionen. Es könnte hierbei zu einer 1,4-Addition des Hydroxid-Ions an das β -C der polarisierten olefinischen Doppelbindung des Nitrovinylisochinolins **45** gekommen sein. Neutralisation mit Na_2CO_3 führte dagegen nicht zur Bildung weiterer Nebenprodukte. So konnte ebenfalls die Darstellung geringer Mengen des Produkts **99** ausgehend von metalliertem Isochinolin **46** nach Umsetzung mit Nitroenamin **99** über Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Jedoch gelang es nicht **99** sauber zu isolieren und genauer zu charakterisieren (Abb. 60).

Da die Gruppe um Tollari⁸⁴ das wichtige Intermediat **45** über eine Henry-artige Kondensation von 6,7-Dimethoxyisochinoliny-1-carbaldehyd (**96**) mit Nitromethan und darauf folgende

Dehydratisierung dargestellt hatte, wurde im Weiteren versucht den Carbaldehyd **96** über eine schnellere und einfachere Methode direkt aus dem Isochinolin **43** darzustellen. Somit sollte eine neue formale Totalsynthese des Aaptamins (**28**) erzielt werden. Um dies zu erreichen wurde 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) nach der bereits in Kapitel 3.2 beschriebenen Methode (1.5 Äquiv. $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**), RT, 4 h) an C-1 metalliert und bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ mit 1.5 Äquivalenten DMF versetzt. Nach langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur und 16-stündigem Rühren wurde **96** in 25%iger Ausbeute erhalten. Analog konnte auch **100** ausgehend von 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**) in einer Ausbeute von 59 % dargestellt werden (Abb. 61).

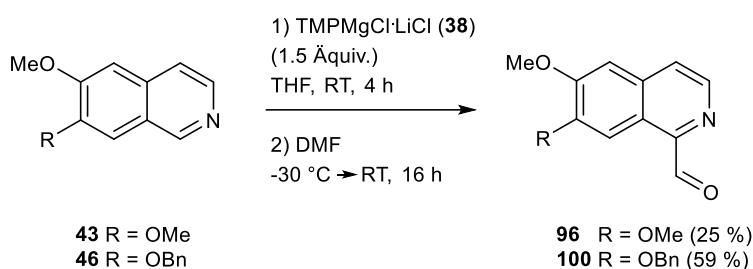


Abb. 61: Synthese der Isochinolin-1-carbaldehyde **96** und **100** ausgehend von 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) bzw. 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**).

Ausgehend von Verbindung **96** wurde versucht, Aaptamin (**28**) nach der von Bassoli *et al.*⁸⁴ publizierten Vorschrift darzustellen. Allerdings konnte die Reaktion von **96** mit Nitromethan bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in Diethylamin und direkt anschließende Dehydratisierung der Nitroalkohol-Zwischenstufe mit Pyridin und Essigsäureanhydrid zum beschriebenen Nitroolefin **45** nicht reproduziert werden. Aufgrund der sehr niedrigen Ausbeuten bei der direkten Darstellung des Nitrovinylisochinolins **45** aus metalliertem Isochinolin **43** und Nitroenamin **44** sowie der nicht reproduzierbaren Darstellung nach Bassoli *et al.*⁸⁴ aus dem Aldehyd **96** wurden weitere Versuche zur Darstellung des Aaptamins (**28**) und anderer aaptaminoider Alkaloide über die hier beschriebene Syntheseroute eingestellt.

3.3.2 Alternative Versuche zur Darstellung von Demethyl(oxy)aaptamin über direkte Metallierung von 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin

Da der im vorherigen Kapitel beschriebene Syntheseweg nicht zu den angestrebten Aaptamin-Alkaloiden führte, wurde nach einem anderen Zugang gesucht. Über diesen neuen Weg sollte in erster Linie das Alkaloid Demethyl(oxy)aaptamin (**30**) dargestellt werden. Dazu war geplant, das Isochinolin **46** nach Metallierung an C-1 mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) mit Iodmethan umzusetzen, um Verbindung **101** darzustellen. Nach hydrogenolytischer Abspaltung der

Benzylschutzgruppe und Oxidation mit Fremys Salz des gebildeten Phenols zum *ortho*-Chinon **102** sollte dieses an der CH-aciden Methylgruppe mit DMF-DEA (= *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal) zum Enamin kondensiert werden. Der Ring C des Demethyl(oxy)aaptamins (**30**) sollte aus diesem Enamin in einer Eintopfreaktion direkt mit NH_4Cl ¹¹⁶ unter Einbau von Ammoniak und Abspaltung von Dimethylamin aufgebaut werden (Abb. 63). Über diese Methode könnten aus entsprechend an C-1 substituierten Isochinolinen auch die erst vor wenigen Jahren aus dem vietnamesischen und malaysischen *Aptos*-Schwamm isolierten Aaptamin-Alkaloide **103**, **104** und **105**^{117,118} (Abb. 62) dargestellt werden.

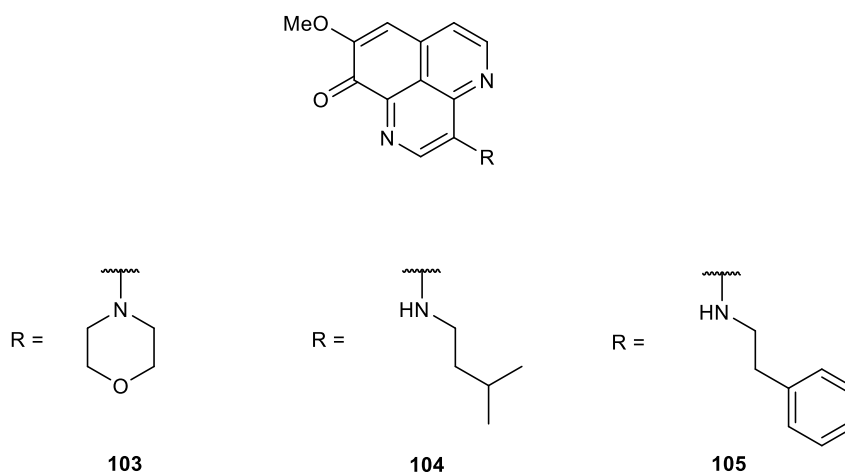


Abb. 62: Weitere Alkaloide aus *Aptos aaptos*.

Eine reduktive Aminierung des im vorherigen Kapitel 3.3.1 beschriebenen Aldehyds **100** mit passenden Aminen sollte nach Oxidation zum entsprechenden *ortho*-Chinon und Kondensation der CH-aciden Methylengruppe an C-1 des Isochinolins mit DMF-DEA ebenfalls mittels NH_4Cl zu den entsprechenden Aaptamin-Alkaloiden **103**, **104** und **105** cyclisiert werden (Abb. 63).

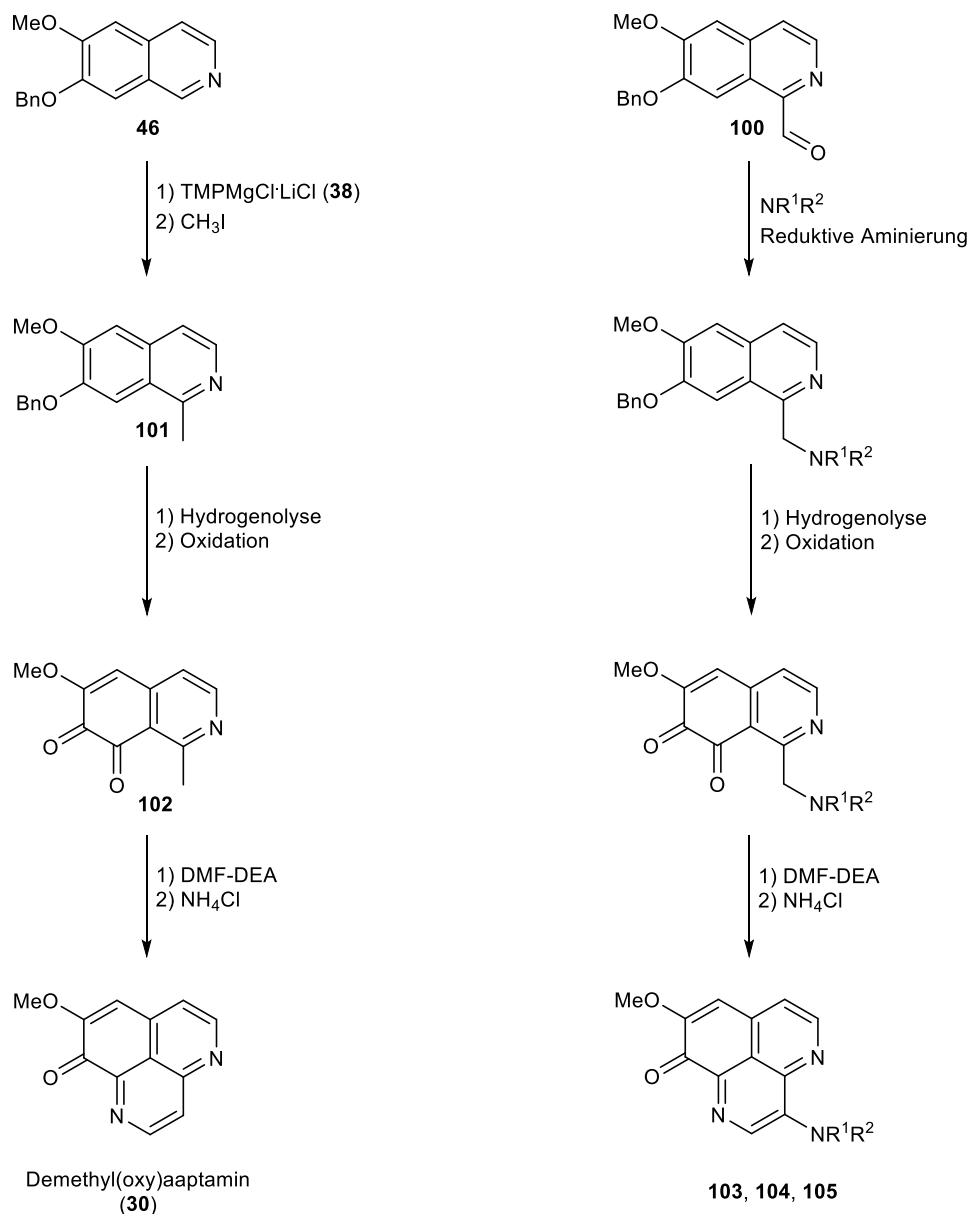


Abb. 63: Geplante alternative Syntheseroute zu Aaptamin-Alkaloiden.

7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**) wurde zunächst nach der Standardmethode vier Stunden mit 1.5 Äquivalenten $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) bei Raumtemperatur umgesetzt. Bei 0 °C wurde dann zum metallierten Isochinolin Iodmethan zugetropft. Nachdem der Ansatz zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit NH_4Cl -Lösung aufgearbeitet wurde, zeigte eine $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle des Rohproduktes an, dass das erwartete 1-methylierte Isochinolin **101** in nur geringer Menge entstanden war. Dieses konnte jedoch nicht aus der Mischung mit zurückgewonnenem Edukt **46** isoliert werden. Nebenreaktionen wurden nicht beobachtet. In einem weiteren Versuch wurde vor der Zugabe des Iodmethans zum metallierten **46** eine katalytische Menge $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ bei -15 °C zugefügt. Die nachfolgende Umsetzung mit 1.5 Äquivalenten Iodmethan über zwölf Stunden bei Raumtemperatur führte zum angestrebten

1-Methylisochinolin **101** in einer Ausbeute von 34 %. Die anschließende Hydrogenolyse des Benzylethers in Methanol über Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre lieferte das Phenol **106** in annähernd quantitativer Ausbeute (99 %) (Abb. 64).

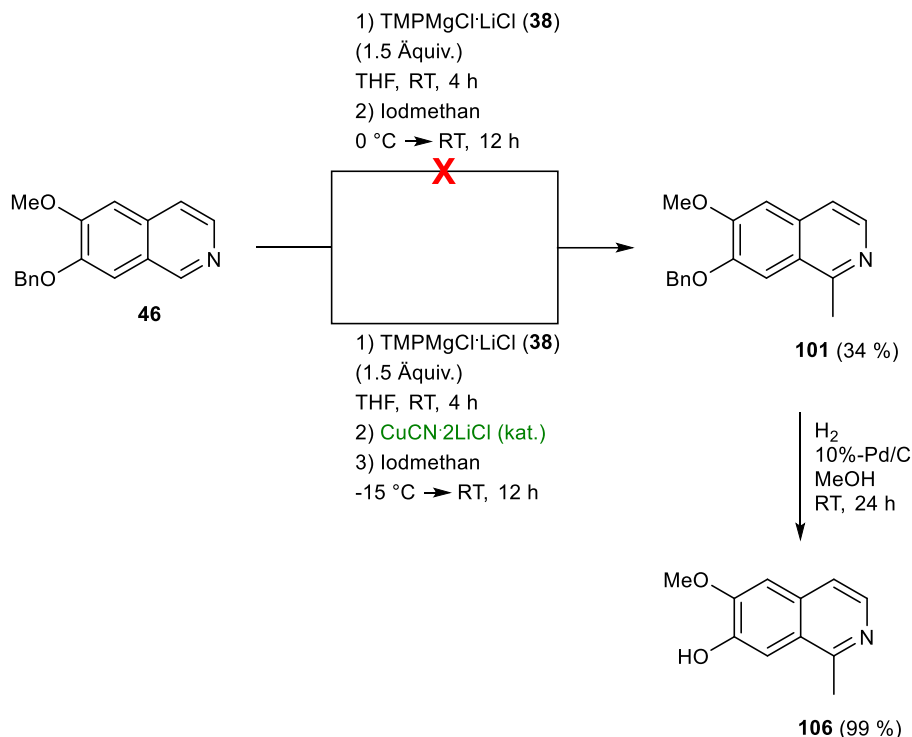


Abb. 64: Darstellung von **106** ausgehend von 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**) über direkte Metallierung mit TMPMgCl·LiCl (**38**).

Das über diese Synthese gewonnene Zwischenprodukt 7-Hydroxy-6-methoxy-1-methylisochinolin (**106**) stellt ein Isochinolin-Alkaloid dar, welches 1996 erstmals aus der Rinde von *Hernandia nymphaeifolia* isoliert wurde.¹¹⁹

Über reduktive Aminierung des Carbaldehyds **100** mit Morpholin und NaBH(OAc)₃ als Reduktionsmittel konnte nach zweistündiger Reaktionszeit das tertiäre Amin **107** in 81%iger Ausbeute erhalten werden. Eine anschließende Hydrogenolyse führte zum Phenol **108** in einer Ausbeute von 80 % (Abb. 65). Verbindung **108** stellt ein wichtiges Zwischenprodukt für die anvisierte Synthese des marinen Aaptamin-Alkaloids **103** dar.

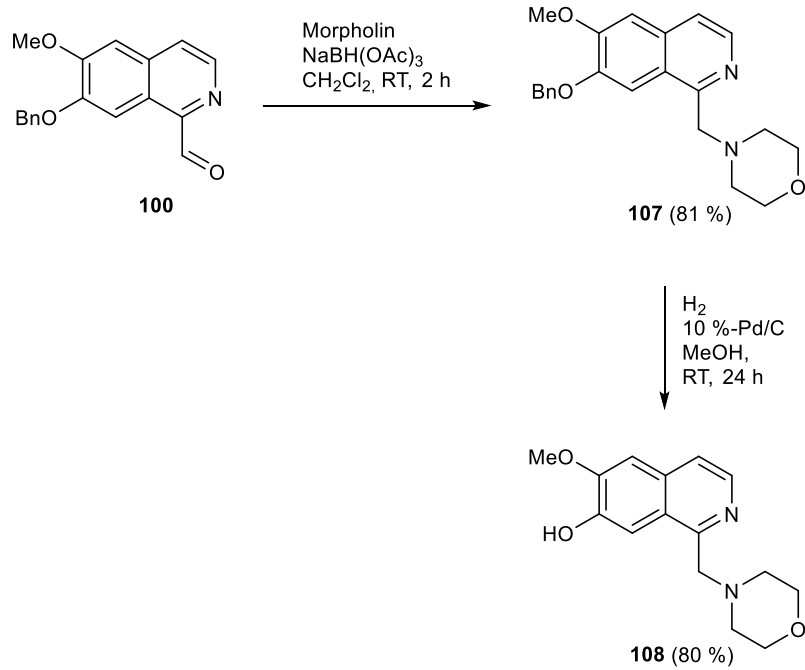


Abb. 65: Darstellung von **108** ausgehend von Aldehyd **100** über reduktive Aminierung zu **107** und anschließende Hydrogenolyse des Benzylethers.

Die Verbindungen **106** und **108** sollten in einem weiteren Syntheseschritt durch Reaktion mit Fremys Salz (= K₂[NO[SO₃]₂]) zu den entsprechenden *ortho*-Chinonen oxidiert werden. Fremys Salz ist ein starkes Oxidationsmittel und kann Phenole zu *para*-Chinonen und *ortho*-Chinonen oxidieren. Der dreistufige Mechanismus startet mit der Bildung eines Phenoxy-Radikals durch ein erstes Äquivalent Fremys Salz. Ein zweites Äquivalent des Salzes lagert sich an die *para*-Position oder an die *ortho*-Position an. Im dritten Schritt wird Kaliumiminodisulfonat abgespalten und das Chinon wird gebildet (Abb. 66).¹²⁰⁻¹²²

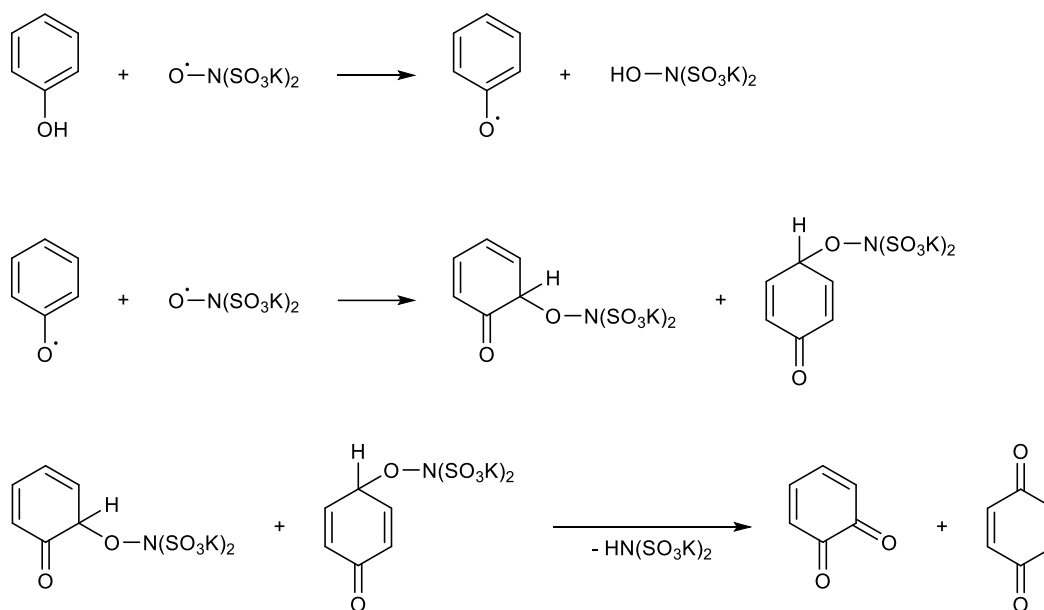


Abb. 66: Mechanismus der Oxidation von Phenol durch Fremys Salz zum *ortho*- bzw. *para*-Chinon.^{121,122}

Da die *para*-Position und die zweite *ortho*-Position der Phenole **106** und **108** für eine Oxidation nicht zugänglich ist, musste bei der Reaktion mit Fremys Salz die Regioselektivität der beschriebenen Oxidation nicht beachtet werden. So wurde das Isochinolin **106** in Anlehnung an eine Methode von Brown *et al.*¹²³ in einer Wasser/Methanol-Mischung (7.5 : 1) gelöst. Nach Zusatz von 1 M NaOAc-Lösung und 3.0 Äquivalenten Fremys Salz wurde die Mischung drei Stunden bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde so das Produkt **109** in mehreren Versuchen in Ausbeuten zwischen 33 und 56 % erhalten (Abb. 67). Nach dieser Methode wurde ebenfalls versucht Verbindung **108** zum *ortho*-Chinon **110** zu oxidieren. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung des Rohproduktes konnten zwar mehrere nicht genauer identifizierte Produkte isoliert werden, jedoch konnte das gewünschte Produkt **110** nicht nachgewiesen werden (Abb. 67). Um höhere Ausbeuten bei der Bildung von **109** durch Oxidation des Isochinolins **106** zu erzielen, wurde ein anderes Vorgehen versucht. Dieses basiert auf einer Methode von Ramesh *et al.*¹²⁴ aus dem Jahr 1988. Dazu wurden 3.0 Äquivalente Fremys Salz in Wasser gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit einer 0.16 M KH_2PO_4 -Lösung versetzt. Anschließend wurde das phenolische Isochinolin **106**, gelöst in einer THF/Methanol-Mischung (1 : 1), zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden bei 0 °C und weiteren zwölf Stunden bei Raumtemperatur konnte das *ortho*-Chinon **109** in 94%iger Ausbeute gewonnen werden (Abb. 67).

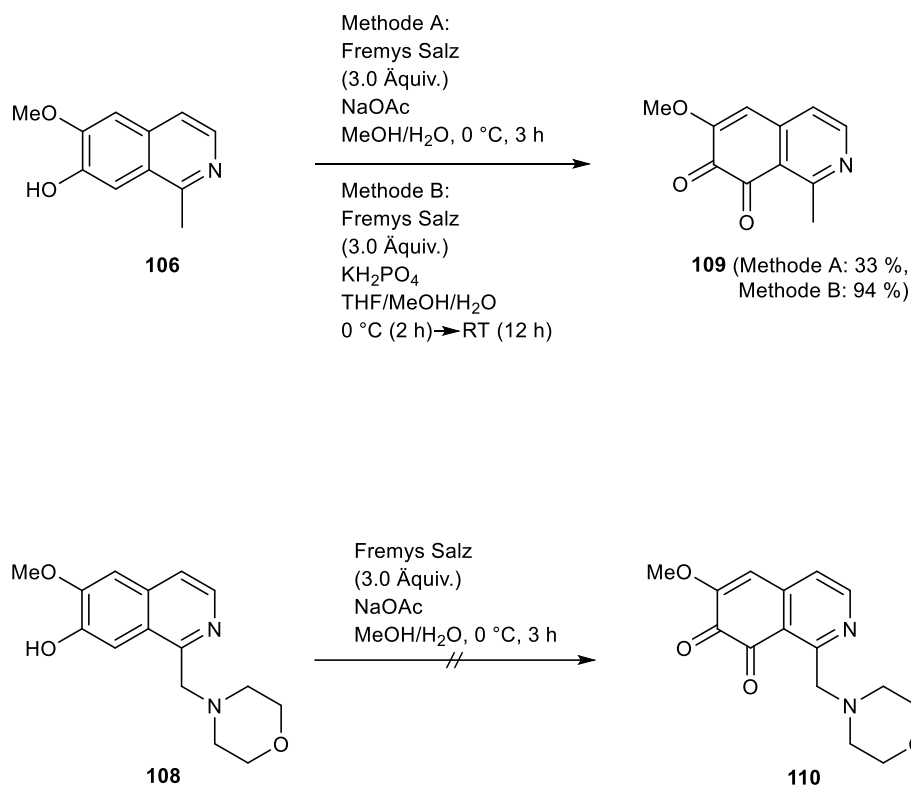


Abb. 67: Darstellung des *ortho*-Chinons **109** und Versuch zur Darstellung des *ortho*-Chinons **110** über Oxidation der entsprechenden Phenole **106** bzw. **108** mit Fremys Salz.

Weitere Versuche zur Darstellung des Chinons **110** wurden nicht unternommen, da zunächst die Anellierung des C-Rings am *ortho*-Chinon **109** versucht wurde. Die Kondensationsreaktion mit 4.0 Äquivalenten DMF-DEA wurde bei 100 °C eine Stunde in Toluol durchgeführt. Nach anschließender Behandlung des Rohprodukts mit NH₄Cl in Eisessig konnte jedoch das gewünschte Alkaloid **30** nicht isoliert werden. Eine DC-Analyse zeigte, dass es zur Bildung diverser nicht trennbarer Produkte kam. Auch nach Reaktion von **109** bei 100 °C mit 5.0 Äquivalenten DMF-DEA in DMF konnte kein Produkt isoliert werden. Die Reduktion der Menge an Äquivalenten von DMF-DEA, der Reaktionszeit, sowie die schrittweise Absenkung der Temperatur über 70 °C und 50 °C auf 30 °C führte immer zum gleichen Ergebnis. Die Kondensationsreaktion mit *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal (DMF-DEA) schien der limitierende Schritt zu sein. In einem weiteren Versuch wurde deshalb DMF-DEA durch *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal (DMF-DMA) ersetzt. Eine GC/MS-Analyse nach Zugabe von 1.5 Äquivalenten DMF-DMA zu **109** in DMF bei 50 °C zeigte nach 30-minütiger Reaktionszeit die Massen 300, 347 und 431. Die Molekülmasse der Zielverbindung **30** ($M_r = 212$) bzw. des intermediären Enamins **111** ($M_r = 258$) konnte nicht ermittelt werden. Vermutlich kommt es über das Michael-System im Edukt **109** (oder einem seiner

Folgeprodukte) zu einer Additionsreaktion mit einem bei der Kondensationsreaktion entstehenden Nukleophil.

Bei der thermischen heterolytischen Spaltung des Formamidacetals (DMF-DEA oder DMF-DMA) entstehen das entsprechende Alkoholat und ein Carbenium/Iminium-Ion. Das Alkoholat ist in der Lage die acide Methylgruppe des Chinons **109** zu deprotonieren. Dabei kommt es zur Bildung eines Carbanion, welches mit dem Carbenium-Ion reagieren und dann unter Abspaltung von Methanol bzw. Ethanol das Enamin **111** liefern sollte. Dieses Enamin sollte dann nach Zusatz von NH_4Cl mit der benachbarten Ketogruppe zu einem Pyridinring cyclisieren (Abb. 68). Diese Methode wurde von Bracher schon bei den Synthesen der Alkaloide Sampangin¹²⁵ und Ascididemin (**12**)¹¹⁶ erfolgreich angewendet. Da jedoch das Edukt **109** ein Michael-System besitzt, können, wie bereits oben angedeutet, Nukleophile an C-5 addieren. Wie beschrieben kommt es bei der Reaktion zum intermediären Enamin **111** und der nachfolgenden Cyclisierung zur Bildung gleich mehrerer Nukleophile (Alkoholat, Carbanion aus deprotonierter acider Methylgruppe, später noch Dimethylamin). Auch Ammoniak aus dem für den Ringschluss im Überschuss eingesetzten NH_4Cl ist ein potenzielles Nukleophil. Addiert das Carbanion an C-5 des Edukts **109** sind auch die hohen gefundenen Molmassen zu erklären.

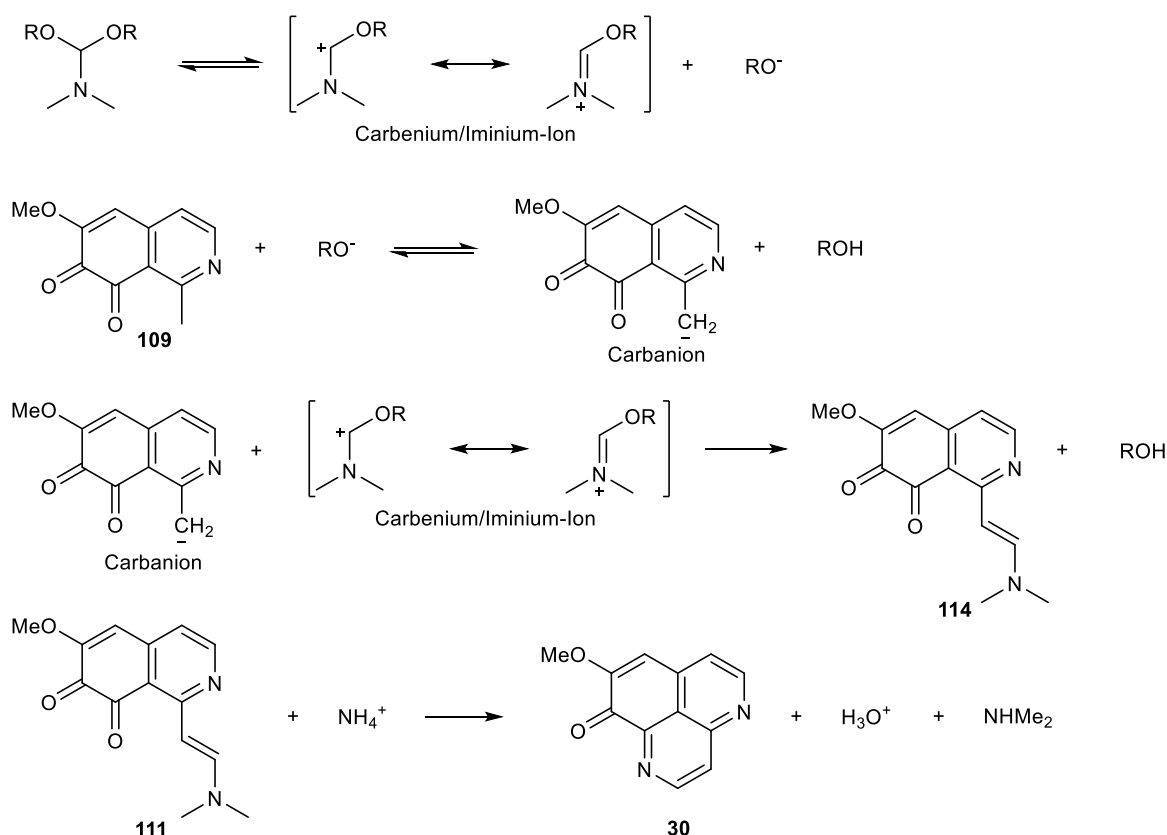
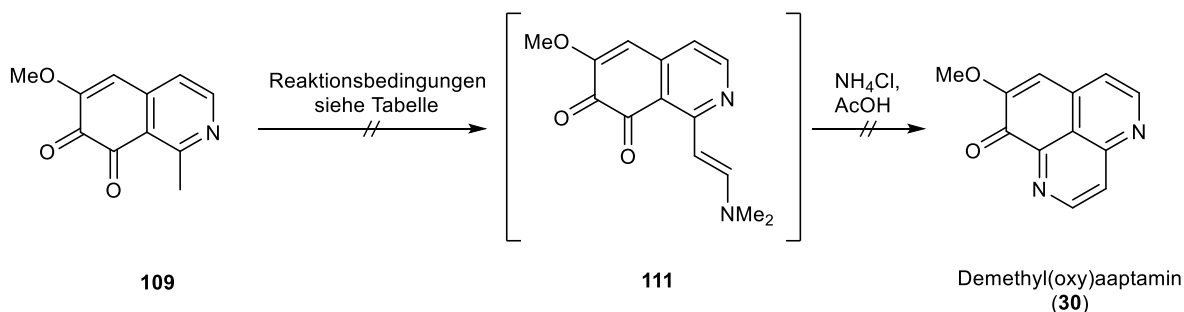


Abb. 68: Postulierter Mechanismus zur versuchten Darstellung von Demethyl(oxy)aaptamin (**30**).

Auch bei 30-minütiger Reaktion von **109** mit 1.2 Äquivalenten Brederecks Reagenz bei 55 °C konnte das gewünschte Produkt **30** nicht nachgewiesen werden. Vielmehr kam es auch hier schon direkt bei Zugabe des Reagenz zu einer intensiven Rotfärbung des Reaktionsansatzes und zu diversen nicht genauer aufgeklärten Nebenreaktionen (Abb. 69).



Reagenz	Lösungsmittel	Äquivalente	Reaktionszeit [h]	Temperatur [°C]
DMF-DEA	Toluol	4.0	1	100
DMF-DEA	DMF	5.0	1	100
DMF-DEA	DMF	3.0	2	100
DMF-DEA	DMF	3.0	1	70
DMF-DEA	DMF	1.5	0.5	50
DMF-DEA	DMF	1.5	0.5	30
DMF-DMA	DMF	1.5	0.5	50
Brederecks Reagenz	DMF	1.2	0.5	55

Abb. 69: Versuch zur Darstellung von Demethyl(oxy)aaptamin (**30**).

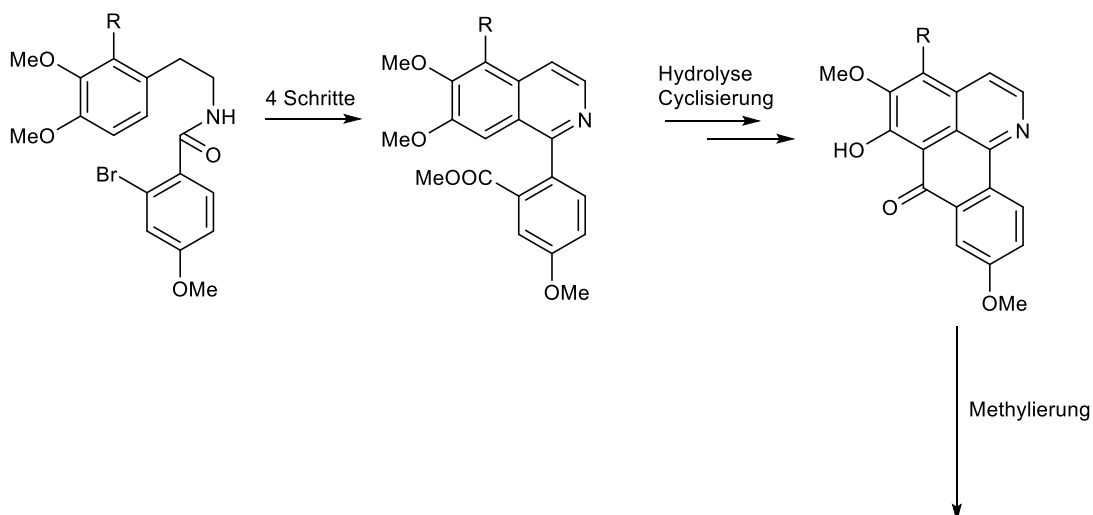
Weitere Versuche zur Darstellung des Demethyl(oxy)aaptamins (**30**) und anderer Aaptamin-Alkaloide wurden aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse nicht unternommen, da sich keine alternative Cyclisierungsmethode anbot, die ohne die Freisetzung stöchiometrischer Mengen an Nukleophilen abläuft.

3.4 Versuche zur Darstellung von Oxoisoaporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden über Palladium-katalysierte „One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Darstellung von Oxoisoaporphin-Alkaloiden. Diese Substanzklasse mit einem 7*H*-Dibenzo[*de,h*]chinolin-7-on Grundkörper stellt eine Untergruppe der tetracyclischen Aporphine dar. Menisporphin (**112**), einer der Hauptvertreter der Oxoisoaporphine, wurde erstmals aus *Menispermum dauricum* DC¹²⁶ isoliert und besitzt antiangiogene Aktivität. Bestimmte oxoisoaporphin-artige Analoga zeigen neben antiplasmodialer Aktivität auch zytotoxische Aktivität aufgrund von DNA-Interkalation.^{127,128}

Die wenigen bisher publizierten Synthesen von Oxoisoaporphinen beruhen größtenteils auf den ersten Totalsynthesen von Menisporphin (**112**)¹²⁹ und Dauriporphin (**113**)¹³⁰ von Kunitomo. Zuerst wurde bei dieser Syntheseroute ein 1-(2-Bromaryl)isochinolin über eine Bischler-Napieralski Isochinolinsynthese dargestellt. Nach Tausch des Brom-Substituenten über Cyanid zum Carboxylat fand ein Ringschluss über intramolekulare Friedel-Crafts-artige Cyclisierung mit Polyphosphorsäure zum Oxoisoaporphin-Grundkörper statt. Da bei dieser Cyclisierung typischerweise die Methoxy-Gruppe an C-6 zum Phenol hydrolysiert wird, war eine abschließende *O*-Methylierung nötig, um die Alkaloide Menisporphin (**112**) und Dauriporphin (**113**) darzustellen (Abb. 70). Ein neuer Ansatz wurde von Zhang *et al.*¹³¹ beschrieben, welcher von einem Isochinolin mit Ester-Funktionalität an C-8 ausging. An C-1 wurde über eine photoredox-katalysierte direkte C-H Arylierung ein 4-Methoxyphenyl-Substituent über das entsprechende 4-Methoxyphenyldiazonium Salz eingeführt. Der Ringschluss zu Menisporphin (**112**) wurde ebenfalls über Hydrolyse des Esters und anschließende Friedel-Crafts-artige Acylierung erreicht (Abb. 70).

Oxoisoaporphin-Synthese nach Kunitomo *et al.*:



Menisporphin-Synthese nach Zhang *et al.*:

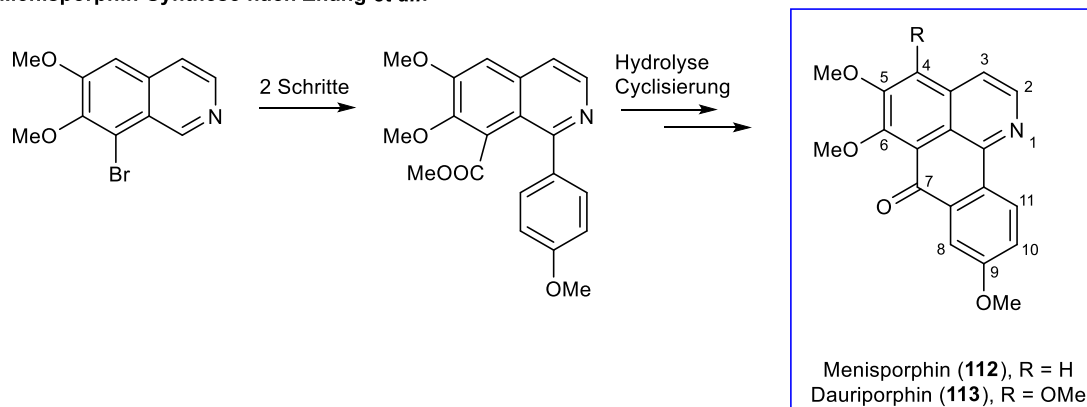


Abb. 70: Synthese der Oxoisoaporphine Menisporphin (**112**) und Dauriporphin (**113**) nach Kunitomo *et al.*^{129,130} und von Menisporphin (**112**) nach Zhang *et al.*¹³¹

In dieser Arbeit sollte ein neuer Syntheseweg zu Oxoisoaporphin-Alkaloiden erarbeitet werden, welcher ein 1,8-difunktionalisiertes Isochinolin als zentrales Zwischenprodukt vorsieht. Dieses Intermediat sollte ausgehend von einem 8-Bromisochinolin über Brom/Metall-Austausch, Abfangen mit Eschenmoser Salz und darauf folgende direkte C-H Aktivierung durch *peri*-Metallierung dargestellt werden. Um die Synthese auf die Darstellung von Oxoaporphin-Alkaloiden zu erweitern, sollte das regioisomere 1,8-difunktionalisierte Isochinolin ebenfalls ausgehend von einem 8-Bromisochinolin durch direkte Metallierung an C-1 und Abfangen mit DMF synthetisiert werden. Die Ringe C und D sollten dann als Erweiterung der Methode von Paul *et al.*⁹¹ jeweils in einer Eintopfreaktion in einer parallel ablaufenden Palladium-katalysierten Suzuki-Kreuzkupplungs- und Cyclisierungs-Reaktion aufgebaut werden (Abb. 71). Derartige Eintopfreaktionen waren bisher nur für die Synthese von Fluorenonen beschrieben worden.

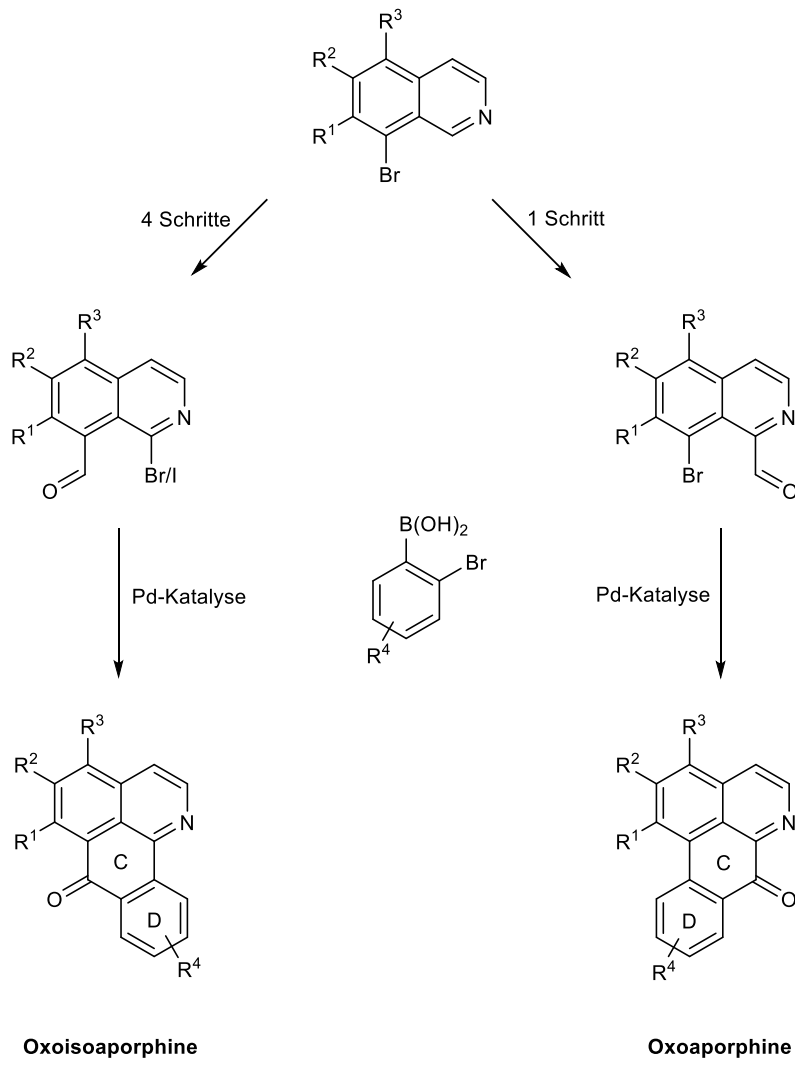


Abb. 71: Synthesepan zur Darstellung von Oxoisoorphin- und Oxoorphin-Alkaloiden.

3.4.1 Versuche zur *peri*-Metallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen

Grundlage für die in diesem Kapitel beschriebenen Metallierungsversuche war die Entdeckung der Gruppe um Hauser, dass eine Dimethylaminomethyl-Funktionalität an C-1 von Naphthalin direkte Metallierungen mit *n*-BuLi bevorzugt in *peri*-Position (C-8) und weniger an die *ortho*-Position (C-2) dirigiert (Abb. 72).⁸⁸ Davon abgesehen gibt es keine brauchbaren Präzedenzfälle für *peri*-dirigierende funktionelle Gruppen.

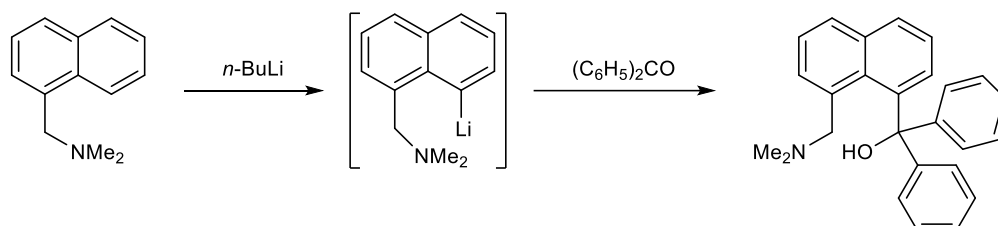


Abb. 72: *peri*-Metallierung von α -Dimethylaminomethylnaphthalin nach Gay und Hauser.⁸⁸

Diese Entdeckung wollten wir uns zu Nutze machen, um 1,8-difunktionalisierte Isochinoline darzustellen.

Das synthetisch leicht zugängliche 8-Brom-6,7-dimethoxyisochinolin (**114**)¹³² wurde bei Raumtemperatur mit 1.2 Äquivalenten *i*PrMgCl·LiCl in wasserfreiem THF vier Stunden zur Reaktion gebracht. Nach Zugabe von festem Eschenmoser-Salz (= *N,N*-Dimethylmethylenammoniumiodid) bei 0 °C wurde der Ansatz zwei Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt, um das *N,N*-Dimethylmethanamin **115** in einer Ausbeute von 41 % zu liefern. Analog konnte auch Verbindung **116** in 69%iger Ausbeute ausgehend von 8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**117**) dargestellt werden (Abb. 73).

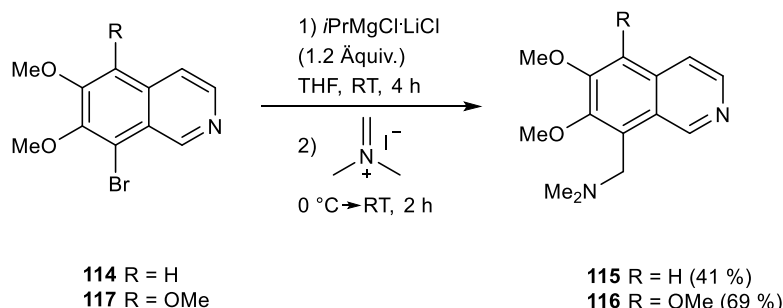


Abb. 73: Darstellung der *N,N*-Dimethylmethanamine **115** und **116** über Brom/Magnesium-Austausch der 8-Bromisochinoline **114** bzw. **117** und anschließende Reaktion mit Eschenmoser-Salz.

Im nächsten Schritt sollten Untersuchungen zur *peri*-Metallierung der Dimethylmethanamine **115** und **116** unternommen werden. Zur Methodenentwicklung wurde die leichter darstellbare Trimethoxy-Verbindung **116** gewählt. In einem ersten Versuch dazu wurde **116** mit 1.1 Äquivalenten *n*-BuLi versetzt und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von elementarem Iod bei 0 °C und 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur konnte ein Produkt nach Optimierung der Aufarbeitung (FSC über neutrales Aluminiumoxid) in < 10 % Ausbeute isoliert werden. Es handelte sich dabei jedoch nicht um das gewünschte 1-Iodisochinolin **118**. Die Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums und das Ergebnis einer massenspektrometrischen Analyse legten nahe, dass sich der Butyl-Rest des Butyllithiums vermutlich nukleophil an Position 1 addiert hat, vermutlich gefolgt von einer Reoxidation des gebildeten 1,2-Dihydroisochinolins durch Luftsauerstoff bei der Aufarbeitung (Verbindung **119**). Weitere charakterisierbare Produkte konnten nicht isoliert werden, ebenso wenig konnte Edukt **116** zurückgewonnen werden. Eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 24 Stunden und Verwendung von 1.5 Äquivalenten *n*-BuLi führten zum selben Ergebnis. Auch die Verwendung von 1.1 Äquivalenten der stärkeren und etwas weniger nukleophilen Base *sec*-BuLi über 24 Stunden führte zu einem analogen Ergebnis und lieferte Verbindung **120** in ca. 20 % Ausbeute (Abb. 74). Über DC-Kontrollen wurde festgestellt, dass es bereits während der Metallierungsphase, also noch vor Zugabe des Iods, zu dieser unerwünschten Nebenreaktion gekommen war. Da diese Ansätze nicht zum Zielprodukt führten und diverse Nebenreaktionen beobachtet wurden, wurde für einen weiteren Versuch die Base TMPMgCl·LiCl (**38**) verwendet. Die sehr stark sterisch gehinderte Knochel-Hauser Base **38** sollte weniger Nebenreaktionen zulassen. Außerdem sollte der Isochinolin-Stickstoff einen zusätzlichen dirigierenden Einfluss auf die Metallierung nehmen und somit eine Funktionalisierung an C-1, so wie es zuvor schon an den 8-unsubstituierten Isochinolinen **43**, **46** und **76** gelungen war (siehe Kapitel 3.1 und 3.2), zulassen. Die Reaktion von **116** mit 1.5 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**38**) bei Raumtemperatur und anschließende Zugabe von Iod führte allerdings nicht zur Bildung des angestrebten Produkts **118**. Eine DC-Kontrolle zeigte neben Edukt **116** keine weiteren Produkte (Abb. 74). Die Dimethylaminogruppe an C-8 hatte also nicht den gewünschten *peri*-dirigierenden Effekt, vielmehr war sie kontraproduktiv und unterband sogar die etablierte direkte Metallierung an C-1.

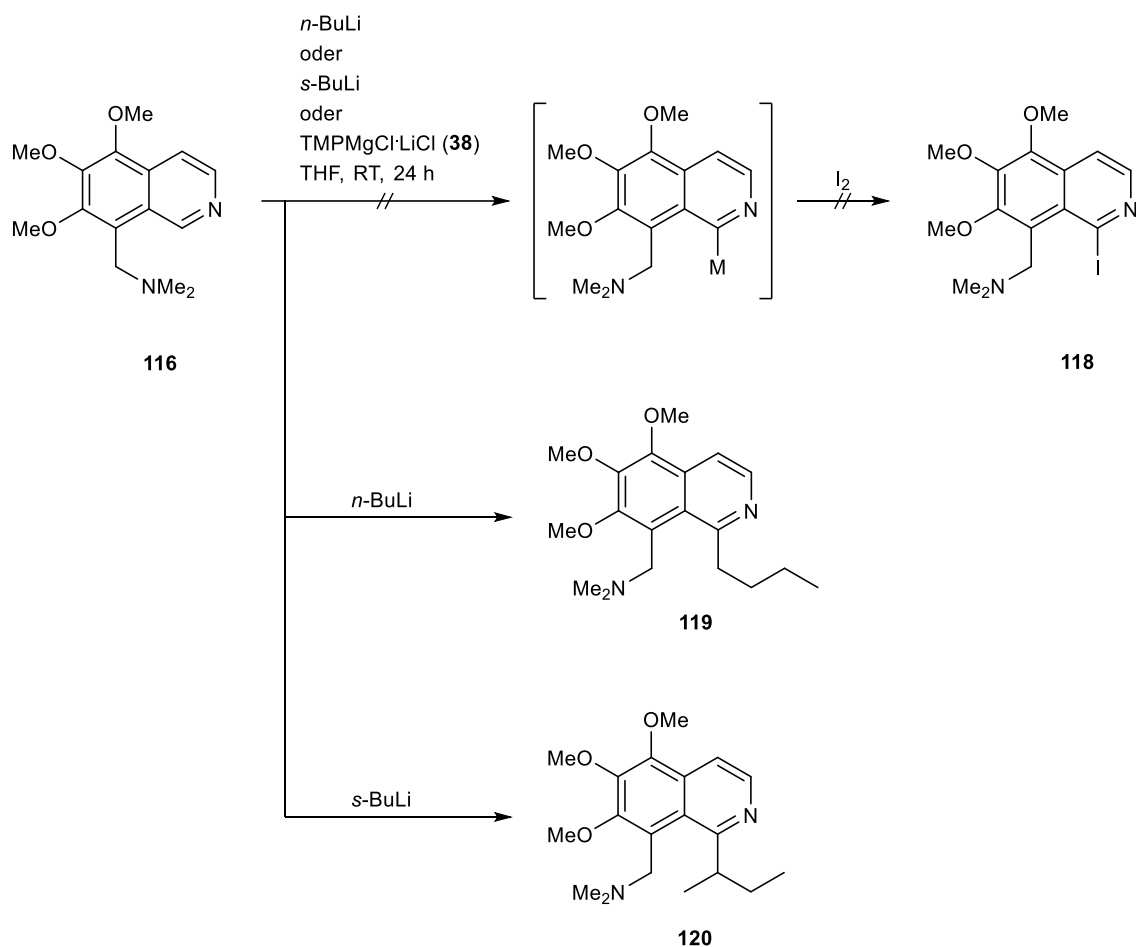


Abb. 74: Versuche zur Darstellung des 1,8-difunktionsierten Isochinolins **118** über direkte *peri*-dirigierte Metallierung ausgehend von *N,N*-Dimethylmethanamin **116**.

Eventuell kam es bei den beschriebenen Versuchen zur Bildung eines unreaktiven Chelat-Komplexes der eingesetzten metallorganischen Basen mit der Methoxy-Gruppe an C-7 und dem Dimethylaminomethyl-Rest an C-8 (Abb. 75). Allerdings sollte durch den Einsatz von 2.2 Äquivalenten Base ein Äquivalent reaktiv bleiben und die Metallierung an C-1 ermöglichen. Bei Verwendung von 2.2 Äquivalenten *n*-BuLi bei Raumtemperatur über 24 Stunden konnte jedoch wiederum das oben beschriebene Ergebnis und Nebenprodukt **119** beobachtet werden. Bei Verwendung von 2.2 Äquivalenten LTMP bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ über zwei Stunden konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Nach zweistündiger Reaktion bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde nur die Entstehung komplexer Gemische über DC-Kontrolle beobachtet. Die Hypothese des unreaktiven Chelats könnte aber auch hier zutreffen, denn durch die Komplexbildung würde ebenso die *peri*-dirigierende Wirkung der Dimethylaminomethyl-Gruppe verloren gehen.

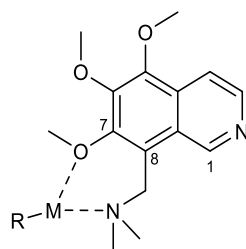


Abb. 75: Hypothese eines unreaktiven Chelat-Komplexes zwischen metallorganischen Basen und Isochinolin **116**.

Um die *peri*-Metallierung weiter zu untersuchen, wurde zunächst ein isomeres Isochinolin, diesmal mit dem Dimethylaminomethyl-Rest an C-1 synthetisiert. Dazu wurde 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) nach der bereits in Kapitel 3.1 beschriebenen Methode mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) metalliert. Nach Zugabe von Eschenmoser-Salz bei 0 °C und zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Verbindung **121** in einer Ausbeute von 40 % erhalten (Abb. 76).

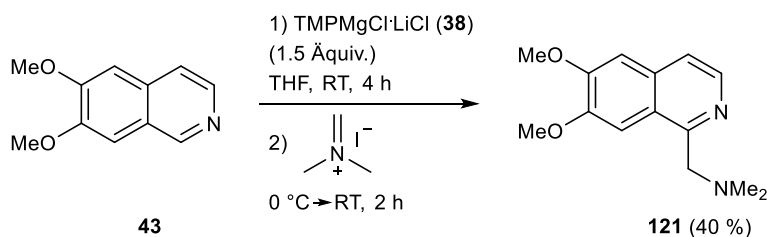


Abb. 76: Darstellung des *N,N*-Dimethylmethanamins **121** über direkte Metallierung des Isochinolins **43** mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) und anschließende Reaktion mit Eschenmoser-Salz.

Das Isochinolin **121** wurde zur geplanten *peri*-Metallierung mit 1.2 Äquivalenten *n*-BuLi sowohl in THF-Lösung, als auch in Diethylether-Lösung versetzt und jeweils 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Iod wurde in beiden Fällen neben unverbrauchtem Edukt **121** die Bildung mehrerer Produkte beobachtet. Allerdings konnte das angestrebte Produkt **122** nicht nachgewiesen werden (Abb. 77). Da in diesem Fall ebenfalls die Bildung eines unreaktiven Komplexes der Base mit dem Isochinolin-Stickstoff und der Dimethylamino-Gruppe denkbar ist und die Position 8 für direkte Metallierungen nicht ausreichend aktiviert ist, wurden keine weiteren Versuche zur *peri*-dirigierten direkten Ringmetallierung an alkoxy-substituierten Isochinolinen vorgenommen.

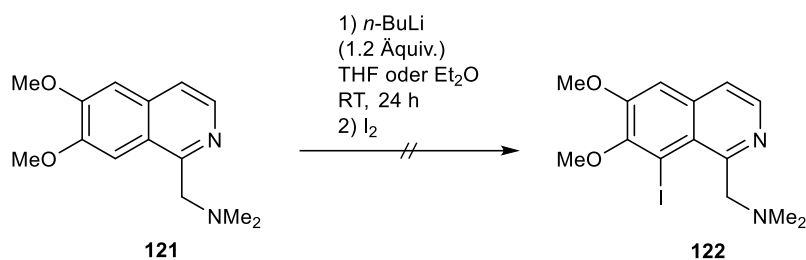


Abb. 77: Versuche zur Darstellung des 8-Iodisochinolins **122** über direkte *peri*-dirigierte Metallierung ausgehend von *N,N*-Dimethylmethanamin **121**.

Ein weiterer Ansatz zur Darstellung eines 1,8-difunktionalisierten Isochinolins mit Aldehyd-Rest an C-8 und Halogen an C-1 war es, 8-Bromisochinolin **117** in einem Eintopfverfahren zur Zielverbindung **123** umzusetzen. Dazu sollte **117** nach einem Brom/Metal-Austausch und Reaktion mit *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-*N*-methylformamid (**124**) *in situ* ein α -Aminoalkoxid generiert werden. Diese gut chelatisierende funktionelle Gruppe ist in der Lage ein weiteres Äquivalent Base zu komplexieren und so *ortho*-Metallierungen zu initiieren.¹³³ Auf diese Weise lassen sich somit aus Bromaromaten aromatische Aldehyde mit einer weiteren, durch ein Elektrophil eingeführten, *ortho*-ständigen funktionellen Gruppe aufbauen. Es bestand die Hoffnung, dass diese Gruppe auch einen *peri*-dirigierenden Effekt ausüben kann und somit ein zweites Äquivalent Base komplexieren und die Metallierung in Position 1 lenken könnte. Abfangen mit Brom und nachfolgende wässrige Aufarbeitung sollten das 1,8-disubstituierte Isochinolin **123** liefern (Abb. 78).

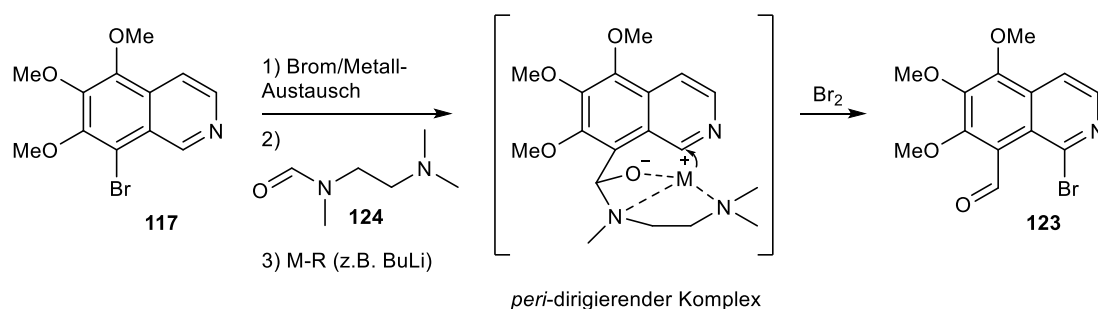


Abb. 78: Modifizierter Synthesepfad zur Darstellung des 1,8-disubstituierten Isochinolins **123** über *peri*-dirigierte Metallierung im Eintopfverfahren.

In einem ersten Versuch wurde das 8-Bromisochinolin **117** mit 1.1 Äquivalenten *i*PrMgCl·LiCl drei Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt, um einen vollständigen Brom/Magnesium-Austausch zu erzielen. Während der Metallierungsphase wurden DC-Reaktionskontrollen durchgeführt, um die Entstehung möglicher Nebenprodukte frühzeitig zu erkennen.

Nebenprodukte wurden hier jedoch nicht erkannt. Nach Abkühlen des Ansatzes auf 0 °C wurde *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-*N*-methylformamid (**124**) zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und 30-minütigem Rühren zeigte die Reaktionskontrolle neben debromiertem Isochinolin **76** (als logischem Hydrolyseprodukt der 8-metallierten Zwischenstufe) einen weiteren Spot. Der Ansatz wurde anschließend bei 0 °C mit 1.1 Äquivalenten *sec*-BuLi versetzt und über 16 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt, um die angestrebte *peri*-Metallierung an C-1 zu erreichen. Nach Zugabe von Brom in Tetrachlormethan wurde weitere zwei Stunden gerührt. Nach Aufarbeitung wurden neben zu 67 % zurückgewonnenem Edukt **117** zwei Produkte erhalten. Es handelte sich dabei um das debromierte Isochinolin **76** (21 %) und den Carbaldehyd **125** (8 %). Dies spricht dafür, dass die ersten beiden Teilschritte, also der Brom/Magnesium-Austausch und (zumindest teilweise) die darauf folgende Reaktion mit *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-*N*-methylformamid (**124**) abgelaufen waren. Die Spaltung der α -Aminoalkoxid-Zwischenstufe bei der wässrigen Aufarbeitung lieferte den Aldehyd **125**. Die angestrebte Funktionalisierung an C-1 durch *peri*-Metallierung mittels *sec*-BuLi fand aber offensichtlich nicht statt. In einem zweiten Ansatz wurde analog gearbeitet, jedoch *sec*-BuLi durch 1.5 Äquivalente TMPMgCl·LiCl (**38**) ersetzt und die Reaktionszeit auf zwei Stunden verkürzt. Die Amidbase **38** sollte, wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, in der Lage sein alkoxy-substituierte Isochinoline selektiv an C-1 zu metallieren. Allerdings führte dieser Versuch auch zu dem oben beschriebenen Ergebnis (Abb. 79). Eine *peri*-dirigierte Metallierung war im Eintopfverfahren über den beschriebenen Weg nicht umzusetzen, weswegen keine weiteren Versuche zur *peri*-Metallierung an Isochinolinen unternommen wurden.

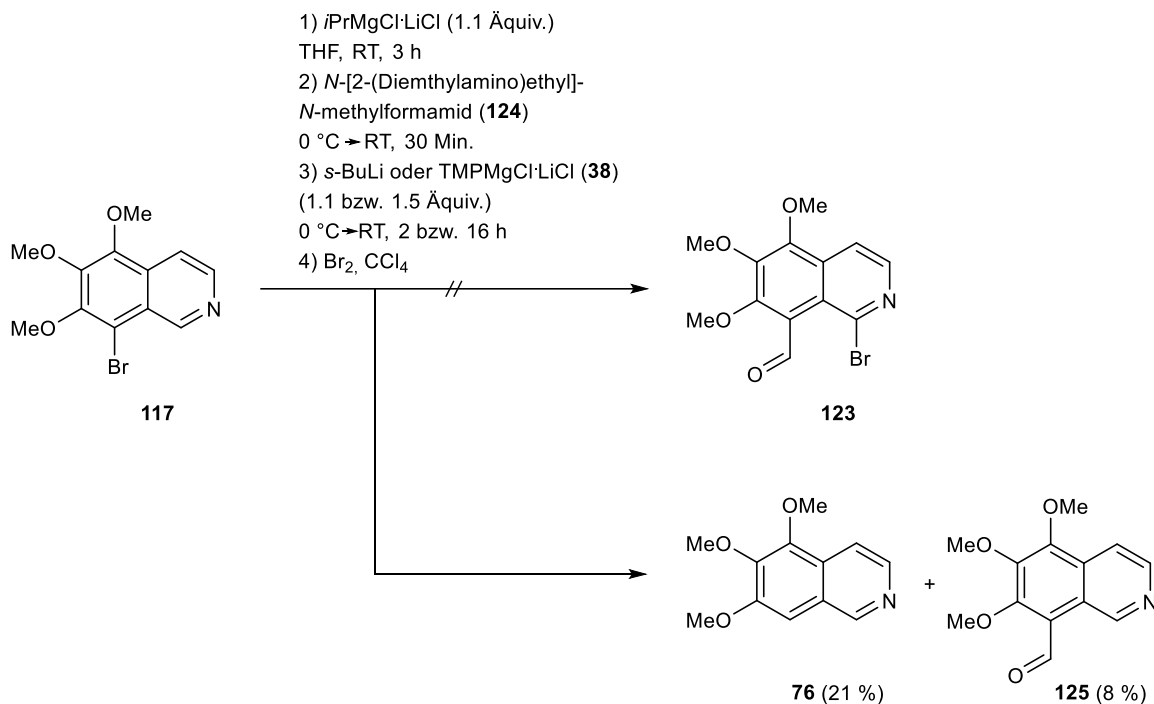


Abb. 79: Versuch zur Synthese des 1,8-disubstituierten Isochinolins **123** ausgehend von 8-Bromisochinolin **117** nach Brom/Magnesium-Austausch und *peri*-dirigierter Metallierung im Eintopfverfahren.

3.4.2 Versuche zur direkten Metallierung von C-8 substituierten Isochinolinen zur Darstellung von Oxoisoaporphinen und Oxoaporphinen

Da die oben beschriebenen Versuche zur Darstellung der 1,8-difunktionalisierten Isochinoline **118**, **122** und **123** über *peri*-Metallierung erfolglos waren, wurden weitere Versuche unternommen, um die angestrebten Bausteine zu synthetisieren. Als Ausgangsstoff zur Synthese von Oxoisoaporphinen wurde dazu ein 8-Formylisochinolin gewählt, welches anschließend über direkte Metallierung mit geeigneten Amidbasen an C-1 funktionalisiert werden sollte.

Die Synthese der Verbindung **125** gelang über Brom/Magnesium-Austausch an 8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**117**) mittels *i*PrMgCl·LiCl (1.2 Äquivalente) bei Raumtemperatur über drei Stunden und anschließende Umsetzung mit DMF über 16 h in 38%iger Ausbeute (Abb. 80).

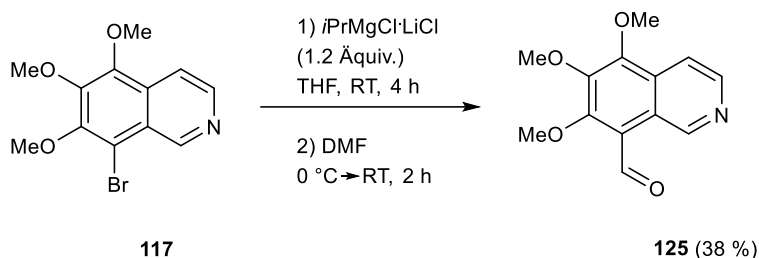


Abb. 80: Synthese des aromatischen Aldehyds **125** über Brom/Magnesium-Austausch an Isochinolin **117** und anschließende Reaktion mit DMF.

Im nächsten Schritt sollte der Aldehyd **125** selektiv an C-1 metalliert werden. Die direkte Metallierung mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) kam hier nicht in Frage, da der empfindliche Aldehyd-Substituent mit der Knochel-Hauser Base **38** nicht kompatibel ist. Für Metallierungen in Anwesenheit von Aldehyd-Substituenten ist die komplexe Amid-Base $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ (**41**) geeigneter.^{134,135} So wurde in Anlehnung an eine von der Knochel-Gruppe etablierten Methode versucht, einen Iod-Substituenten in Position 1 einzuführen.¹³⁵ Dazu wurde **125** bei Raumtemperatur mit 0.5 Äquivalenten ZnCl_2 zehn Minuten vorgerührt, bevor 1.1 Äquivalente $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) zugegeben wurden. Nach 30 Minuten wurde Iod zugegeben und der Ansatz aufgearbeitet. Allerdings kam es zu keinerlei Umsetzung und nur Edukt **125** konnte im Reaktionsansatz nachgewiesen werden (Abb. 81). Durch die Vorabzugabe des ZnCl_2 kommt es laut Wunderlich entweder zu einer *in situ* Bildung der Base $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ (**41**) oder aber zu einer Art Vorkomplexierung des Edukts mit ZnCl_2 und anschließend zu einer erleichterten und schnellen Transmetallierung.¹³⁵ In einem zweiten Versuch wurde das ZnCl_2 15 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit **125** gerührt, bevor die Base **38** zugegeben wurde. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Iod zum Ansatz gegeben. Nach Aufarbeitung konnte wiederum das gewünschte Produkt **126** nicht isoliert werden (Abb. 81).

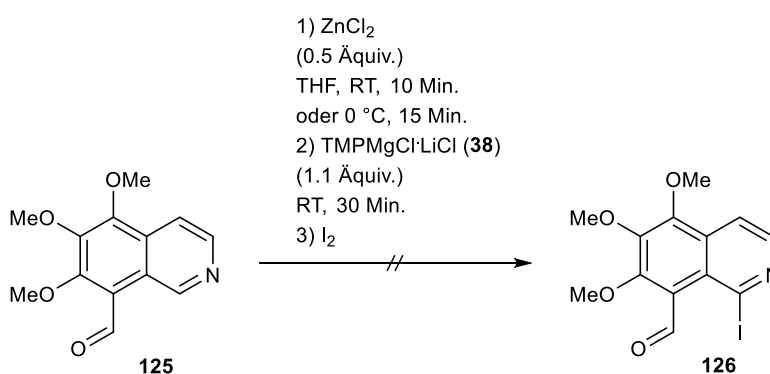


Abb. 81: Versuch zur Synthese des aromatischen Aldehyds **126** über direkte Metallierung des 8-Formylisochinolins **125** und anschließende Reaktion mit Iod.

Die Versuche zur Darstellung des angestrebten 1,8-difunktionalisierten Zwischenprodukts zur Darstellung von Oxoisoaporphin-Alkaloiden über den in diesem Kapitel beschriebenen Syntheseweg wurden daraufhin eingestellt.

Zur Darstellung der Oxoaporphin-Alkaloide wurden allerdings weitere Anstrengungen unternommen. Wie in der Syntheseplanung erwähnt, sollte dazu ein 8-Brom-substituiertes Alkoxy-Isochinolin mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) direkt an C-1 metalliert und weiter zum Aldehyd umgesetzt werden. Als Modellsubstrat wurde dazu das kommerziell erhältliche 8-Bromisochinolin **127** gewählt. Dieses wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit 1.1 Äquivalenten $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) umgesetzt (Abb. 82). Bei Raumtemperatur kam es schon während der Metallierungsphase zur vollständigen Umsetzung des Edukts **127** zu einem roten, nicht identifizierbaren Produkt. Nach Zugabe von DMF konnte der anvisierte Aldehyd **128** somit nicht erhalten werden. Bei der Reaktion entstand ein nicht identifizierbares rotes Produkt. Zwar konnte die unerwünschte Reaktion bei tieferen Temperaturen (0 °C bis -40 °C) eingeschränkt werden, allerdings kam es dabei nach Zugabe von DMF trotzdem zu keiner Formylierung an C-1.

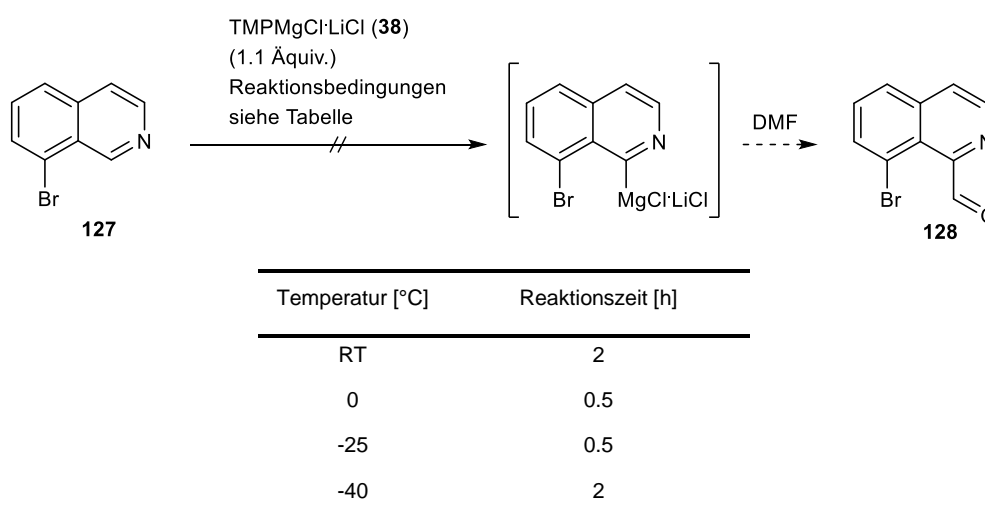


Abb. 82: Versuche zur Darstellung von 8-Bromisochinolin-1-carbaldehyd (**128**) durch direkte Metallierung von 8-Bromisochinolin (**127**) und anschließende Reaktion mit DMF.

Trotz dieser ernüchternden Ergebnisse wurde versucht 8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**117**) ebenso mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) an C-1 zu funktionalisieren (Abb. 83). Auch hier trat bereits bei der Metallierung des Isochinolins **117** ein zu den oben beschriebenen Ergebnissen vergleichbares, unerwünschtes Produkt auf. Nach Zugabe von DMF konnte **129** nicht isoliert werden.

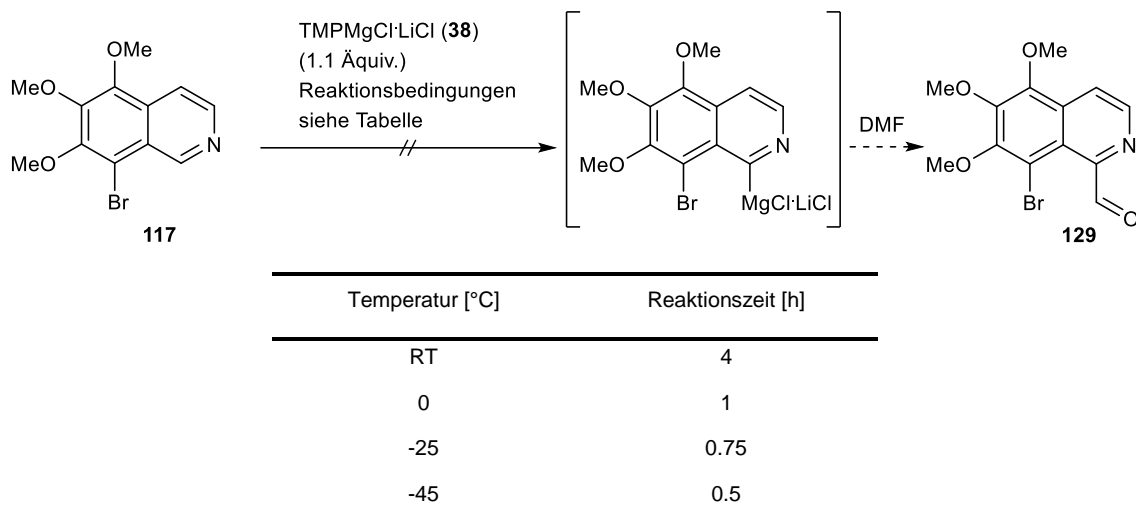


Abb. 83: Versuche zur Darstellung des 8-Bromisochinolin-1-carbaldehyds **129** durch direkte Metallierung von 8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**117**) und anschließende Reaktion mit DMF.

Nach Metallierung des 8-Brom-6,7-dimethoxyisochinolins (**114**) bei Raumtemperatur über vier Stunden und anschließender Zugabe von DMF bei -20 °C konnte der gewünschte Aldehyd **130** nach einstündiger Reaktion bei 0 °C überraschenderweise erhalten werden – wenn auch in einer geringen Ausbeute von 12 % (Abb. 84). Allerdings kam es auch hier zur Bildung diverser nicht genauer charakterisierter Nebenprodukte. Eine Steigerung der Ausbeute war trotz zahlreicher Variationen der Reaktionsbedingungen nicht möglich.

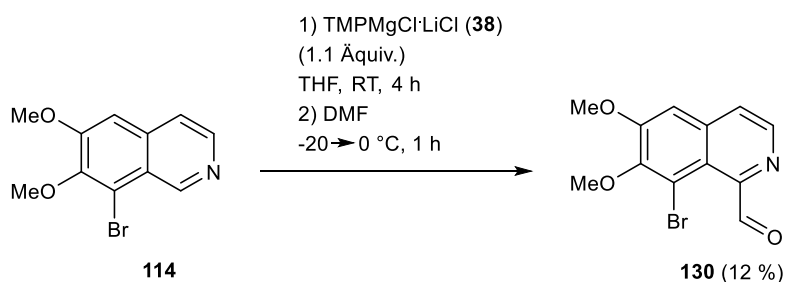


Abb. 84: Synthese des Aldehyds **130** durch direkte Metallierung von 8-Brom-6,7-dimethoxyisochinolin (**114**) und anschließende Reaktion mit DMF.

3.4.3 Alternative Versuche zur Darstellung von 8-Bromisochinolin-1-carbaldehyden als Intermediate für die Synthese von Oxoaporphin-Alkaloiden

Wie im vorherigen Kapitel 3.4.2 beschrieben, konnten die wichtigen 1,8-difunktionalisierten Isochinoline als Zwischenprodukte für die geplanten Synthesen von Oxoisoaporphinen und Oxoaporphinen nicht über direkte Ringmetallierung dargestellt werden. Es wurde daher nach alternativen Synthesewegen gesucht. Die Synthese der 8-Bromisochinolin-1-carbaldehyde, welche als Intermediate zur Darstellung der Oxoaporphin-Alkaloide dienen sollten, schien dabei einfacher zu realisieren.

1986 beschrieb die Arbeitsgruppe von Francesco Minisci die Funktionalisierung von Isochinolin an C-1 mit Hilfe der nach ihm benannten Minisci-Reaktion.¹³⁶ Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine homolytische radikalische Substitutionsreaktion und sie ermöglicht die Einführung diverser funktioneller Gruppen an protonierten stickstoffhaltigen Heterocyclen. Die Minisci-Reaktion läuft bevorzugt am α - oder γ -Kohlenstoffatom zum protonierten Stickstoff ab. Es wurde daher in einem ersten Experiment versucht, die von Giordano *et al.*¹³⁶ beschriebene Einführung einer Aldehyd-Funktion in Position 1 von Isochinolin auf 8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**117**) zu übertragen. Unter analogen Versuchsbedingungen wurde ein nukleophiles Kohlenstoffradikal aus 1,3,5-Trioxan unter Verwendung von $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, *t*-BuOOH und CF_3COOH gebildet und *in situ* mit dem Isochinolin **117** umgesetzt. Nach Behandlung mit Schwefelsäure zur Hydrolyse des erwarteten Trioxanyl-Derivats **131** und basischer Aufarbeitung konnte das Edukt **117** in großer Menge zurückgewonnen werden. Jedoch konnte kein weiteres Produkt isoliert werden (Abb. 85). Da Raeder in seiner Dissertation¹³⁷ erfolgreich mit Minisci-Reaktionen an 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**51**), u.a. mit Trioxanylradikalen, gearbeitet hat, wurde versucht die von ihm verwendete Methode nach Bernardi *et al.*¹³⁸ auf das 8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**117**) anzuwenden. 1,3,5-Trioxan wurde dazu in Eisessig gelöst und 15 Minuten lang bei $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ mit Wasserstoffperoxid-Lösung vorgerührt. Diese Lösung wurde simultan mit einer Lösung von $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ in Wasser zum durch Schwefelsäure protonierten Isochinolin **117** in einer Eisessig/Wasser-Mischung bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gegeben. Nach zweistündiger Reaktion konnte allerdings auch in diesem Fall nur Edukt **117** im Reaktionsansatz beobachtet werden (Abb. 85). Weitere Versuche zur Darstellung der Verbindung **129** über Minisci-Reaktionen wurden eingestellt.

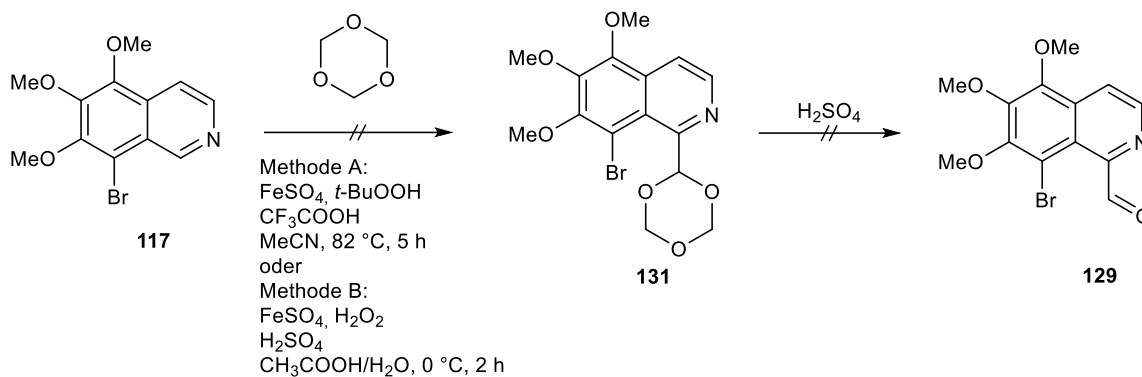


Abb. 85: Versuche zur Darstellung des 8-Bromisochinolin-1-carbaldehyds **129** mittels Minisci-Reaktion.

Da die bisherigen Versuche zur Darstellung der 8-Bromisochinolin-1-carbaldehyde **129** und **130** nicht oder nur in schlechten Ausbeuten funktionierten, erschien es unumgänglich einen längeren Reaktionsweg zu gehen und zunächst über eine Reissert-Reaktion an C-1 von Isochinolinen eine Nitrilfunktion einzuführen, die in einem anschließenden Schritt zum entsprechenden Aldehyd reduziert werden sollte (Abb. 86). Boger *et al.*¹³⁹ beschrieben 1984 die Darstellung von 8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin-1-carbonitril (**132**) ausgehend vom entsprechenden 8-Bromisochinolin **117**.

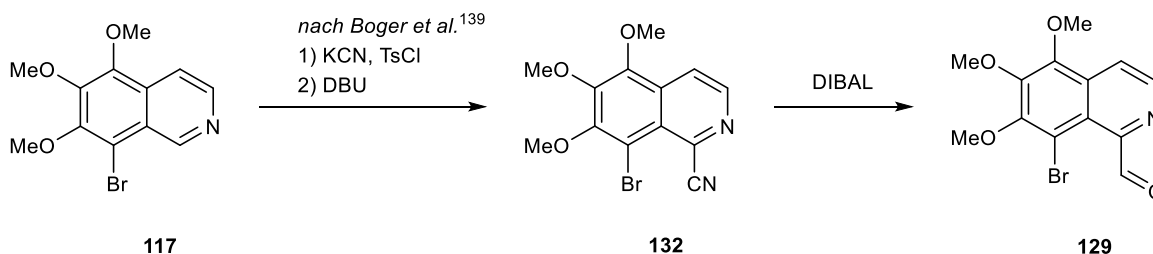


Abb. 86: Syntheseplan zur Darstellung des 8-Bromisochinolin-1-carbaldehyds **129** über Reissert-Reaktion und anschließende Reduktion des Nitrils **132** mit DIBAL.

Die beschriebene leicht zugängliche Verbindung **132** wurde nach Literatur¹³⁹ synthetisiert und mit 1.1 Äquivalenten DIBAL bei -40 °C in wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Dabei kam es jedoch zu keiner Umsetzung und das Edukt **132** wurde zu ca. 80 % nach saurer Aufarbeitung zurückgewonnen. Ebenso konnte nach 16-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur mit 1.1 Äquivalenten DIBAL und anschließender Hydrolyse das Produkt **129** nicht isoliert werden. Bei der Reaktion mit 2.1 Äquivalenten DIBAL kam es zur Bildung mehrerer intensiv rot gefärbter aber nicht genauer charakterisierter Nebenprodukte (Abb. 87). Durch den Überschuss an

DIBAL könnte das Nitril teilweise bis zum entsprechenden primären Amin reduziert worden sein, welches zu unerwünschten Neben- und Folgereaktionen führen könnte.

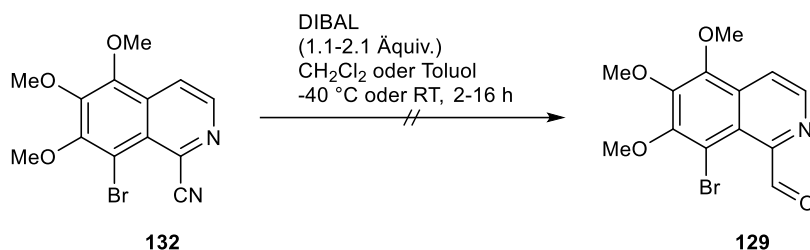


Abb. 87: Versuch zur Darstellung des 8-Bromischinolin-1-carbaldehyds **129** über Reduktion des Nitrils **132** mit DIBAL.

Auch der Versuch zur Reduktion des Nitrils mittels DIBAL auf Stufe des Reissert-Intermediats **133** (nach Literatur¹³⁹ synthetisiert) in Anlehnung an Lee *et al.*¹⁴⁰, die eine ähnliche Reduktion eines Nitrils an einem 8-substituierten Isochinolin beschrieben, war nicht zielführend. Hierbei konnte zwar ein nicht ganz sauberes Produkt **134** in geringer Ausbeute (ca. 12 %) isoliert werden, wie ein ¹H-NMR Spektrum aber zeigte, kam es lediglich zum Verlust der Cyano-Gruppe und nicht zur Bildung der Zielverbindung **135** (Abb. 88).

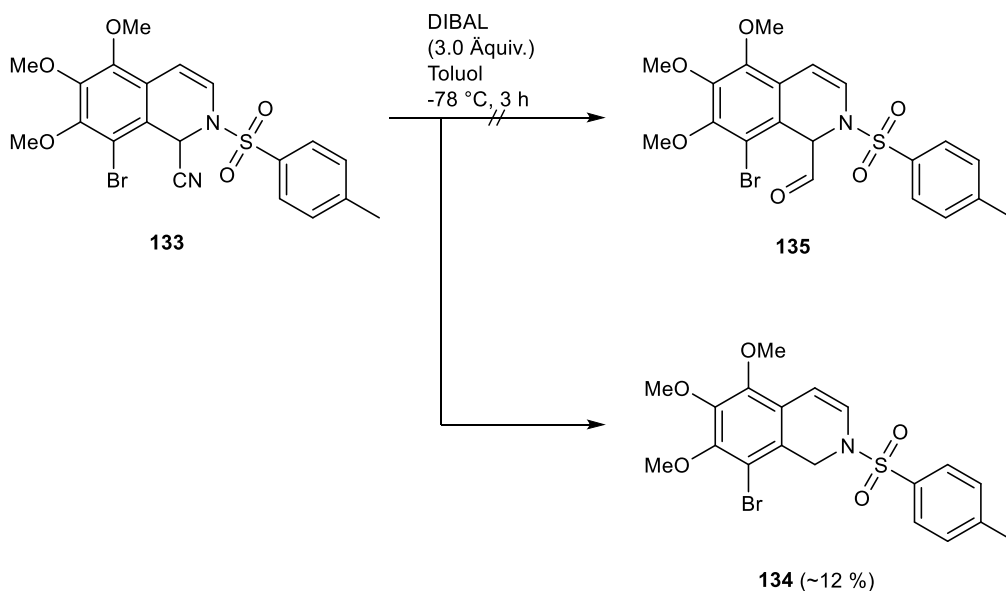


Abb. 88: Versuch zur Darstellung des 8-Bromischinolin-1-carbaldehyds **135** über Reduktion des Reissert-Intermediats **133** mit DIBAL.

Weil auch der hier beschriebene Umweg über das Nitril **132** nicht zum angestrebten Aldehyd **129** führte, wurden keine weiteren Versuche unternommen 1,8-difunkionalisierte Isochinoline darzustellen.

3.4.4 Versuche zur Palladium-katalysierten „One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“

Obwohl die Synthese der 1,8-disubstituierten Isochinoline als Zwischenprodukte zur Synthese von Oxoisoaporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden, wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, nicht oder nur schlecht umzusetzen war, wurde trotzdem versucht das Oxoaporphin-Grundgerüst ausgehend vom literaturbekannten Isochinolincarbonitril **132** darzustellen. Grundlage hierfür war eine Publikation von Sarkar *et al.*¹⁴¹, denen Palladium-katalysierte Cyclisierungsreaktionen von 2'-Iodbiaryl-2-carbonitrilen zu den entsprechenden cyclischen Ketonen gelangen.

In Verbindung mit dem ursprünglich angedachten Synthesepfad (siehe Kapitel 2.2), welcher eine Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung und intermolekulare Cyclisierung nach Paul *et al.*⁹¹ im Eintopfverfahren ausgehend von den beschriebenen 8-Bromisochinolin-1-carbaldehyden und *ortho*-Bromphenylboronsäuren vorsah, wurde die Syntheseroute angepasst. So sollte in Analogie zur Vorschrift von Paul *et al.*⁹¹ das Carbonitril **132** unter Palladium-Katalyse direkt mit *ortho*-Iodphenylboronsäure (**136**) zum Oxoaporphin **137** umgesetzt werden (Abb. 89). Neben der Suzuki-Kupplung (Boronsäuregruppe von **136** mit dem 8-Bromisochinolin) zum Aufbau der Biaryl-Bindung sollte bei dieser Umsetzung auch der Iodaromat mit der Cyanogruppe, wie bei Sarkar *et al.*¹⁴¹ beschrieben, ein cyclisches Keton liefern.

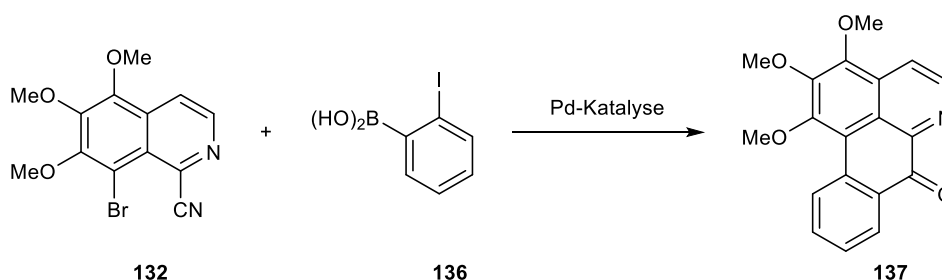


Abb. 89: Angepasster Synthesepfad zur Darstellung von Oxoaporphinen in einer Palladium-katalysierten „one pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“ ausgehend von 8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin-8-carbonitril (**132**).

Das Nitril **132** wurde zunächst mit der Boronsäure **136** in DMF gelöst und 24 Stunden mit 4.0 Äquivalenten NaOAc, 0.5 Äquivalenten Triphenylphosphin und 10 mol% Pd(OAc)₂ bei 120 °C

zur Reaktion gebracht. Neben zurückgewonnenem Edukt **132** konnte nur das an C-8 debromierte Isochinolin **138** isoliert werden. Das gleiche Ergebnis wurde beobachtet, wenn NaOAc durch KOAc ersetzt wurde. Ebenso konnte unter den von Sarkar¹⁴¹ beschriebenen Bedingungen (Triphenylphosphin, Pd(OAc)₂, Triethylamin) nach 20 Stunden lediglich das debromierte Isochinolin-1-carbonitril **138** als Hauptprodukt gewonnen werden (Abb. 90).

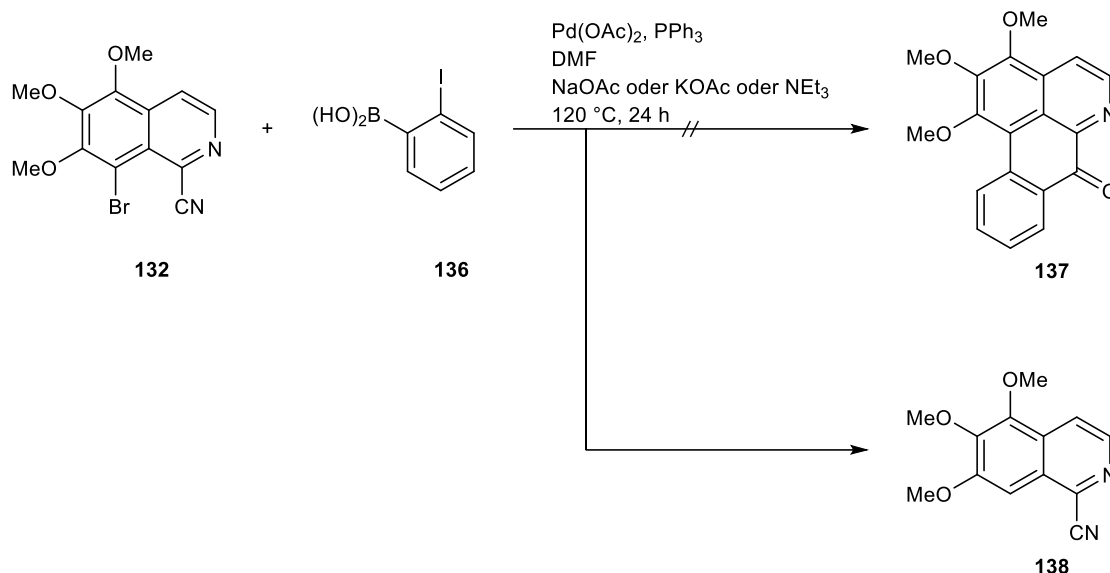


Abb. 90: Versuch zur Synthese des Oxoaporphins **137** durch Palladium-katalysierte „one pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“ ausgehend von Carbonitril **132**

Da bei diesen Versuchen nicht einmal das uncyclisierte Suzuki-Kupplungsprodukt **139** nachgewiesen werden konnte, wurden Kontrollversuche zur Suzuki-Kupplung durchgeführt. Dazu wurde das Nitril **132** unter Zusatz von Pd(PPh₃)₄ bei 90 °C über 24 Stunden mit 2-Iodphenylboronsäure (**136**) zur Reaktion gebracht. Dabei kam es zu keiner Umsetzung, das Edukt **132** konnte zu 92 % zurückgewonnen werden. Durch den räumlich anspruchsvollen Iod-Substituenten könnte es zu sterischer Hinderung kommen, so dass die Boronsäure eventuell nicht am C-8 des Isochinolins **132** reagieren kann. Um dies zu überprüfen wurde eine Suzuki-Kupplung unter den gleichen Versuchsbedingungen mit Phenylboronsäure (**140**) durchgeführt. Diese Reaktion führte nach 16 Stunden in 84%iger Ausbeute zum gewünschten Biaryl **141** (Abb. 91).

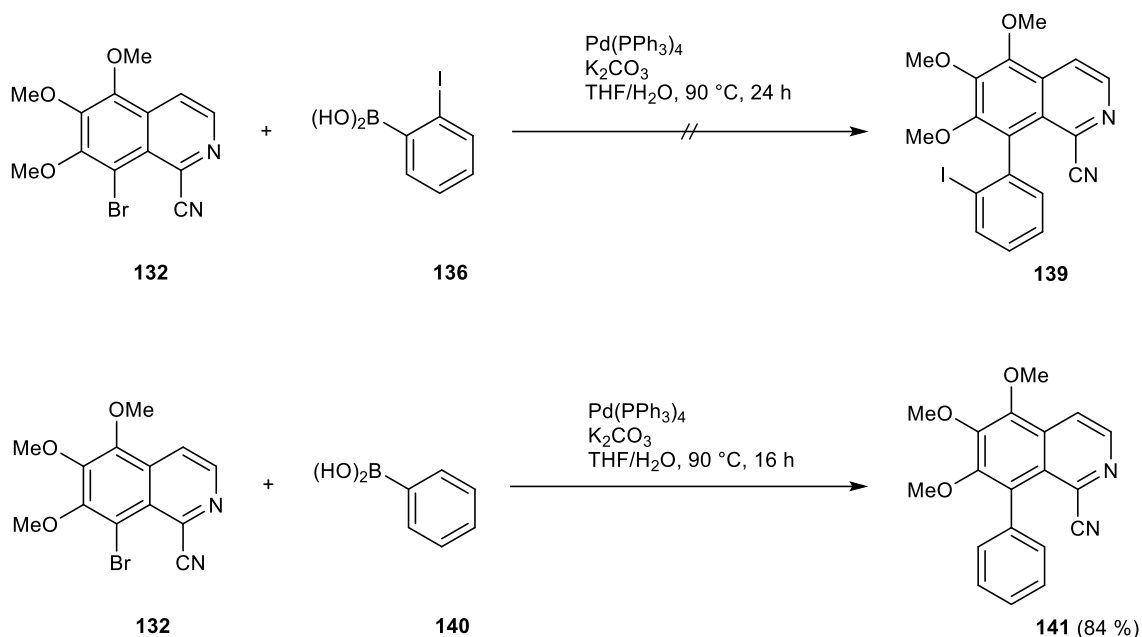


Abb. 91: Kontrollversuche zur Palladium-katalysierten Suzuki-Kupplung von Isochinolin **132** mit 2-Iodphenylboronsäure (**136**) und Phenylboronsäure (**140**).

Der angestrebte Synthesepfad zur Darstellung von Oxoisoaporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden über „One pot – Suzuki-Kupplung – Cyclisierung“ war, wie die erzielten Erkenntnisse zeigen, zu ambitioniert. Die sterische Hinderung bei der Suzuki-Kupplung von 1,8-difunktionalisierten Isochinolinen (z.B. **132**) mit *ortho*-Iodphenylboronsäure (**136**) ist aufgrund des räumlich anspruchsvollen Iodsubstituenten zu groß, um auf den gewünschten Weg zum Zielprodukt zu reagieren.

Inspiziert durch einen Bericht von Wan *et al.*¹⁴² wurde versucht das Biaryl **141** Palladium-katalysiert zum Keton und somit zum entsprechenden Oxoaporphin **137** zu cyclisieren. Wan konnte zeigen, dass Fluorenone über eine durch Nitrile dirigierte Palladium-katalysierte C-H Aktivierung dargestellt werden können (Abb. 92).

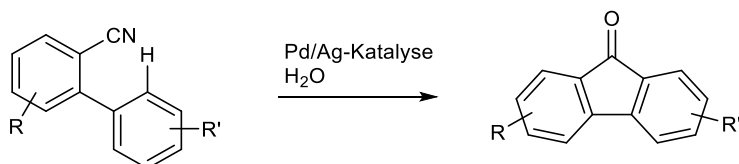


Abb. 92: Darstellung von Fluorenonen über Nitril-dirigierte Palladium-katalysierte C-H Aktivierung nach Wan *et al.*¹⁴²

Unter den von Wan beschriebenen optimalen Reaktionsbedingungen¹⁴² wurde das Nitril **141** in einem Druckrohr drei Tage in einer TFA/DMA-Mischung mit 10 mol% Pd(MeCN)₂Cl₂, 20 mol% CF₃COOAg und einigen Tropfen Wasser bei 140 °C umgesetzt. Dies führte aber nicht zur Bildung des angestrebten Oxoaporphins **137**. Durch die drastischen Reaktionsbedingungen kam es zur Bildung diverser nicht charakterisierbarer Nebenprodukte bzw. zur Zersetzung des Edukts **141** (Abb. 93). Die Übertragung der Nitril-dirigierten Palladium-katalysierten C-H Aktivierung zur Synthese von Fluorenonen auf die Oxoaporphine mit einem Sechsring-Keton konnte unter den beschriebenen Bedingungen nicht verwirklicht werden. Hier konnte, ähnlich wie weiter oben beschrieben, wiederum eine synthetische Methode zur Darstellung von Fünfring-Ketonen (Fluorenone)^{91,141} nicht auf die Synthese von Sechsring-Ketonen übertragen werden.

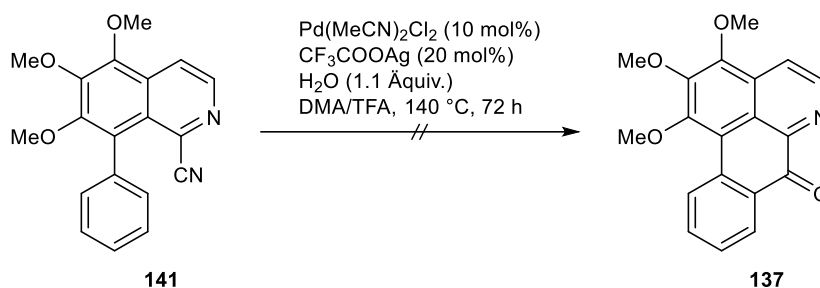


Abb. 93: Versuch zur Synthese des Oxoaporphins **137** über Nitril-dirigierte Palladium-katalysierte C-H Aktivierung an **141**.

Der angedachte allgemeine synthetische Zugang zur Darstellung von Oxoaporphin- und Oxoisoaporphin-Alkaloiden im Eintopfverfahren über eine Palladium-katalysierte „Tandem – Suzuki-Kupplung – Cyclisierung“ sowie die Darstellung der dafür benötigten 1,8-difunktionalisierten Isochinoline über direkte und *peri*-dirigierte Metallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen konnte mit den beschriebenen Methoden und Reaktionsbedingungen nicht ausreichend realisiert werden.

Da die Synthese von Oxoaporphin-Alkaloiden jedoch, wie bereits in Kapitel 3.2 beschrieben, schon über eine photochemische Cyclisierungsmethode gelungen war, wurden keine weiteren Versuche zur Synthese dieser Substanzklasse durchgeführt. Zur Synthese von Oxoisoaporphinen wurde nach einem anderen Syntheseweg gesucht. Dieser wird im nachfolgenden Kapitel 3.5 ausführlich beschrieben.

3.5 Synthese von Oxoisoporphin-Alkaloiden über regioselektive Metallierung von alkoxy-substituierten Isochinolinen und intramolekulare Acylierung

Die im vorherigen Kapitel beschriebenen Versuche zur Darstellung von Oxoisoporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden brachten einige Erkenntnisse zu den Limitationen der direkten Metallierung von substituierten Isochinolinen. Da diese Erkenntnisse allerdings nicht zielführend waren, wurde nach einem anderen Syntheseweg zur Darstellung von Oxoisoporphinen gesucht. Dieser sollte sich stärker an den von Kunitomo *et al.* beschriebenen ersten Totalsynthesen von Menisporphin (**112**)¹²⁹ und Dauriporphin (**113**)¹³⁰ orientieren (siehe dazu Kapitel 3.4). Anders als bei Kunitomo sollten die 2-(Isochinolin-1-yl)benzoesäuremethylester als zentrale Bausteine nicht über Bischler-Napieraski-Isochinolinsynthese, sondern über Palladium-katalysierte Biarylsynthese ausgehend von den entsprechenden Isochinolinen dargestellt werden. Dazu sollten alkoxy-substituierte Isochinoline auch für diesen Syntheseweg mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) an C-1 metalliert werden. Eine nachfolgende Transmetallierung mit ZnCl_2 sollte Negishi-Kreuzkupplungen mit passend substituierten *ortho*-Brombenzoesäuremethylestern ermöglichen. Dies hätte im Gegensatz zu Kunitomos Methode den Vorteil, dass der benötigte Carboxyl-Substituent für eine abschließende intramolekulare Acylierung direkt mit eingeführt werden könnte. Die umständliche Substitution eines Brom-Restes über drei Schritte könnte so umgangen werden (Abb. 94).

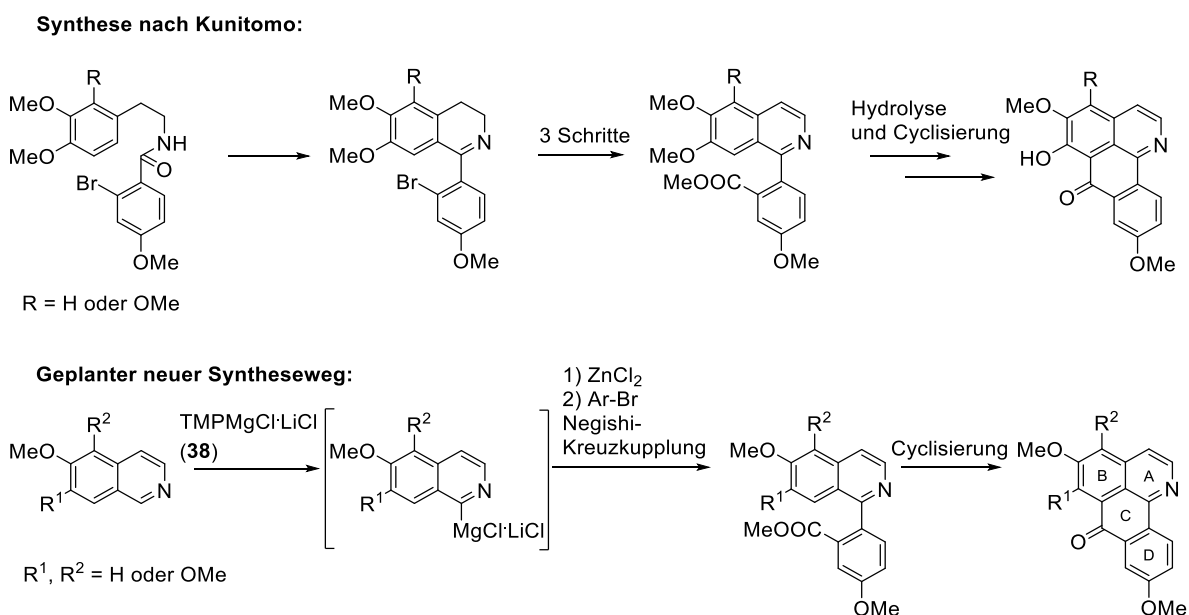


Abb. 94: Literaturbeschriebener Syntheseweg nach Kunitomo *et al.*^{129,130} und neu geplante Syntheseroute zu Oxoisoporphin-Alkaloiden.

3.5.1 Versuche zur Palladium-katalysierten Negishi-Kreuzkupplung von *ortho*-Halogenbenzoesäureestern mit metallierten Isochinolinen

Wie oben beschrieben, sollte u.a. das Oxoisoaporphin-Alkaloid Menisporphin (**112**) dargestellt werden. Als zentrale Zwischenstufe dazu sollte der 2-(Isochinolin-1-yl)benzoesäuremethylester **142** dienen. Dieser sollte über direkte Metallierung von 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**), Transmetallierung zum entsprechenden Zinkorganyl und anschließende Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung dargestellt werden. Krasovskiy *et al.*⁷¹ konnte bereits Isochinolin (**42**) mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) metallieren, mit ZnCl_2 transmetallieren und so eine Negishi-Kreuzkupplung mit 4-Iodbenzoesäureethylester (**143**) unter Palladium-Katalyse zum entsprechenden Produkt **144** in guten Ausbeuten durchführen (Abb. 95). Diese Erkenntnis sollte genutzt und auf metallierte alkoxy-substituierte Isochinoline übertragen werden.

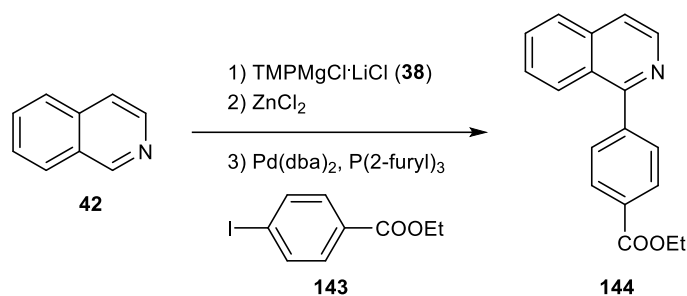


Abb. 95: Synthese des Biaryls **144** über Negishi-Kreuzkupplung nach Krasovskiy *et al.*⁷¹

Da die Metallierung alkoxy-substituierter Isochinoline mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**), wie in den Kapiteln 3.2 und 3.3 bereits beschrieben, gut zu bewerkstelligen war, wurde 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) zur Darstellung des Esters **142** ebenfalls über vier Stunden mit 1.5 Äquivalenten der Amid-Base **38** bei Raumtemperatur magnesiert. Eine 30-minütige Transmetallierung mit ZnCl_2 bei 0 °C und daran anschließende Reaktion mit dem *ortho*-Brombenzoesäuremethylester **142** unter Zusatz von 5 mol% $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und 10 mol% $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ bei Raumtemperatur über 24 Stunden führte allerdings nicht zum angestrebten Produkt **142** (Abb. 96).

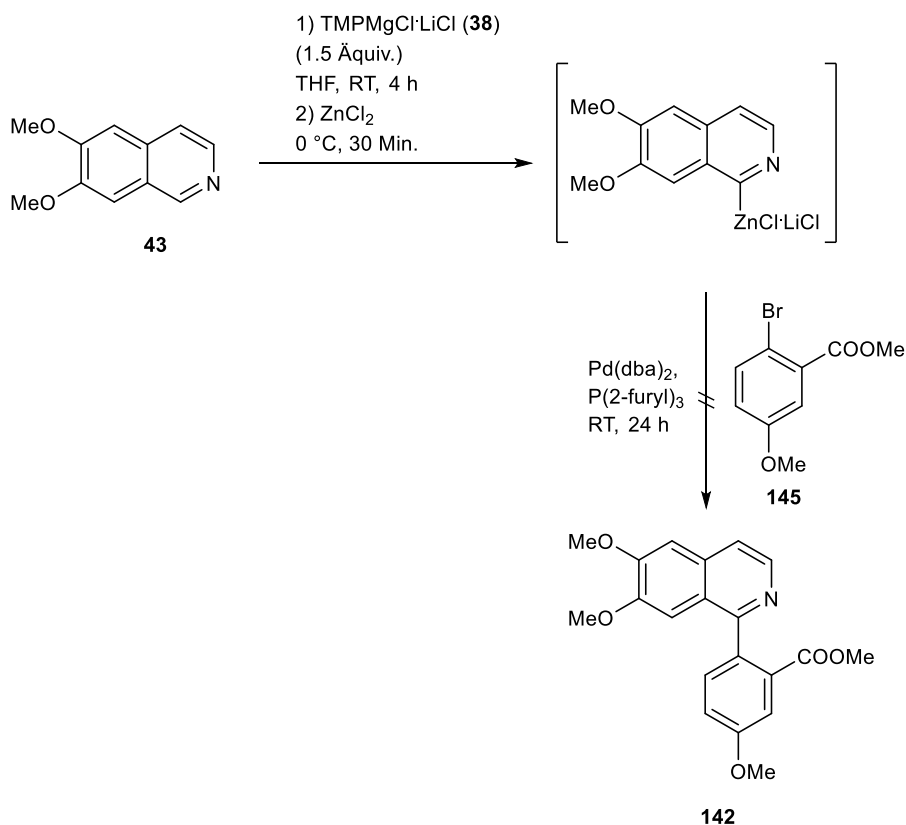
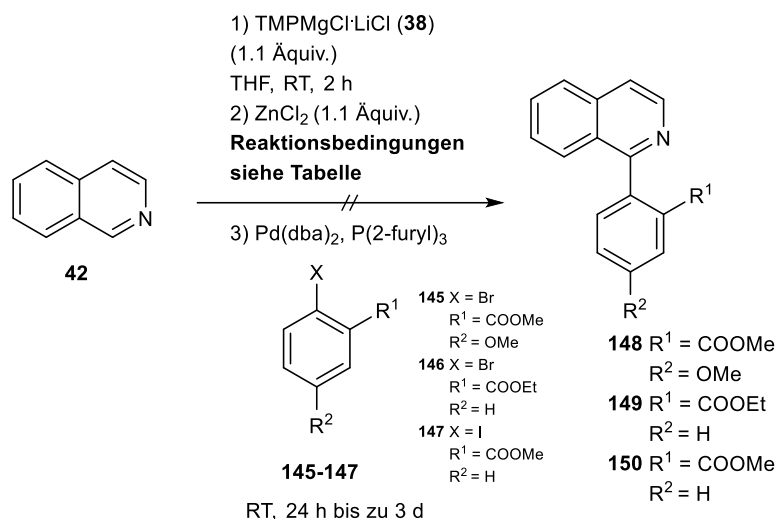


Abb. 96: Versuch zur Darstellung des Benzoats **142** über direkte Metallierung von 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**), Transmetallierung mit ZnCl_2 und anschließende Negishi-Kupplung.

Obwohl dieser erste Versuch nicht vielversprechend war, wurde die geplante Negishi-Kupplung zwischen metallierten Isochinolinen und *ortho*-Brombenzoesäureestern weiter untersucht. Als Modells substrat wurde Isochinolin (**42**) gewählt, da dessen Metallierung mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) bei einer Reaktionszeit von nur zwei Stunden abgeschlossen und die daran anschließende Transmetallierung mit ZnCl_2 und Palladium-katalysierte Kreuzkupplung bereits literaturbekannt sind.⁷¹ Als Kupplungspartner wurden die kommerziell erwerblichen *ortho*-Brombenzoate **145** und **146** gewählt. Ebenso wurden einige Versuche auch mit dem für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen reaktiveren 2-Iodbenzoesäuremethylester (**147**) durchgeführt. In einem ersten Versuch wurde Isochinolin (**42**) mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) metalliert, mit ZnCl_2 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ über fünf Minuten transmetalliert und dann in Analogie zur Vorschrift von Krasovskiy⁷¹ mit 2-Brombenzoesäureethylester (**146**) unter Palladium-Katalyse umgesetzt. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt **149** erhalten werden (Abb. 97). Eine DC-Kontrolle zeigte keine Umsetzung der eingesetzten Edukte. Weitere Versuche zur Darstellung der angestrebten Kupplungsprodukte **148**, **149** und **150** wurden bei verschiedenen Reaktionsbedingungen (siehe Abb. 97). durchgeführt. Jedoch konnte bei keinem dieser Versuche das jeweilige Zielprodukt erhalten werden.



Transmetallierung mit ZnCl_2		Kupplungspartner
Temperatur [°C]	Reaktionszeit [Min.]	
0	5	146
0	10	145, 146
0	20	146
0	30	147
0	45	145
-40	15	146, 147
-40	60	146, 147
25	60	146

Abb. 97: Versuche zur Darstellung der Benzoate **148**, **149** und **150** über direkte Metallierung von Isochinolin (**42**), Transmetallierung mit ZnCl_2 und anschließender Negishi-Kupplung.

Wunderlich beschrieb die direkte Einführung einer Zink-Funktionalität an die Position 1 des Isochinolins (**42**) durch Mikrowellen-beschleunigte Metallierung mittels $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ (**41**).¹³⁵ Die so erzeugte organometallische Spezies vom RZnX -Typ ist unter thermischen Bedingungen stabil genug um Folgereaktionen, wie Negishi-Kreuzkupplungen, eingehen zu können. Ebenso werden auch unter den erhöhten Temperaturen empfindliche funktionelle Gruppen toleriert.¹³⁵ Analog der Methode von Wunderlich wurden sowohl Isochinolin (**42**), als auch 5,6,7-Trimethoxyisochinolin (**76**) unter Mikrowellenstrahlung bei 120 °C (max. 120 W) eine Stunde mit $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ (**41**) umgesetzt. Nach Zusatz von $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ und einem passenden Kupplungspartner (**145-147**) konnte nach Umsetzung bei Raumtemperatur mit Reaktionszeiten von bis zu 80 Stunden kein Produkt isoliert werden (Abb. 98). Auch bei einem Kupplungsversuch unter Mikrowellenbedingungen (80 °C, 1 h) kam es zu keiner Umsetzung.

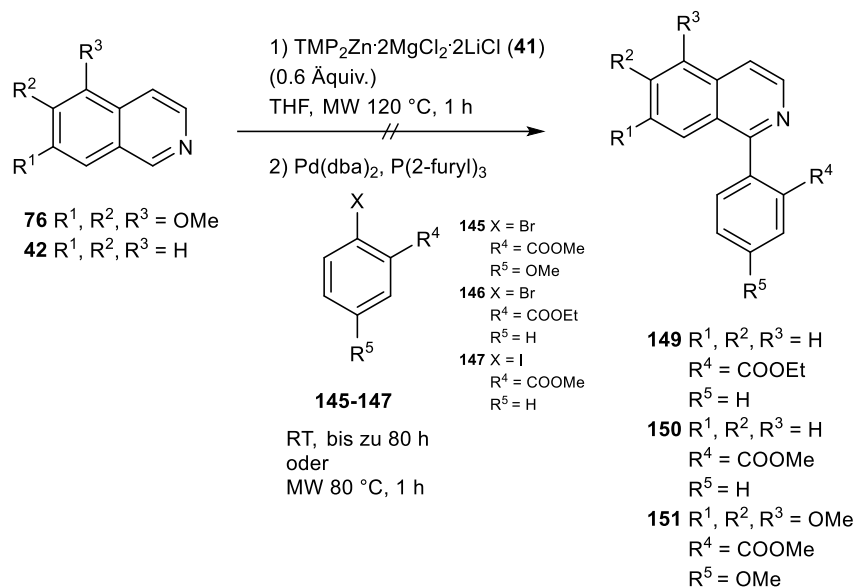


Abb. 98: Versuche zur Darstellung der Benzoate **149**, **150** und **151** über direkte Metallierung der Isochinoline **76** und **42** mit $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ (**41**) und anschließende Negishi-Kupplung.

Es ist davon auszugehen, dass die *ortho*-Halogenbenzoesäureester **145-147** für Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplungen an C-1 von Isochinolinen unter den beschriebenen Bedingungen aufgrund zu geringer Reaktivität und/oder sterischer Hinderung ungeeignet sind. Für die Darstellung der angestrebten Biaryle musste daher nach Alternativen gesucht werden.

3.5.2 Alternative Darstellung von 2-(Isochinolin-1-yl)benzoesäuremethylestern über Palladium-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung ausgehend von C-1 funktionalisierten alkoxy-substituierten Isochinolinen

Da die direkte Umsetzung der im vorherigen Kapitel beschriebenen Zinkorganyle des Isochinolins (**42**) und seiner Alkoxy-Derivate **43** und **76** mit den *ortho*-Halogenbenzoesäureestern **145-147** unter Palladium-Katalyse in einer Negishi-Kreuzkupplung nicht zu den gewünschten 2-(Isochinolin-1-yl)benzoesäuremethylestern geführt hatte, wurde versucht diese wichtigen Intermediate zur Darstellung von Oxoisoporphinen über Suzuki-Kupplungen darzustellen. Dazu wurden die Isochinoline **43** und **76** nach der bereits etablierten Methode mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) (siehe dazu Kapitel 3.2 und 3.3) an C-1 metalliert. Diese Methode konnte ebenso auf die direkte Metallierung des 6-Methoxyisochinolins (**152**) (nach Literatur¹⁴³ synthetisiert) erweitert werden. Ein Abfangen der

magnesiumierten Zwischenstufen mit elementarem Iod führte zu den 1-Iodisochinolinen **153-155** in Ausbeuten von 53-67 % (Abb. 99).

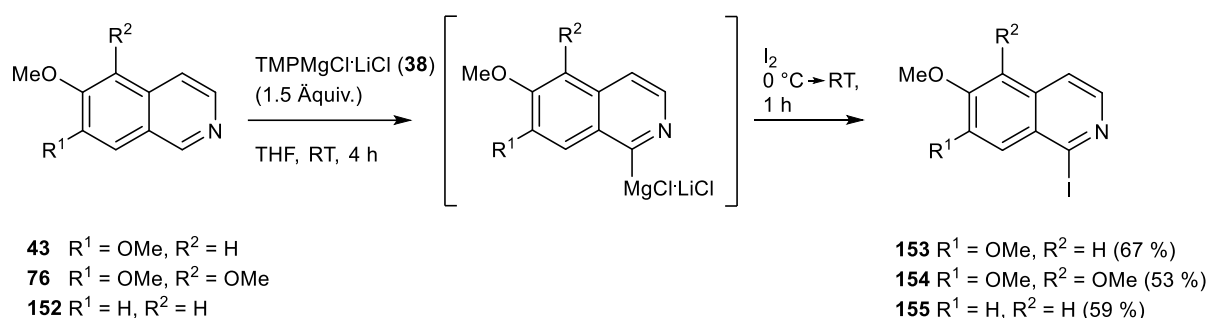


Abb. 99: Synthese der iodierten Isochinoline **153-155** ausgehend von alkoxy-substituierten Isochinolinen **43**, **76** und **152**.

Da die angestrebten Oxoisoaporphin-Alkaloide als gemeinsames Strukturmerkmal eine Methoxy-Gruppe an C-9 aufweisen, konnte zur Einführung des D-Rings der literaturbekannte (4-Methoxy-2-(methoxycarbonyl)phenyl)boronsäurepinacolester (**156**) (nach Literatur¹⁴⁴ synthetisiert) als gemeinsamer Synthesebaustein eingesetzt werden. So lieferte die Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion der 1-Iodisochinoline **153-155** mit dem genannten Boronsäureester **156** nach 24 Stunden unter Rückflussbedingungen in einer THF/Wasser-Mischung unter Zusatz von Pd(PPh₃)₄ und K₂CO₃ die gewünschten 1-Arylisochinolone **142**, **151** und **157** in Ausbeuten zwischen 65 und 77 % (Abb. 100). Da die iodierten Isochinoline **153-155** bei den einzelnen Ansätzen in Ausbeuten von bis zu 22 % zurückgewonnen werden konnten, wurde versucht die Umsetzungsrate der Suzuki-Kupplungen zu steigern. Allerdings konnten die Ausbeuten weder durch die Wahl längerer Reaktionszeiten oder anderer Katalysatoren noch durch Verwendung anderer Basen (TMP₂Mg·2LiCl, BF₃-aktiviertes TMPMgCl·LiCl (**38**), TMP₂Zn·2MgCl₂·2LiCl (**41**)) gesteigert werden.

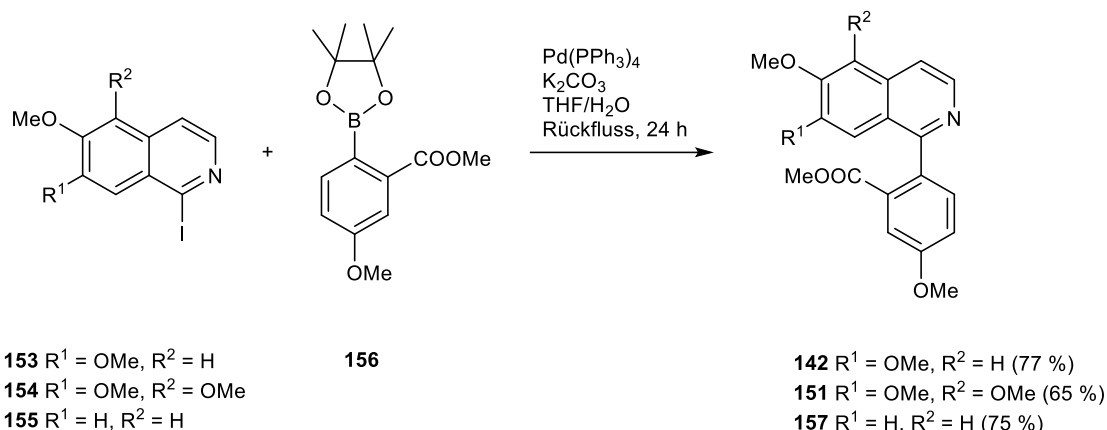


Abb. 100: Synthese von 2-(Isochinolin-1-yl)benzoesäuremethylestern **142**, **151** und **157** ausgehend von alkoxy-substituierten 1-Iodisochinolinen **153-155**.

Die so dargestellten Ester **142**, **151** und **157** stellen, wie schon bei der Synthese von Menisporphin (**112**) und Dauriporphin (**113**) nach Kunitomo, wichtige Intermediate für weitere Reaktionen zu den angestrebten Oxoisoaporphinen dar.^{129,130}

3.5.3 Cyclisierung der 1-Arylisoquinoline **142**, **151** und **157** über intramolekulare Acylierung zu Oxoisoaporphin-Alkaloiden

Die wenigen bisher beschriebenen Synthesen von Oxoisoaporphinen beruhen, wie bereits erwähnt, auf der ersten Totalsynthese von Menisporphin (**112**) von Kunitomo *et al.*^{129,130} Typischerweise werden dazu die oben beschriebenen Ester **142** und **151** zu den entsprechenden Carbonsäuren hydrolysiert und anschließend durch Reaktion in Polyphosphorsäure durch intramolekulare Acylierung zu den gewünschten Oxoisoaporphinen cyclisiert. Plodek machte ebenso bei der Synthese polycyclischer Ketone gute Erfahrungen mit der direkten Cyclisierung auf Stufe der Ester durch Trifluormethansulfonsäure-katalysierte Friedel-Crafts-ähnliche Reaktionen.^{74,145} Allerdings gelang durch den Einsatz von Trifluormethansulfonsäure, welche einige Vorteile gegenüber Polyphosphorsäure^{146,147} besitzt, bei verschiedenen Reaktionsbedingungen die Synthese der entsprechenden Oxoisoaporphine **112** ausgehend vom 1-Arylisochinolinen **142** nicht (Abb. 101). Als Alternative wurde die intramolekulare Cyclisierung des Esters **142** durch Verwendung von Eatons Reagenz (Phosphorpentoxid, 7.7 % in Methansulfonsäure) versucht, da die Acylierung von Arenen mit Estern mittels Eatons Reagenz^{148,149}, ebenso wie auch für Polyphosphorsäure^{146,150}, in der Literatur beschrieben wurde. Obwohl Eatons Reagenz alternativ zu Polyphosphorsäure verwendet werden kann, zeigt es gerade bei kleinen Ansatzgrößen einige Vorteile, da die

Handhabbarkeit durch die geringere Viskosität deutlich erleichtert ist. Allerdings konnte bei der Umsetzung des Esters **142** mit Eatons Reagenz das erwünschte Cyclisierungsprodukt Menisporphin (**112**) nicht isoliert werden (Abb. 101).

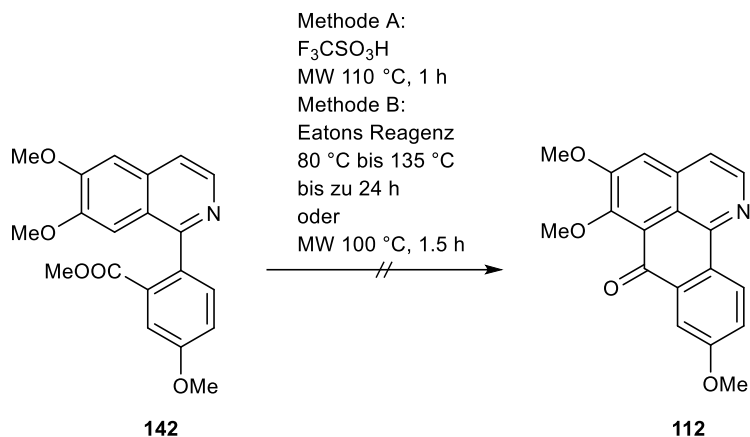


Abb. 101: Versuche zur intramolekularen Acylierung des Esters **142** zur Darstellung von Menisporphin (**112**).

Als Konsequenz dieser Erkenntnisse wurde in Anlehnung an Kunitomos Methode^{129,130} versucht die Cyclisierung auf Stufe der Carbonsäure zu verwirklichen. Es wurde jedoch zur intramolekularen Acylierung, anders als bei Kunitomos Methode, anstelle von Polyphosphorsäure das oben beschriebene Eatons Reagenz benutzt. Dazu wurde zunächst der Methylester **142** durch Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure in die entsprechende Carbonsäure überführt. Diese wurde direkt anschließend unaufgereinigt zwei Stunden bei 90 °C in Eatons Reagenz umgesetzt, um das Cyclisierungsprodukt 6-O-Demethylmenisporphin (**159**) in 45%iger Ausbeute über beide Schritte isolieren zu können. Analog konnte auch Dauriporphinolin (**159**) ausgehend vom entsprechenden Methylester **151** in einer Ausbeute von 58 % dargestellt werden. In beiden Fällen kam es bei der Cyclisierung, in Übereinstimmung mit Kunitomos Beobachtungen^{129,130}, zur Hydrolyse der Methoxy-Gruppe an C-6 (Abb. 102).

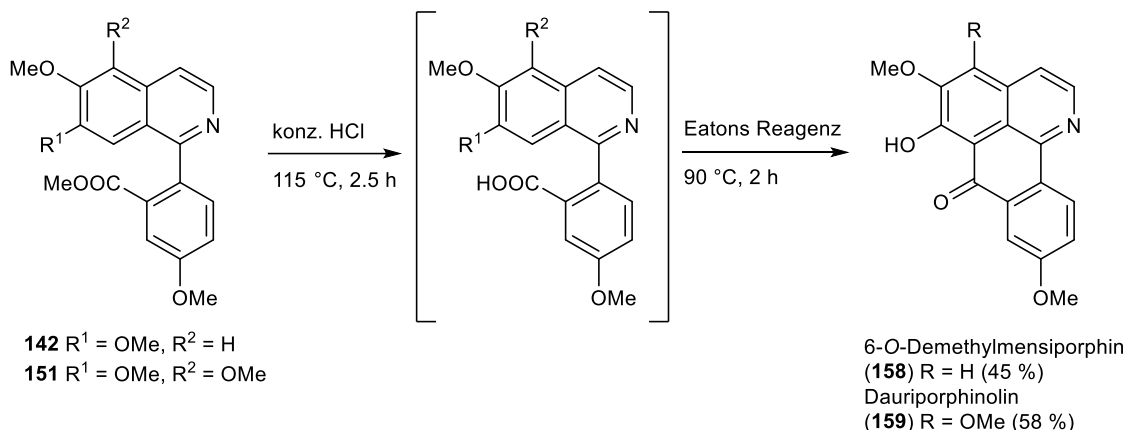


Abb. 102: Synthese der Oxoisoporphin-Alkaloide 6-O-Demethylmenisporphin (**158**) und Dauriporphinolin (**159**).

Die phenolischen Alkaloide 6-O-Demethylmenisporphin (**158**) und Dauriporphinolin (**159**) wurden anschließend nach der Methode von Kunitomo mit Iodmethan und Ag_2O durch sechsstündiges Erhitzen bei Rückflusstemperatur in einer Chloroform/Methanol-Mischung zu den entsprechenden O-methylierten Alkaloiden Menisporphin (**112**) und Dauriporphin (**113**) umgesetzt.^{129,130} Das Alkaloid **112** konnte dabei in 33 % Ausbeute neben der isomeren Verbindung **160** (23 %) sauber isoliert werden (Zuordnung über Vergleich mit publizierten NMR-Daten¹²⁹). Analog wurde das Alkaloid **113** in 49%iger Ausbeute und das entsprechende Isomer **161** in 29%iger Ausbeute isoliert (Zuordnung über Vergleich mit publizierten NMR-Daten¹³⁰). Kunitomo beschreibt ebenfalls das Auftreten der isomeren Verbindungen in vergleichbarem Verhältnis zum angestrebten Alkaloid.^{129,130} Versuche zur Darstellung von Menisporphin (**112**) – möglichst ohne Bildung des Nebenprodukts **160** – über Methylierung des Phenols **158** mit Diazomethan scheiterten (Abb. 103).

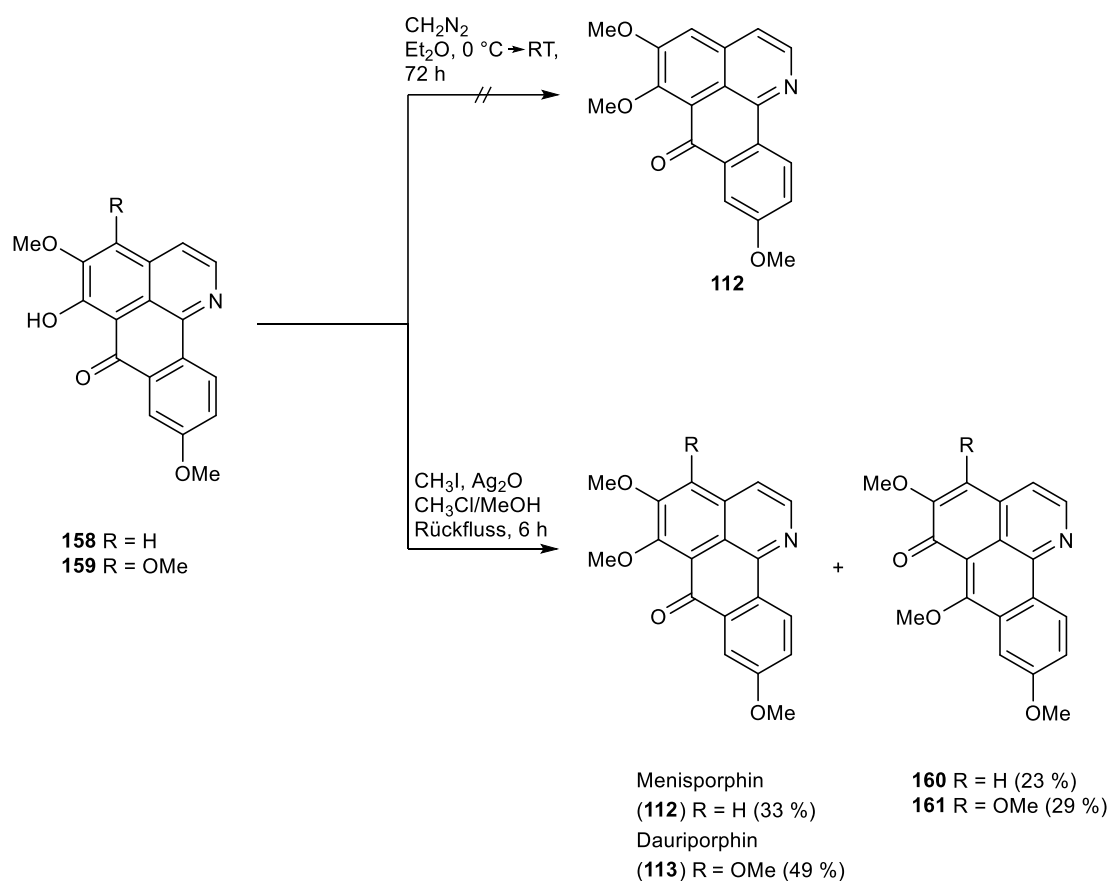


Abb. 103: Synthese der Oxoisoporphin-Alkaloide Menisporphin (**112**) und Dauriporphin (**113**) über O-Methylierung der entsprechenden phenolischen Alkaloide **158** und **159**.

Kunitomos Protokoll zur Totalsynthese von Menisporphin (**112**) und Dauriporphin (**113**) stellte sich trotz Hydrolyse der Methoxy-Gruppe an C-6 bei der intramolekularen Acylierung, der Notwendigkeit zur Verwendung eines großen Überschusses an Iodmethan bei der O-Methylierung sowie der Entstehung zweier Isomere als einzig praktikable Methode heraus. Das Oxoisoporphin-Alkaloid Bianfugecin (**162**), welches nur eine einzige Methoxy-Gruppe im Ring B enthält, wurde bisher nicht über intramolekulare Cyclisierung synthetisiert. In der Literatur ist erst eine Partialsynthese dieses Alkaloids beschrieben, die auf einer PtO_2 -katalysierten reduktiven Demethoxylierung von Menisporphin (**112**) unter Wasserstoffatmosphäre in Essigsäure beruht.¹⁵¹

Die erste Totalsynthese von Bianfugecin (**162**) gelang ebenfalls über die oben beschriebene intramolekulare Acylierung mit Eatons Reagenz nach Hydrolyse des Esters **157** (Abb. 104). Jedoch konnte **162** nur in einer Ausbeute von 7 % dargestellt werden. Um die Ausbeute bei der finalen Acylierung zum Alkaloid **162** zu steigern, wurden weitere etablierte Friedel-Crafts-ähnliche Cyclisierungsmethoden ausgehend vom Methylester **157** untersucht. Versuche zur Acylierung über Trifluormethansulfonsäure-Katalyse^{74,145} führten nicht zum gewünschten Produkt. Auch die Bildung des Carbonsäurechlorids mit Thionylchlorid nach Hydrolyse des

Esters **157** und anschließende Reaktion unter Zusatz von AlCl_3 führte nicht zum Zielprodukt **162**. In Analogie zu Zhangs Synthese von Menisporphin (**112**) wurde versucht den Ester **157** nach saurer Hydrolyse zur entsprechenden Carbonsäure mit Trifluoressigsäureanhydrid (= TFAA) zu Bianfugecin (**162**) umzusetzen.¹³¹ Bei diesem Versuch konnte **162** jedoch nicht isoliert werden (Abb. 104).

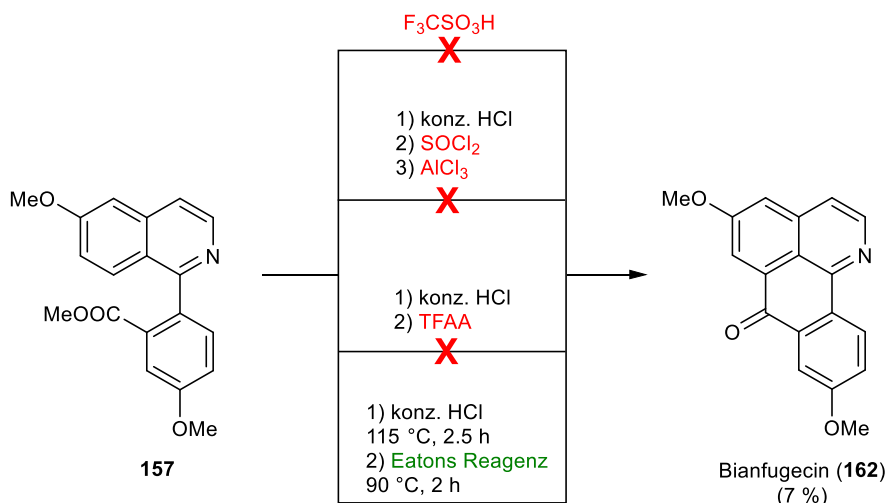


Abb. 104: Synthese des Oxoisoaporphin-Alkaloids Bianfugecin (**162**) über intramolekulare Acylierung ausgehend vom Methyl ester **157**.

Zusammengefasst stellte sich heraus, dass das Ergebnis der intramolekularen Friedel-Crafts-artigen Cyclisierung zum Aufbau des Oxoisoaporphin-Grundkörpers stark von den elektronischen Verhältnissen im anzugreifenden B-Ring abhängt. Offensichtlich ist der nur mit einer Methoxygruppe substituierte Ring B der Isochinolin-Vorstufe signifikant weniger reaktiv für eine intramolekulare Acylierung als die oben beschriebenen Di- und Trimethoxy-Analoga. Es wurde daher im Weiteren nach einer anderen Cyclisierungsmethode gesucht, um Bianfugecin (**162**) und andere Oxoisoaporphine in besseren Ausbeuten und ohne Nebenprodukte darstellen zu können.

3.5.4 Versuche zur Darstellung des Oxoisoaporphin-Alkaloids Bianfugecin über „directed remote metalation“ (DreM)

Wie schon erwähnt, konnte das Alkaloid Bianfugecin (**162**) über intramolekulare Acylierung einer Carbonsäure-Zwischenstufe ausgehend vom Methyl ester **157** dargestellt werden. Da die Ausbeute bei dieser Darstellungsvariante mit nur 7 % sehr gering war, wurde nach einer Alternative zur Friedel-Crafts-artigen intramolekularen Cyclisierung gesucht. Da ich bereits in

meiner Masterarbeit^{50,75} und im Verlauf dieser Dissertation viele gute Ergebnisse mit direkten Metallierungen erzielen konnte, kam diese Art von Metallierungsreaktionen ebenfalls für die Synthese von **162** in Frage. 2008 berichtete die Gruppe um Snieckus über die Anwendung von „directed remote metalations“ (DreM) zur Darstellung von carbanionischen Friedel-Crafts-Äquivalenten bei der Synthese von Acridonen ausgehend von Diarylamincarboxamiden (Abb. 105).¹⁵² Besonderheit dieser Methode ist, dass keine Aktivierung des Elektrophils stattfindet (wie z.B. der Carbonsäure-Gruppe bei Friedel-Crafts-artigen Acylierungen), sondern dass die Nucleophilie des zu acylierenden Aromaten durch Überführung in eine metallorganische Verbindung extrem gesteigert wird. Die Säureamid-Gruppe dirigiert also hier einerseits die Metallierung am anderen Ring („remote metalation“), andererseits wird sie selbst unter Ausbildung des cyclischen Ketons von der so erhaltenen metallorganischen Spezies angegriffen.

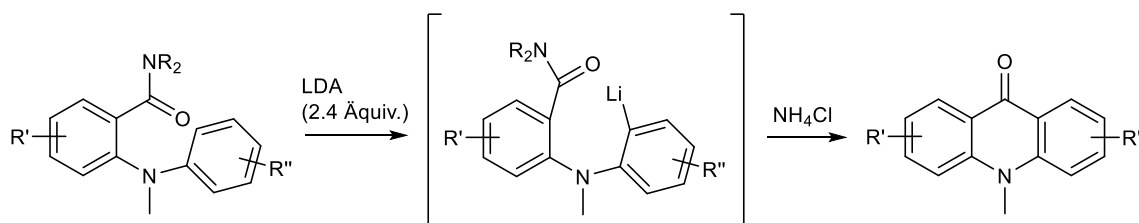


Abb. 105: Synthese von Acridonen über über „directed remote metalation“ nach MacNeil *et al.*¹⁵²

Auf Grundlage dieser Publikation¹⁵² wurde zur Synthese von Bianfugecin (**162**) eine DreM mit LDA und anschließender Reaktion zum cyclischen Keton **162** ausgehend vom schon oben beschriebenen Ester **157** versucht. Zunächst wurde der Ester **157** über eine Weinreb-Amidierung¹⁵³ in einer Mischung von Diethylamin und Trimethylaluminium direkt nach einstündiger Reaktion bei Raumtemperatur in wasserfreiem Toluol in das entsprechende tertiäre Amid **163** in 31%iger Ausbeute überführt (Abb. 106). Der Diethylamid-Substituent, welcher geeignet ist Metallierungen sowohl in *ortho*- als auch remote-Positionen zu dirigieren, sollte eine DreM mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) am C-8 des Isochinolin-Grundkörpers ermöglichen. Diese direkte Lithiierung sollte ein intramolekulares Abfangen der Amid-Gruppe nach sich ziehen und somit zum Oxoisoaporphin **162** führen. Allerdings konnte bei der Reaktion des Amids **163** mit 4.0 Äquivalenten LDA bei Raumtemperatur über drei Stunden die Bildung des gewünschten Alkaloids **162** nicht nachgewiesen werden. Es wurde ausschließlich Edukt zurückgewonnen (Abb. 106).

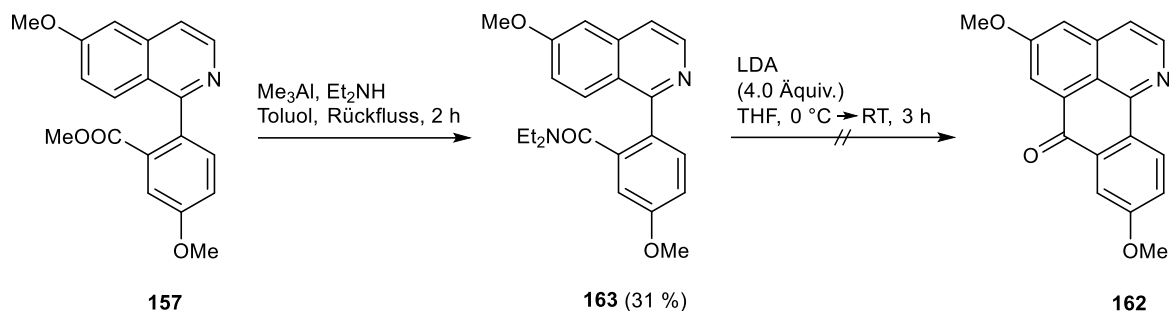


Abb. 106: Synthese des Diethylamids **163** über Weinreb-Amidierung ausgehend von Ester **157** und anschließend versuchte DreM mit LDA und intramolekulare Acylierung zum Oxoisoaporphin **162**.

Da es beim Versuch der Metallierung des Amids **163** nicht zur Bildung des Oxoisoaporphins **162** kam, stellte sich die Frage, ob eine Metallierung überhaupt und wenn ja, an welchen Positionen des Rings unter den beschriebenen Bedingungen stattfinden konnte. Um dies zu überprüfen wurde ein D_2O -„Quenching“-Experiment an **163** nach der Metallierungsphase (4.0 Äquiv. LDA, RT, 1 h) durchgeführt. Es stellte sich dabei heraus, dass trotz der Verwendung eines Überschusses (4.0 Äquivalente) an LDA eine Deuterium-Einlagerung an dem zu ca. 80 % zurückgewonnenem Edukt **163** ausschließlich an C-6 der Benzamid-Untereinheit beobachtet werden konnte (Abb. 107).

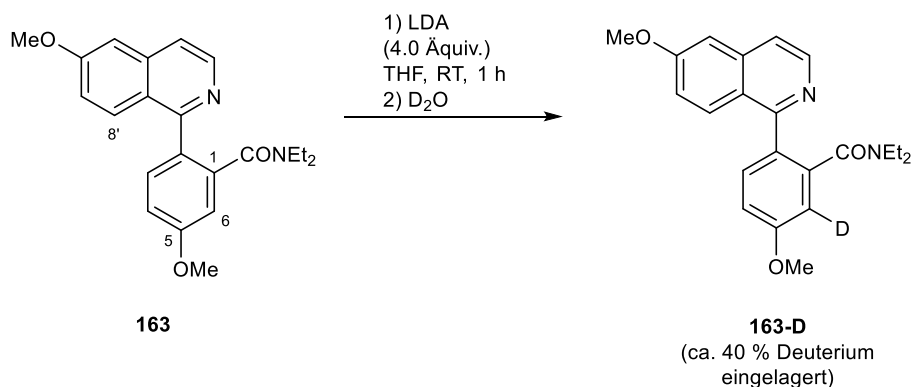


Abb. 107: D_2O -„Quenching“-Experiment nach Metallierung des Diethylamids **163** mit LDA.

Über die Berechnung der Integrale des ^1H -NMR Spektrums wurde außerdem festgestellt, dass die Metallierung bzw. Deuterium-Einlagerung am Benzamid C-6 nur zu ca. 40 % stattfand (Abb. 108).

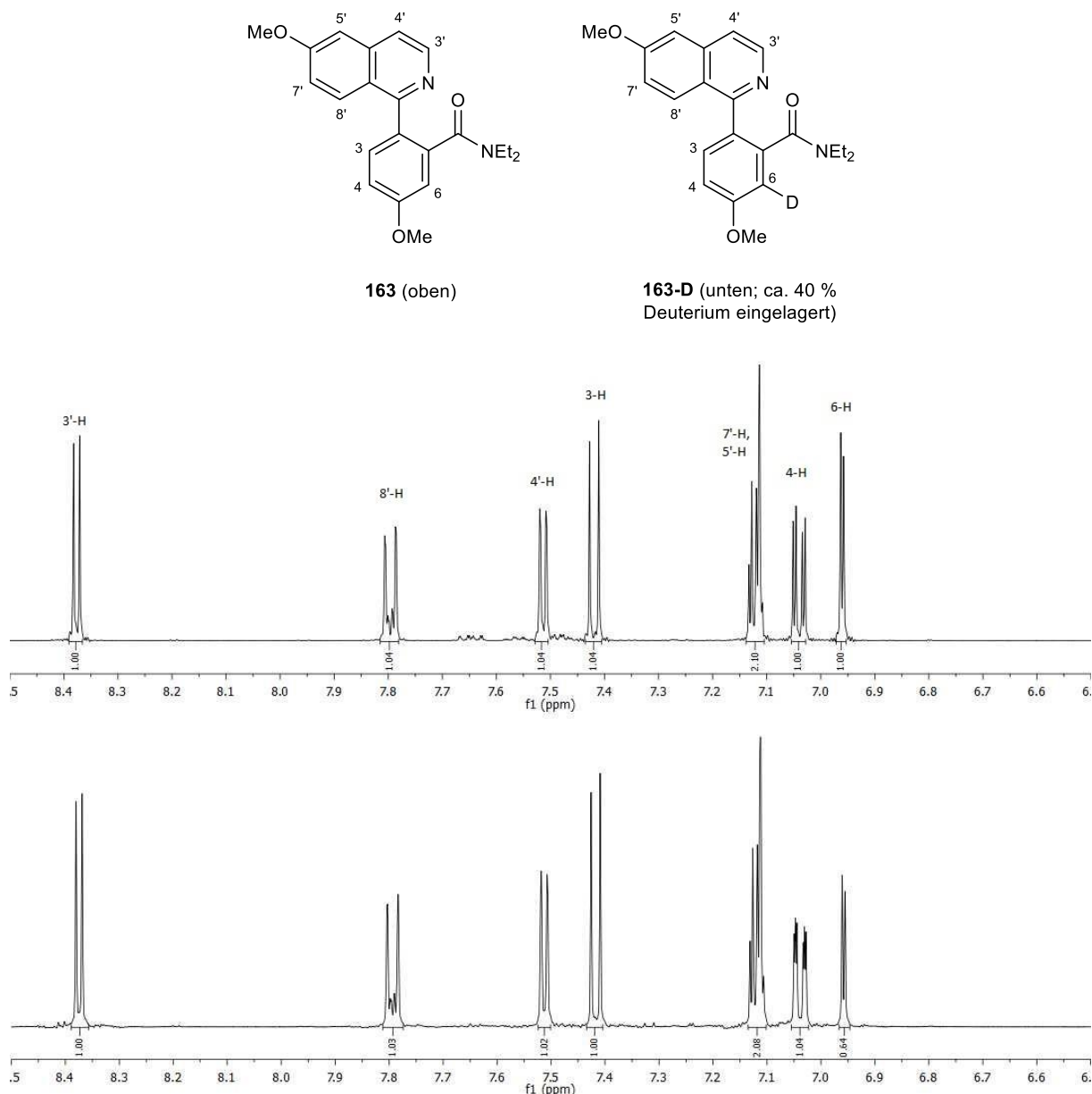


Abb. 108: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von **163** (oben) und seiner teildeutierten Spezies **163-D** (unten).

Es ist bekannt, dass dirigierende Gruppen bei Metallierungsreaktionen einen kooperativen Effekt ausüben können und eine „directed *ortho*-metalation“ (DoM) sogar noch verstärkt in die übliche *ortho*-Position lenken können.⁶⁹ Die Position 6 am Benzamid-Ring der Verbindung **163**, welche *ortho*-ständig sowohl zur Diethylamid-Gruppe als auch zum Methoxy-Substituenten lokalisiert ist, stellt daher den bevorzugten Angriffspunkt für direkte Ringmetallierungen dar. Trotzdem ist es möglich, dass unter reversiblen Metallierungsbedingungen, welche typisch für Metallierungen mit einem Überschuss an Amidbasen (z.B. LDA) sind, in Anwesenheit von konkurrierenden dirigierenden Gruppen eine kinetisch kontrollierte DoM durch Einstellung eines Gleichgewichtes ebenso zum thermodynamisch kontrolliertem DreM-Produkt führen

kann.¹⁵⁴ Unter anderem konnten Tilly *et al.*¹⁵⁵ dies bei der Synthese von Fluorenonen über Metallierung von *N,N*-Dialkyl-biphenyl-2-carboxamiden mit LDA zeigen.

Im hier durchgeführten Experiment folgte der initialen DoM an C-6 der Benzamid-Untereinheit jedoch offensichtlich keine Gleichgewichtsreaktion unter Bildung der angestrebten C-8' metallierten DreM-Zwischenstufe. Durch intramolekulares Abfangen des C-8' metallierten Intermediats durch die Diethylamid-Gruppe zum cyclischen Keton **162** sollte zusätzlich die Produktverteilung typischerweise weiter Richtung DreM verschoben werden. Vermutlich wird die „directed remote metalation“ (DreM) an C-8' verhindert, da die Diethylamid-Einheit einen Chelatkomplex mit einem Lithium-Ion des LDA und N-2 des Isochinolin-Grundkörpers bildet und somit von der 8'-Position ferngehalten wird. In meiner Masterarbeit^{50,75} konnte ich allerdings bei der Synthese des Pyridoacridin-Alkaloids Demethyldeoxyamphimedien (**15**) zeigen, dass eine Ester-Gruppe, welche in vergleichbarer Position zur Amid-Gruppe in **163** lokalisiert ist, sehr wohl eine „directed remote metalation“ (DreM) begünstigen kann. Auch der Ester **27** ist in Verbindung mit seinem Pyridin-Stickstoff in der Lage TMPMgCl·LiCl (**38**) zu chelatisieren, weswegen zur intramolekularen Cyclisierung zum marinen Alkaloid **15** ein Überschuss (2.2 Äquivalente) der Amidbase TMPMgCl·LiCl (**38**) benötigt wurde (Abb. 109).

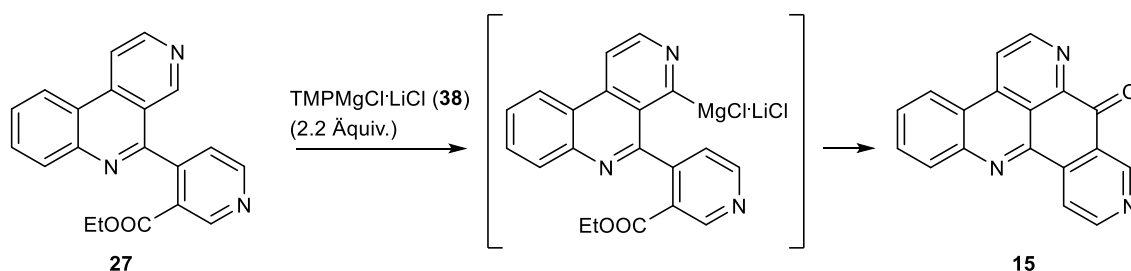


Abb. 109: Synthese des Pyridoacridin-Alkaloids Demethyldeoxyamphimedien **15** über „directed remote metalation“ und anschließende intramolekulare Cyclisierung nach Melzer.^{50,75}

Um die oben genannte Hypothese einer Chelatisierung über den Isochinolin-Stickstoff (verbunden mit einem Fernhalten der Amidbase von der 8'-Position) genauer zu untersuchen, wurden zwei weitere D₂O-„Quenching“-Versuche mit Naphthalin-Analoga des Esters **157** und des Diethylamids **162** durchgeführt. Zunächst wurde der Methylester **164** über Palladium-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung in 68%iger Ausbeute dargestellt. Dazu wurde Naphthalin-1-boronsäure (**165**) mit dem Bromaromaten **145** unter Zusatz von 10 mol% Pd(PPh₃)₄ und K₂CO₃ in einer THF/Wasser-Mischung 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt (Abb. 110). Der so erhaltene Ester **164** wurde analog der oben beschriebenen Weinreb-Amidierung¹⁵³ (Me₃Al/Et₂NH) in das entsprechende Diethylamid **166** in einer Ausbeute von 58 % überführt (Abb. 110).

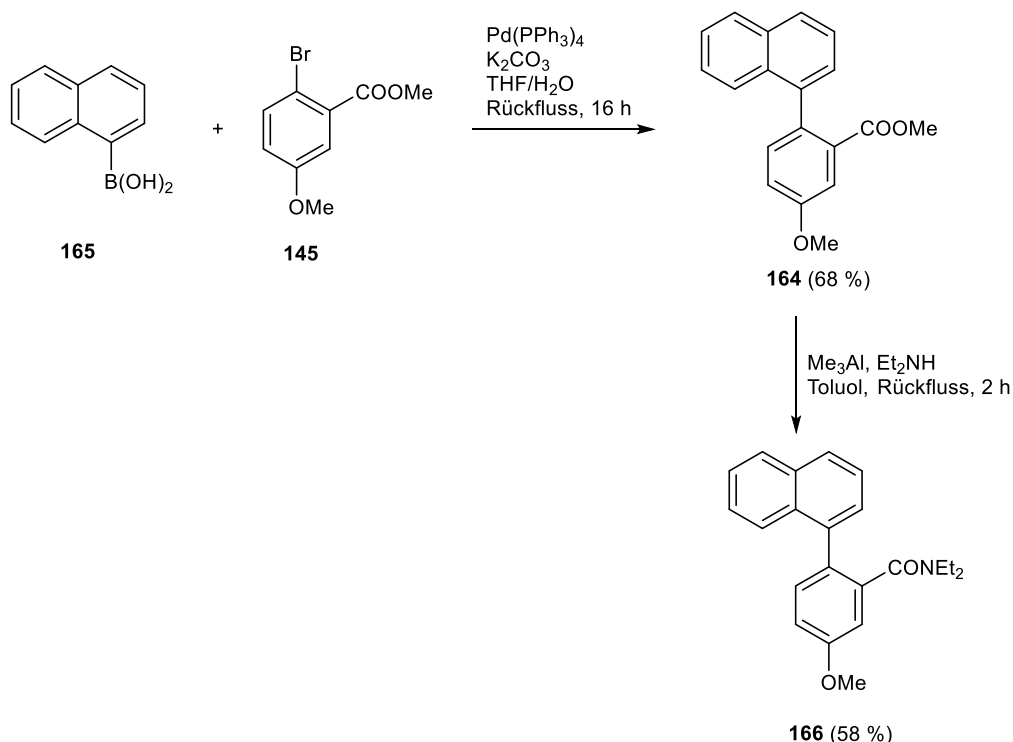


Abb. 110: Synthese der 1-Arylnaphthalin-Analoga **164** und **166**.

Der Methyl ester **164** wurde eine Stunde mit 4.0 Äquivalenten LDA bei Raumtemperatur umgesetzt und anschließend nach Zugabe von D_2O aufgearbeitet. Allerdings kam es bei diesem Versuch zur Zersetzung des Substrats **164** und es konnte kein definiertes Produkt isoliert werden. Im Gegensatz dazu führte die Metallierung des Amid-Analogons **166** mit LDA unter denselben Bedingungen nach Zugabe von D_2O zur Bildung des Benzo[*c*]fluoren-7-ons **167** in 38%iger Ausbeute (Abb. 111).

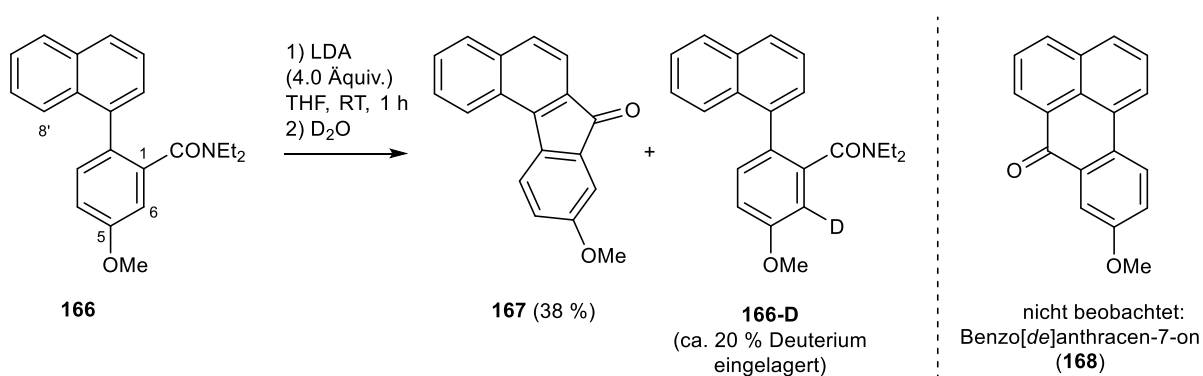


Abb. 111: D_2O -„Quenching“-Experiment nach Metallierung des Naphthalin-Analogons **166** mit LDA.

Das Edukt **166** wurde zu ca. 20 % zurückgewonnen und zeigte eine Deuterium-Einlagerung (**166-D**: ca. 20 %; über Integrale eines $^1\text{H-NMR}$ Spektrums berechnet) ausschließlich an C-6 der Benzamid-Untereinheit (Abb. 112). Eine DreM an der *peri*-Position C-8' zum Benzamid-Rest konnte nicht beobachtet werden, da weder Deuterium-Einlagerung an C-8', noch die Bildung des dann als Folgeprodukt zu erwartenden Benzo[*de*]anthracen-7-ons **168** beobachtet werden konnte (Abb. 111). Dies belegt, dass eine Ringmetallierung nicht nur an der favorisierten Position C-6 am Benzamid möglich ist, sondern dass grundsätzlich unter reversiblen Metallierungsbedingungen auch eine remote metalation ablaufen kann. Diese jedoch nur an C-2' unter Ausbildung des Benzo[*c*]fluoren-7-ons **167** als Folgeprodukts.

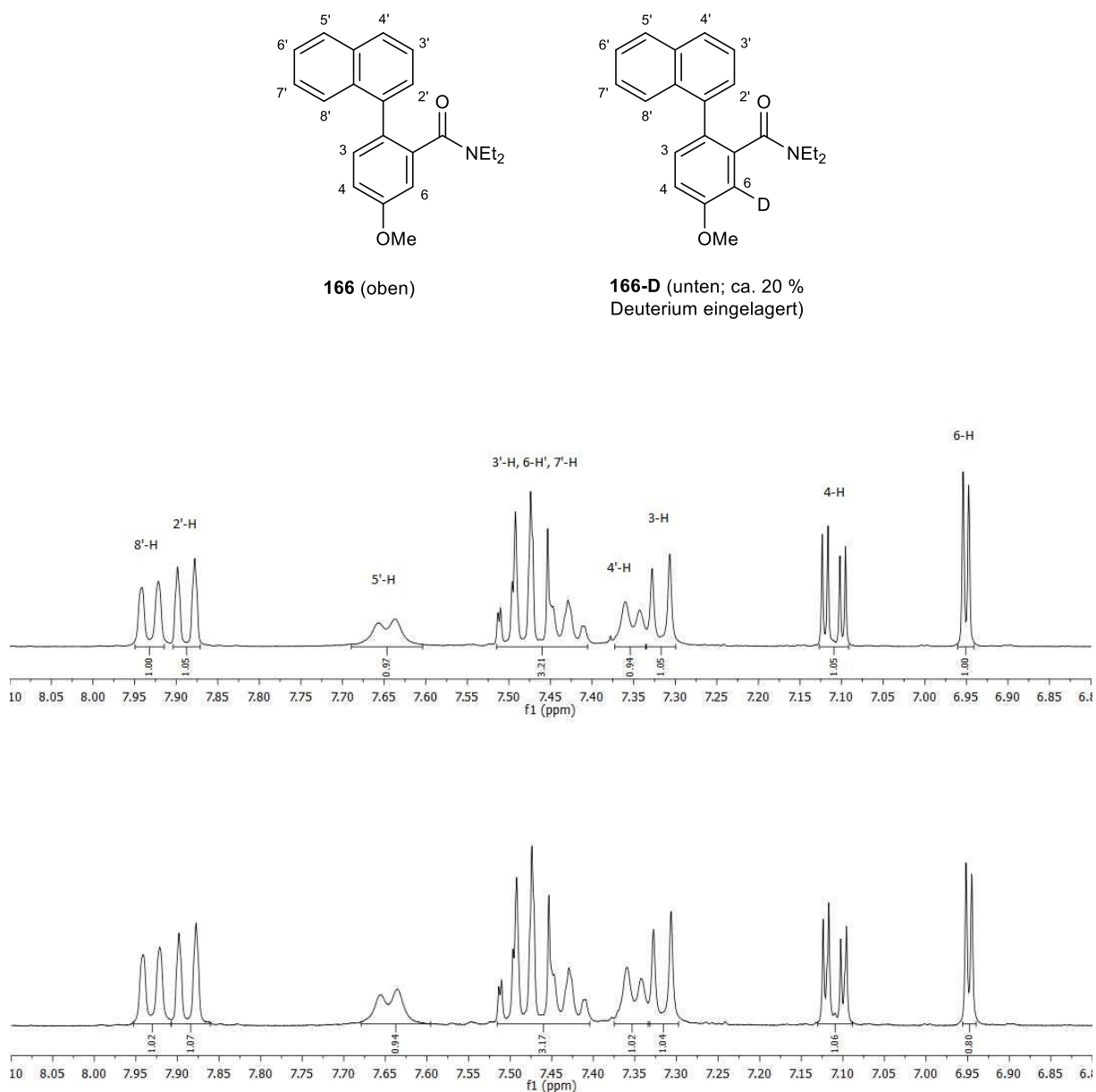


Abb. 112: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Spektren von **166** (oben) und seiner teildeuterierten Spezies **166-D** (unten).

Die Gruppe um Snieckus konnte in der Vergangenheit ähnliche Beobachtungen machen. Bei einer remote metalation/Cyclisierung eines 2-(1-Naphthyl)benzamids, welches ein Analogon des Amids **166** ist, jedoch ohne die Methoxy-Gruppe an C-6, konnte ebenso einzig das Fünfring-Keton Benzo[*c*]fluoren-7-on und nicht das Sechsring-Keton Benzo[*de*]anthracen-7-on isoliert werden.¹⁵⁶ Diese und unsere Versuche konnten belegen, dass eine „directed remote metalation“ (DreM), falls diese überhaupt stattfinden kann, ausschließlich in *ortho*-Position zur Benzamid-Gruppe (C-2' des Naphthalin-Grundkörpers) und nicht in *peri*-Position (C-8' des Naphthalins bzw. Isochinolins) auftritt.

Auf Basis dieser Erkenntnisse erscheint die Cyclisierung der Ester-Zwischenstufe **157** bzw. des Amid-Analogons **163** über DreM zum angestrebten cyclischen Keton Bianfugecin (**162**) und anderen Oxoisoporphin-Alkaloiden nicht möglich.

3.6 1-Arylisochinoline als Inhibitoren der Tubulin-Polymerisation – „Generating a Lead Scaffold“

Das in diesem Kapitel folgende Thema wurde in Zusammenarbeit mit Dr. Oliver Thorn-Seshold von der LMU München als Fortsetzung seiner bisherigen Arbeiten an „photoswitchable“ Inhibitoren der Mikrotubuli-Dynamik bearbeitet.

Krebs ist die zweithäufigste Todesursache weltweit und seine Verbreitung nimmt durch bestimmte Risikofaktoren weiter zu.¹⁵⁷ Die Erforschung neuer, effektiver und selektiver zytotoxischer Substanzen ist daher von größtem Interesse. Dabei stellen die dynamischen Mikrotubuli, welche aus α,β -Tubulin Heterodimeren bestehen¹⁵⁸, wichtige Angriffspunkte für die Entwicklung neuer Wirkstoffe dar. Mikrotubuli sind an einer Vielzahl von zellulären Prozessen, u.a. intrazellulärer Transport, Zellteilung und Mortalitätsregulation, von entscheidender Bedeutung.¹⁵⁹⁻¹⁶² Eine Störung in der Bewegung der Mikrotubuli führt zu einem Arrest des Zellzyklus in der G₂/M-Phase, zur Ausbildung abnormer Spindeln und somit zu Apoptose.^{163,164} „Small molecules“, die mit Mikrotubuli interagieren, stellen aus diesen Gründen nicht nur wichtige Werkzeuge in der Zellbiologie dar, sondern sind auch gebräuchliche klinisch verwendete Chemotherapeutika. Eine der drei Bindungsdomänen des Tubulin kann durch Colchicin (**169**), ein Alkaloid der Herbstzeitlosen, besetzt werden. Dies führt zur Destabilisierung der Mikrotubuli und in Folge zur Apoptose. Combretastatin A-4 (CA4, **170**), ein Alkaloid aus der Rinde des afrikanischen Baum *Combretum caffrum*¹⁶⁵, ist einer der bekanntesten „Colchicine binding domain microtubule inhibitors“ (CDIs). Aufgrund seiner starken antiangiogenen und zytotoxischen Aktivität¹⁶⁶ ist CA4 (**170**) eine vielversprechende Leitstruktur für die Suche nach neuen Chemotherapeutika. Einige CA4-Derivate befinden sich derzeit in klinischen Studien.^{167,168} Das Pharmakophor des CA4 ist ein Trimethoxybenzen-Ring, der über eine *cis*-konfigurierte Vinylbrücke mit einem sterisch wenig gehinderten methoxy-substituierten Aryl-Rest verknüpft ist.¹⁶⁹ Somit ist dieses Pharmakophor mit dem des Colchicins vergleichbar (Abb. 113).

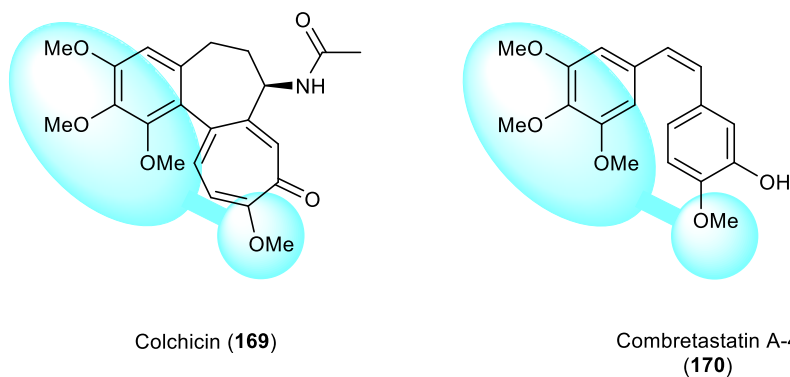


Abb. 113: Vergleich des Pharmakophors (farblich gekennzeichnet) der Strukturen von Colchicin (**169**) und Combretastatin A4 (**170**).

Da das *cis*-Isomer des CA4 im Vergleich zu seinem *trans*-Isomer um ein vielfaches potenter ist¹⁶⁷, wurden von der Gruppe um Dirk Trauner unter Leitung von Oliver Thorn-Seshold Azobenzol-Analoga des Stilbenoids Combretastatin A-4 (**170**) entwickelt.¹⁷⁰ Diese isostere N=N-Doppelbindung kann durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht annähernd vollständig *trans* ↔ *cis* isomerisieren. Diese Isomerisierung ist im Dunklen reversibel und führt zur Bildung des *trans*-Isomers. Diese sog. „Photostatine“, vor allem PST-1 (**171**), sind in der Lage durch optische Kontrolle gezielt Apoptose über Modulation der Microtubuli auszulösen. Es konnte auch hier gezeigt werden, dass allein die *cis*-Isomere für die Wirkung verantwortlich sind, wohingegen die *trans*-Isomere keine biologische Aktivität zeigen (Abb. 114).¹⁷⁰

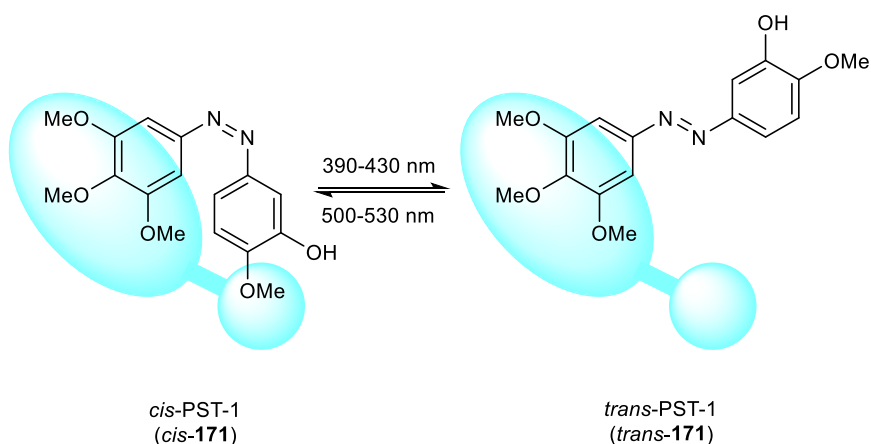


Abb. 114: „photoswitchable“ PST-1 (**171**), nur das *cis*-Isomer erfüllt das CDI-Pharmakophor (farblich gekennzeichnet).¹⁷⁰

Im Rahmen unserer Kooperation sollten nun Analoga des PST-1 (**171**) bzw. des CA4 (**170**), mit einem rigiden, nicht isomerisierbaren Grundkörper synthetisiert werden, welche jedoch das beschriebene Pharmakophor aufweisen, um die Colchicin-Bindungsdomäne zu besetzen. Diese Strukturen sollten im Erfolgsfall als Leitstrukturen für die Entwicklung weiterer Microtubuli-Inhibitoren vom Biaryl-Typ dienen. Dabei bot es sich an, ausgehend von 5,6,7-Trimethoxyisochinolin (**76**) passende 1-Arylisochinoline nach dem im vorherigen Kapitel 3.5 beschriebenen Syntheseweg darzustellen (Abb. 115).

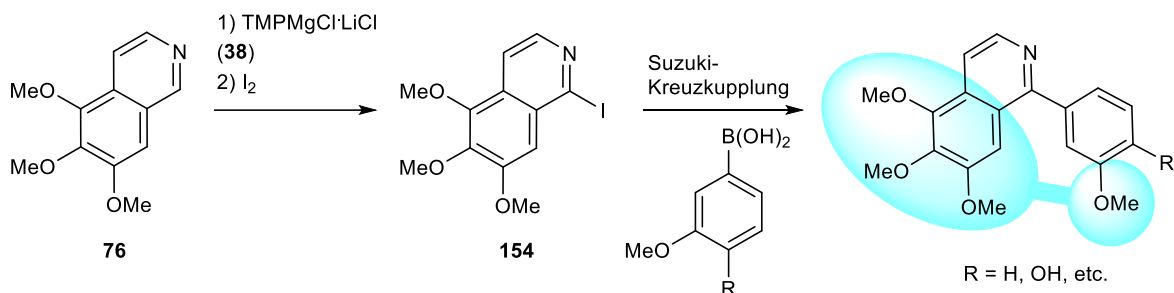


Abb. 115: Synthesepfad zur Darstellung von Isochinolin-Analoga des CA4 (**170**) bzw. PST-1 (**171**) mit Erfüllung des CDI-Pharmakophors (farblich gekennzeichnet).

Zusätzlich konnten Yan *et al.* kürzlich bereits zeigen, dass anstelle des flexiblen Stilbenoids CA4 (**170**) rigidere Biaryle mit dem Colchicin-Pharmakophor ebenso in der Lage sind die Polymersiation des Tubulins zu inhibieren. Diese Verbindungen weisen antitumorale Aktivität auf.¹⁷¹

3.6.1 1-Aryl-5,6,7-trimethoxyisochinoline als potenzielle CDIs

Für eine initiale Testung von 1-Aryl-5,6,7-trimethoxyisochinoline als potentielle CDIs wurde zunächst eine einfache Zielverbindung synthetisiert, die am Phenylring nur die laut Pharmakophor-Hypothese essenzielle *meta*-ständige Methoxygruppe aufweist. Dazu wurde 1-Iodo-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**154**) (Synthese siehe Kapitel 3.5) unter Zusatz von Pd(PPh₃)₄ und K₂CO₃ in einer Suzuki-Kupplung mit dem Boronsäurepinacolester **172** (nach Literatur¹⁷² synthetisiert) zu Verbindung **173** in 60%iger Ausbeute umgesetzt (Abb. 116).

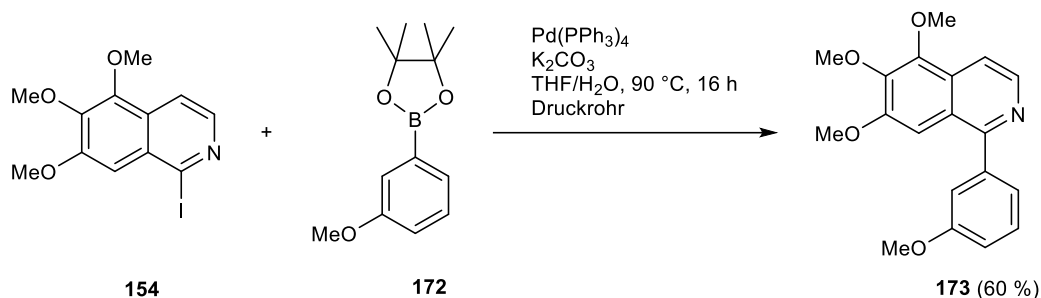


Abb. 116: Synthese des Biaryls **173** ausgehend von 1-Iodisochinolin **154**.

Da sich aber zeigte, dass diese Verbindung nur eine sehr geringe Löslichkeit im Puffer des biologischen Testsystems aufweist, wurde ein weiteres Analogon **174** in analoger Weise ausgehend von **154** und dem Boronsäurepinacolester **175** (nach Literatur¹⁷³ synthetisiert) in einer Ausbeute von 40 % dargestellt (Abb. 117). Diese Verbindung enthält, ähnlich wie CA4 (**170**), zusätzlich eine zur Methoxygruppe *ortho*-ständige phenolische Gruppe. Um die Wasserlöslichkeit dieser Verbindung **174** noch weiter zu erhöhen wurde, wie es schon bei CA4 (**170**) und PST-1 (**171**) erfolgreich umgesetzt worden war, ein Phosphat als „Prodrug“ erzeugt. Dazu wurde **174** unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Dichlormethan bei 0 °C zehn Minuten mit POCl_3 und Triethylamin umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Einstellen des pH-Wertes auf ca. 10 mit 0.5 M NaOH-Lösung wurde der Ansatz bei 70 °C über acht Stunden gerührt. Nach Aufreinigung über „Reversed-Phase“-Säulenchromatographie wurde das Dinatrium-Salz des Organophosphats **176** in 41%iger Ausbeute erhalten (Abb. 117).

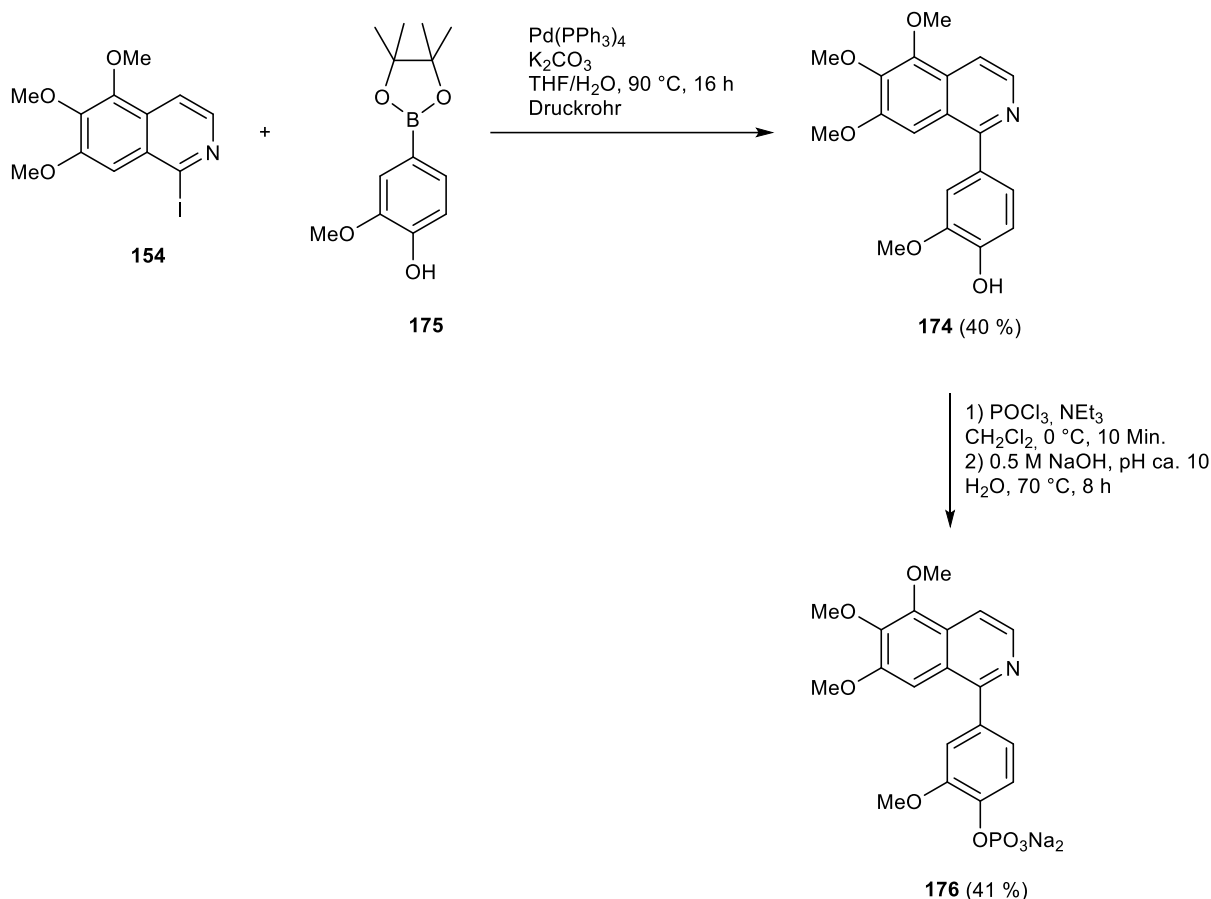


Abb. 117: Synthese des Biaryls **174** ausgehend von 1-Iodisochinolin **154** und nachfolgende Umsetzung zum entsprechenden wasserlöslichen Phosphat-Prodrug **176**.

Die so dargestellten Substanzen wurden in einem initialen Test auf ihre zytotoxische Aktivität mittels MTT-Assay gegenüber HeLa-Zellen durch Dr. Malgorzata Borowiak und Dr. Oliver Thorn-Seshold im Department Pharmazie der LMU München untersucht. Nur Substanzen, die eine signifikante Toxizität zeigen, sollten weiter auf ihren genaueren Mechanismus hin untersucht werden, um eventuell eine Interaktion mit Tubulin zu zeigen. Zusätzlich zu den Verbindungen **173**, **174** und **176** wurden das Biaryl **151** und die Benzylisochinoline **77** und **83** aufgrund der strukturellen Verwandtschaft untersucht.

Die Verbindungen **151**, **77** und **83** zeigten keinerlei zytotoxische Aktivität gegenüber der HeLa Zelllinie (IC₅₀ > 100 µM). Dies war so auch zu erwarten, da diese Verbindungen nicht der Pharmakophor-Theorie zu CA4 (**170**) gehorchen (Abb. 118). Diese Verbindungen besitzen als gemeinsames Strukturmerkmal, neben dem 5,6,7-Trimethoxyisochinolin-Grundkörper, eine Methoxy-Gruppe an C-4 des Benzyl- bzw. Phenyl-Restes und entsprechen somit räumlich nicht dem CA4 (**170**) und PST-1 (**171**). Wie in der Literatur beschrieben wurde^{167,170}, sollte an dieser Position lediglich eine kleine, polare Gruppe (z.B. H, F, NH₂ oder OH) vorhanden sein,

um die biologische Aktivität zu erzielen. Größere Gruppen, wie schon NHMe, an dieser Position führen zu einem Verlust der Aktivität.^{167,170} Die Verbindungen **173** und **174** besitzen dagegen jeweils eine Methoxy-Gruppe am C-3 des Aryl-Restes und H oder OH an der 4-Position und bilden somit das angestrebte Pharmakophor nach. **173** zeigte zwar schon gewisse toxische Aktivität bei einer Konzentration von 15 μM , der ermittelte IC_{50} -Wert von ca. 50 μM weist allerdings auf keine signifikante Zytotoxizität hin. Ebenso ist, wie schon erwähnt, die Löslichkeit der Verbindung **173** im Testsystem nicht zufriedenstellend. Für **174** wurde aufgrund der zusätzlichen OH-Gruppe eine bessere Aktivität erwartet, nicht zuletzt da das Pharmakophor des CA4 (**170**) sehr gut nachgebildet wird (Abb. 118). Es zeigte sich jedoch, dass diese Verbindung hinsichtlich Zytotoxizität inaktiv ist ($\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$). Überraschenderweise zeigte Verbindung **176**, also das Phosphat-Prodrug von **174**, sehr wohl gewisse zytotoxische Aktivität. Diese beruht aber nach Aussage von Dr. Oliver Thorn-Seshold nicht auf der Interaktion mit Tubulin, sondern auf unspezifischer Präzipitation. Ein flacher Kurvenverlauf bei der Auswertung des MTT-Test weist auf eine Adsorption des **176** an intrazelluläre Proteine und dadurch ausgelösten Zelltod hin. Das bedeutet, dass die Wirkform **174** vermutlich gar nicht in die Zellen gelangt. Sein wasserlösliches Prodrug **176** gelangt dagegen hinein und wird vermutlich zu **174** umgewandelt, welches jedoch keine spezifische Aktivität gegenüber Tubulin bzw. Microtubuli zeigt. Die ermittelten IC_{50} -Werte an der HeLa Zelllinie wurden mit einem MTT-Test in unserem Arbeitskreis, der von Frau Martina Stadler durchgeführt wurde, an HL-60 Zellen bestätigt (siehe Kapitel 4.2)

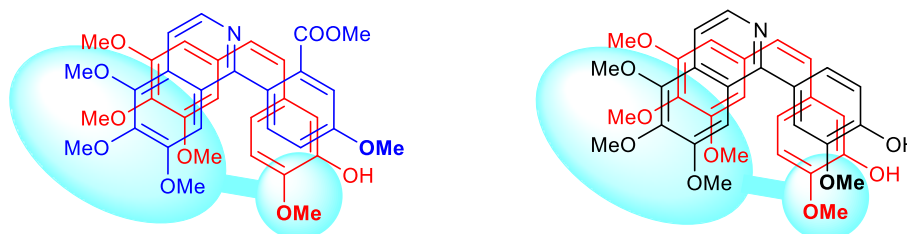


Abb. 118: Deckung der Pharmakophore von **151** (blau) mit CA4 (**170**; rot) bzw. **174** (schwarz) mit CA4 (**170**; rot).

3.6.2 „Switching the Pharmacophore“: 1-Aryl-6-hydroxy-7-methoxyisochinoline als potenzielle CDIs

Die Ergebnisse der ersten Tests haben gezeigt, dass die synthetisierten 1-Aryl-5,6,7-trimethoxyisochinoline **151**, **173** und **174** keine spezifische Aktivität durch Bindung an die Colchicin-Bindungsdomäne des Tubulins zeigen. Es wurde keine nennenswerte zytotoxische

Aktivität dieser Substanzen beobachtet. Da auch die angestrebte Wirkung des wasserlöslichen Biaryls **176** ausblieb, obwohl das Pharmakophor des Stilbenoids CA4 (**170**) sehr gut nachempfunden wurde, wurde die Verwendung des Isochinolin-Grundkörpers überdacht. Die Colchicin-Bindungstasche am Tubulin besteht aus zwei Teilen, die über einen Kanal verbunden sind. Eine erst vor kurzem publizierte Co-Kristallstruktur des Targets mit CA4 (**170**) zeigt, dass der Teil, in welchem der Trimethoxyphenyl-Rest bindet, im Vergleich zum zweiten Teil deutlich weniger Raum bietet.¹⁷⁴ Es wurde daher vermutet, dass der 5,6,7-Trimethoxyisochinolin-Grundkörper von Verbindung **174** zu groß für die Bindungstasche ist. Folglich wurde als neue Zielverbindung **177** ein Regioisomer von **174** mit „vertauschtem“-Pharmakophor ausgegeben. Der Trimethoxyphenyl-Teil sollte nun an einen 1-Aryl-Substituenten des 6-Hydroxy-7-methoxyisochinolins (**178**) gesetzt werden und die Methoxy- und Hydroxygruppe entsprechend dem Pharmakophor-Modell passend am Ring B des Isochinolin-Rings positioniert werden (Abb. 119).

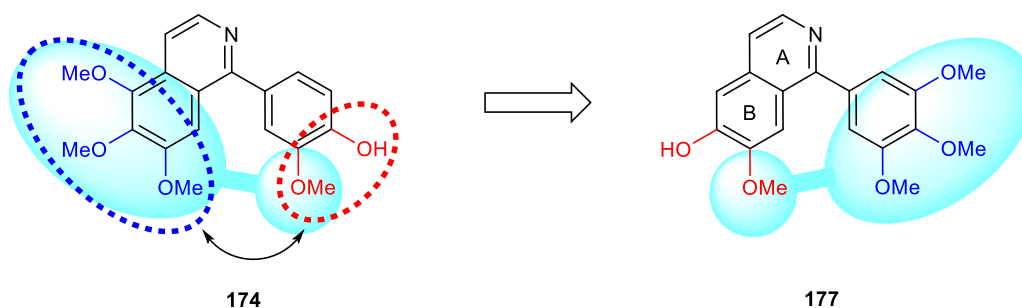


Abb. 119: **177** als neue Zielverbindung durch Substituententausch der Verbindung **174**.

Das O-Benzyl-geschützte Isochinolin **179** wurde in Analogie zur von Reimann *et al.*⁹⁷ publizierten Methode zur Darstellung von 7-Benzyl-6-methoxyisochinolin (**46**) synthetisiert. Über diese modifizierte Pictet-Spengler-Isochinolinsynthese konnte ausgehend von O-Benzylvanillin (**180**) und Aminoacetaldehyddimethylacetal (**181**) nach Kondensation, Reduktion und säurekatalysierter Cyclisierung die Zielverbindung **179** ohne Aufreinigung der Zwischenstufen in 24%iger Ausbeute dargestellt werden (Abb. 120).

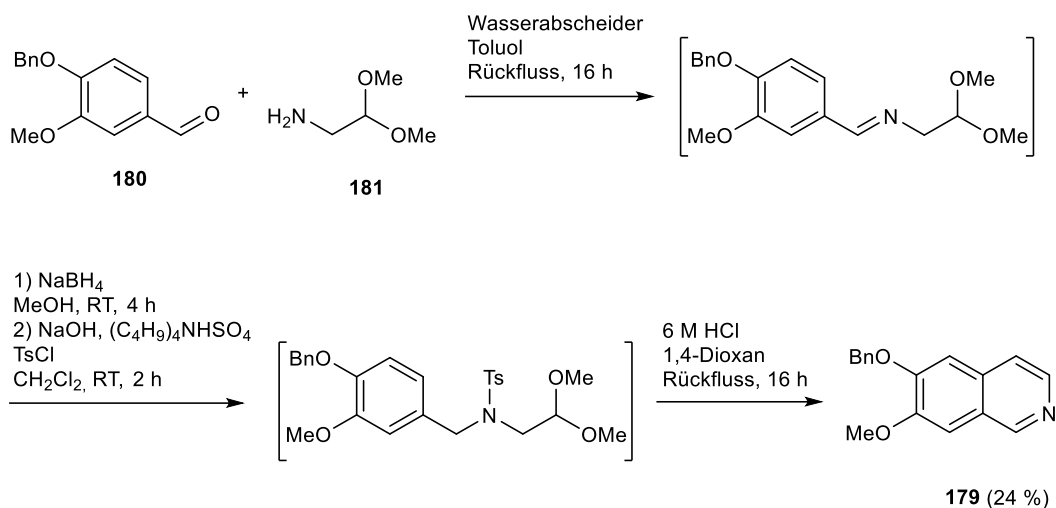


Abb. 120: Synthese des O-Benzylisochinolins **179**.

Auch dieses alkoxy-substituierte Isochinolin **179** konnte mit 1.5 Äquivalenten $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**38**) nach der Standardmethode (Raumtemperatur, vier Stunden) selektiv an C-1 metalliert werden. Ein Abfangen des Magnesiumorganyls mit Iod lieferte das 1-Iodisochinolin **182** nach Aufarbeitung mit NH_4Cl und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ in einer Ausbeute von 62 % (Abb. 121).

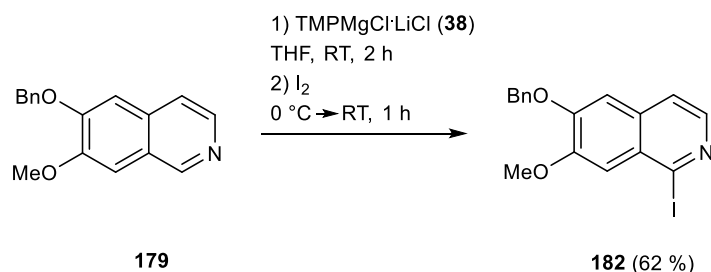


Abb. 121: Synthese des 1-Iodisochinolins **182** mittels direkter Metallierung an C-1 von **179** und Folgereaktion mit Iod.

Das 1-Iodisochinolin **182** wurde anschließend mit 3,4,5-Trimethoxyphenylboronsäure (**183**) in einer Suzuki-Kupplung unter Zusatz von $\text{Pd(PPh}_3)_4$ und K_2CO_3 16 Stunden in einem geschlossenen Druckrohr bei 90°C umgesetzt. Über diesen Weg konnte das Biaryl **184** in 92%iger Ausbeute dargestellt werden. Nach einer abschließenden Palladium-katalysierten Hydrogenolyse der O-Benzyl-Schutzgruppe unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über 24 Stunden wurde das angestrebte 1-Arylisochinolin **177** in einer Ausbeute von 82 % erhalten (Abb. 122).

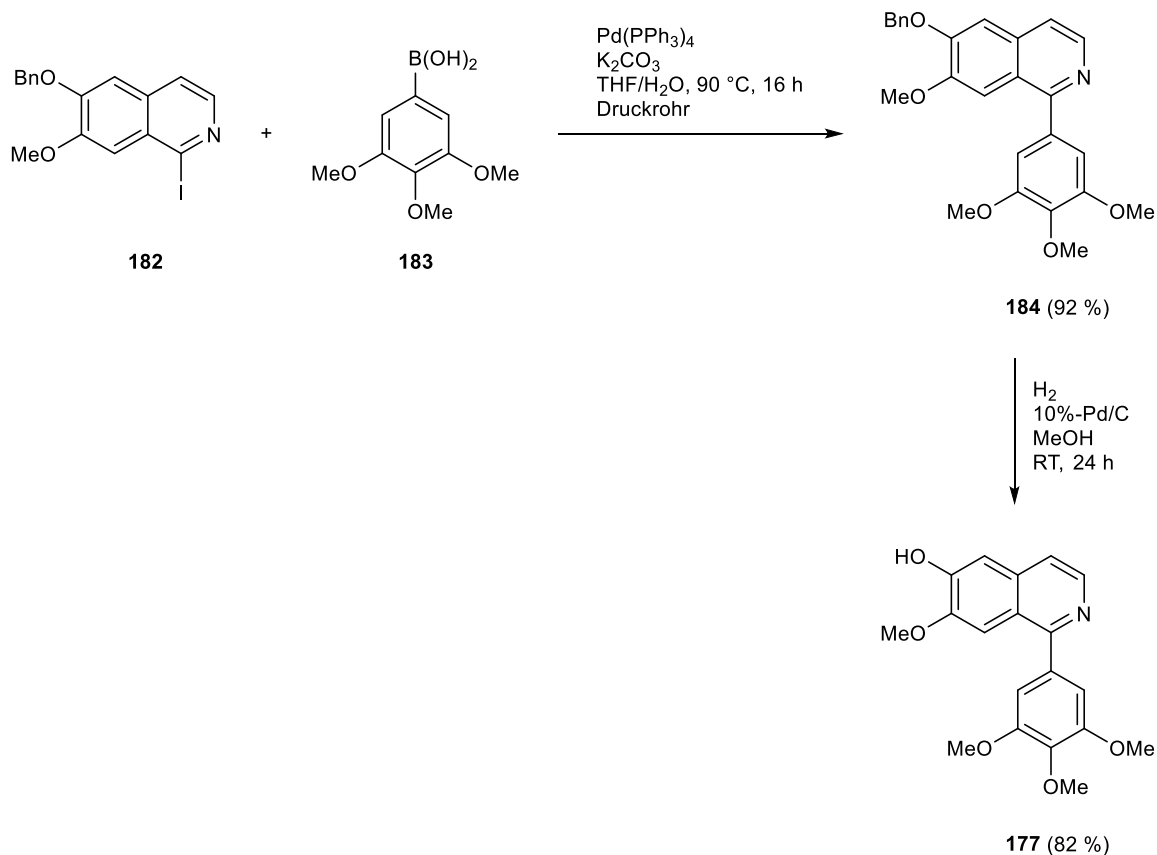


Abb. 122: Synthese des 1-Arylisochinolins **177** über Suzuki-Kupplung mit der Boronsäure **183** und anschließende Hydrogenolyse der O-Benzyl-Schutzgruppe.

Verbindung **177** wurde dann wiederum an der HeLa-Zelllinie mittels MTT-Test auf ihre zytotoxische Aktivität hin getestet. Dabei wurde ein IC₅₀-Wert von 0.23 µM ermittelt. Dieser Wert spricht für eine deutliche Zytotoxizität des Biaryls **177**. Zur Verifizierung wurde ebenfalls ein MTT-Test an HL-60 Zellen in unserem Arbeitskreis durchgeführt. Hier wurde sogar ein IC₅₀-Wert von nur 0.10 µM erzielt.

Über einen Immunfluoreszenz-Assay konnte die Gruppe um Thorn-Seshold Tubulin als Target der Verbindung **177** bestätigen. Dabei zeigten sich außerdem dosisabhängige Brüche der Mikrotubuli (Abb. 123).

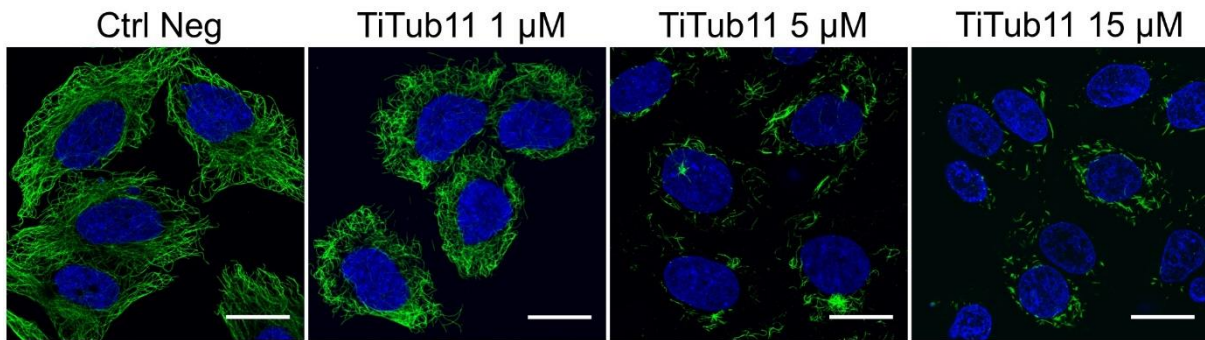


Abb. 123: Dosisabhängige Brüche der Mikrotubuli durch Behandlung von HeLa-Zellen mit **177** (= TiTub11) über 20 Stunden. Danach Fluoreszenzfärbung von DNA (blau) und α -Tubulin (grün).

177 scheint aufgrund seiner signifikanten Toxizität gegenüber mehreren Zelllinien und seiner guten Wasserlöslichkeit in biologischen Systemen als Leitstruktur zur Entwicklung neuartiger Isochinolin-basierter Biaryle als Inhibitoren der Tubulin-Dynamik geeignet zu sein.

4 Biologische Testung

Alle im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen wurden in der Abteilung Biologische Prüfung unseres Arbeitskreises von Frau Martina Stadler auf Zytotoxizität mittels MTT-Test und antimikrobielle Aktivität mittels Agar-Diffusionstest untersucht.

4.1 Agar-Diffusionstest

Alle in dieser Arbeit dargestellten Alkaloide, sowie alle aufgereinigten und im experimentellen Teil beschriebenen Zwischenprodukte wurden mittels Agar-Diffusionstest auf ihre antimikrobielle Wirkung getestet. Verbindungen, die das Wachstum von Mikroorganismen inhibieren, hemmen dabei das Wachstum verschiedener Modellkeime (Tabelle 1) auf Agarhaltigem Nährboden. Bei Wachstumshemmung entstehen Hemmhöfe um den Auftragungsort der jeweiligen Substanz. Der Durchmesser dieser Hemmhöfe wurde vermessen und dokumentiert. Aus den ermittelten Durchmessern können jedoch keine quantitativen Aussagen über die antimikrobielle Aktivität getroffen werden, da die Größe der Hemmhöfe zusätzlich von der Diffusion der einzelnen Verbindungen auf dem wasserhaltigen Nährboden abhängig ist.

Tabelle 1: Bei Agar-Diffusionstest verwendete Mikroorganismen.

Modellkeim	DSM-Nummer	Art
<i>Escherichia coli</i>	426	gramnegatives Bakterium
<i>Pseudomonas marginalis</i>	7527	gramnegatives Bakterium
<i>Streptococcus entericus</i>	14446	grampositives Bakterium
<i>Yarrowia lipolytica</i>	1345	Hefe
<i>Candida glabrata</i>	11226	Hefe
<i>Aspergillus niger</i>	1988	Schimmelpilz
<i>Hyphopichia burtonii</i>	70663	Dermatophyt

Als Referenzsubstanz für den antibakteriellen Effekt wurde das Antibiotikum Tetracyclin (**185**) und für den antimykotischen Effekt Clotrimazol (**186**) verwendet (Abb. 124).

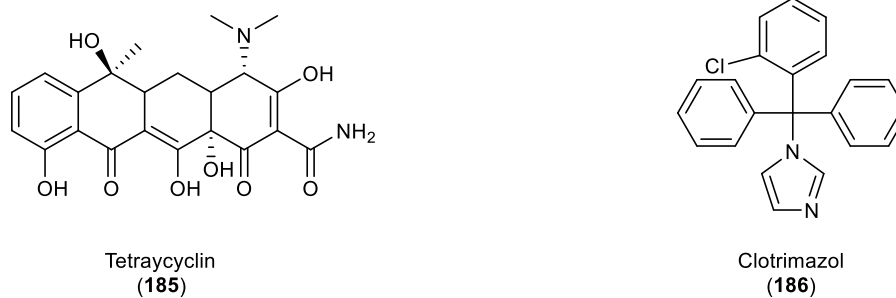


Abb. 124: Bei Agar-Diffusionstest verwendete Referenzsubstanzen Tetracyclin (**185**) und Clotrimazol (**186**).

Die genaue praktische Durchführung des Agar-Diffusionstests ist im experimentellen Teil (Kapitel 6.4.1) beschrieben.

4.1.1 Testergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2) sind die Hemmhofdurchmesser aller getesteten Substanzen aufgelistet. Die Durchmesser der Hemmhöfe sind in Millimeter (mm) als totaler Hemmhof (TH) oder Wachstumshemmung (WH) angegeben. Sofern keine antimikrobielle Aktivität an den Modellkeimen ermittelt werden konnte, ist dies durch einen Strich (---) gekennzeichnet. Nicht getestete Substanzen sind mit „n.g.“ gekennzeichnet. Aufgrund von schlechter Löslichkeit wurden einige Substanzen als Suspension aufgetragen. Dies ist in der Tabelle durch „*“ gekennzeichnet.

Tabelle 2: Ergebnisse des Agar-Diffusionstests.

Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
Referenzsubstanzen							
Tetracyclin (185)	38 TH	35 TH	38 TH	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
Clotrimazol (186)	n.g.	n.g.	n.g.	20 TH	24 TH	18 TH	20 TH

Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
8, 45, 53, 55, 58, 59, 66, 72 – 75, 77, 79, 82 – 89, 91, 93	---	---	---	---	---	---	---
94*	---	---	---	22 WH	---	---	22 TH
95	---	---	---	10 WH	---	---	10 TH
96, 100, 101, 106 – 109, 112*, 113, 115, 116, 121, 125, 130, 141, 142, 151, 153 – 155, 157	---	---	---	---	---	---	---
158*	---	---	---	---	---	---	10 TH
159*	---	---	---	---	---	---	---
160	---	---	---	---	---	---	15 TH
161 – 164, 166, 167, 173, 174, 176, 177, 179, 182, 184	---	---	---	---	---	---	---

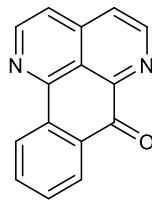
4.1.2 Diskussion der Testergebnisse

Alle in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden mit dem Agar-Diffusionstest auf deren antimikrobiellen Eigenschaft hin getestet. Jedoch geht aus Tabelle 2 hervor, dass die meisten Verbindungen keine Aktivität gegenüber den Modellkeimen zeigten. Nur bei sehr wenigen Substanzen konnte zumindest eine mäßige antimykotische Aktivität beobachtet werden. Diese war in einigen Fällen sogar mit dem als Referenz eingesetzten Antimykotikum Clotrimazol (**186**) vergleichbar.

Die Oxoaporphin-Alkaloide Lysicamin (**94**) und Oxoglucin (**95**) zeigten dabei gegen die Hefe *Yarrowia lipolytica* und auch gegen den Dermatophyten *Hyphopichia burtonii* Aktivität. Die ermittelten Hemmhöfe des Oxoglucins (**95**) sind im Vergleich zur Referenz nur etwa halb so groß. Lysicamin (**94**) dagegen erzeugte Hemmhöfe, die mit 22 mm sogar die des Clotrimazols (**186**) übertreffen. Zusätzlich sollte erwähnt werden, dass Lysicamin (**94**) aufgrund seiner

schlechten Löslichkeit als Suspension aufgetragen wurde und somit das dargestellte Ergebnis nur eine begrenzte Aussagekraft besitzt. Auch das Oxoisoaporphin-Alkaloid 6-O-Demethylmesiporphin (**158**), sowie das Isomer des Menisporphins **160** zeigten mäßige Aktivität gegenüber *Hyphopichia burtonii*.

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den von Marshall und Barrows⁴⁵ publizierten Bericht, dass das Azaoxoaporphin-Alkaloid Sampangin (**187**) breite antimikrobielle Aktivität zeigt. **187** ist strukturell sehr nah mit den Aporphinoin-Alkaloiden verwandt (Abb. 125). Es stellt ein Aza-Derivat der hier getesteten Oxoaporphin- bzw. Oxoisoaporphin-Alkaloide dar.



Sampangin
(**187**)

Abb. 125: Sampangin (**187**), ein antimikrobielles Azaoxoaporphin-Alkaloid.

4.2 MTT-Test

Alle synthetisierten Verbindungen wurden auf ihre zytotoxische Aktivität hin mittels der Standard-MTT-Methode nach Mosmann¹⁷⁵ untersucht. Das Prinzip des Assays beruht auf der reduktiven Umsetzung des gelb gefärbten und wasserlöslichen Tetrazoliumsalzes 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT, **188**) zu einem wasserunlöslichen, blau gefärbten Formazan (**189**). Da NADH/H⁺ bzw. NADPH/H⁺ als Reduktionsäquivalente dienen, kann die beschriebene Reduktion nur in lebenden, metabolisch aktiven Zellen durch Enzyme des endoplasmatischen Retikulums stattfinden (Abb. 126). Über photometrische Messung kann der Gehalt an gebildeten Formazan **189** bestimmt werden, welcher direkt mit der Zellviabilität korreliert. Der MTT-Test wurde an der humanen Leukämiezelllinie HL-60 durchgeführt. Als Positiv-Kontrolle wurde Triton-X[®] 100 eingesetzt.

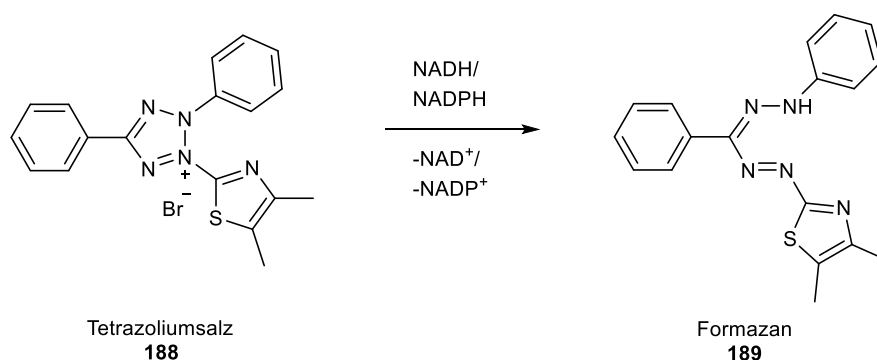


Abb. 126: Reduktion des gelben Tetrazoliumsalzes **188** zum blauen Formazan **189**.

Über die ermittelten IC₅₀-Werte kann zwar auf die zytotoxische Aktivität der jeweiligen Verbindungen geschlossen werden, jedoch kann über den zugrundeliegenden Wirkmechanismus keine Aussage getroffen werden. Die genaue praktische Durchführung des MTT-Tests ist im experimentellen Teil (Kapitel 6.4.2) beschrieben.

4.2.1 Testergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 3) sind alle mittels MTT-Test ermittelten IC₅₀-Werte sämtlicher in dieser Dissertation beschriebenen Substanzen gezeigt. Einige Substanzen wurden aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit im verwendeten Lösungsmittel als Suspensionen aufgetragen. Diese Verbindungen sind in der Tabelle mit „*“ markiert.

Tabelle 3: Mittels MTT-Test ermittelte IC₅₀-Werte.

Substanz	IC ₅₀ [µM]	Substanz	IC ₅₀ [µM]
8	5.6	109	4.0
45	19	112	> 50
53	> 50	113	2.9
55	> 50	115	> 50
58	> 50	116	> 50
59	> 50	121	> 50
66	> 50	125	> 50
72	> 50	130	1.3
73	4.6	141	43
74	43	142	> 50
75*	46	151	> 50
77	48	153	> 50
79	1.2	154	> 50
82	> 50	155	49
83	> 50	157	> 50
84	43	158*	0.066
85	> 50	159*	0.23
86	> 50	160	6.3
87	> 50	161*	4.8
88	> 50	162	> 50
89	> 50	163	> 50
91	36	164	> 50
93	> 50	166	19
94	10	167	> 50
95	> 50	173	> 50
96	> 50	174	24
100	3.6	176	31
101	22	177	0.10
106	> 50	179	48
117	38	182	44
108	> 50	184	20

4.2.2 Diskussion der Testergebnisse

Prinzipiell können mittels MTT-Test potentiell zytotoxische Substanzen identifiziert werden. Dabei ist zu beachten, dass im vorhandenen Testsystem an HL-60 Zellen nur IC_{50} -Werte von $\leq 5 \mu\text{M}$ als signifikant zytotoxisch angesehen werden. Dieser Wert entspricht in etwa der Aktivität von Cisplatin, welcher in unserem Testsystem ermittelt wurde. Allgemein können IC_{50} -Werte je nach Zelllinie starken Schwankungen unterliegen.

Aus der Gruppe der 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridine zeigte keine Verbindung zytotoxische Aktivität gegenüber der HL-60 Zelllinie. Für das Pyridoacridin-Analogon **66** war aufgrund seiner planaren Struktur und der Fähigkeit anderer Pyridoacridine zur DNA-Interkalation⁴⁵ eine gewisse zytotoxische Aktivität zu erwarten. Diese konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Aus der Klasse der Benzylisochinolin-Alkaloide stechen zwei Verbindungen mit einer nennenswerten Zytotoxizität heraus, die im Bereich der von Cisplatin liegt. Dabei handelt es sich um Papaverinol (**73**) mit einem IC_{50} -Wert von $4.6 \mu\text{M}$ und Papaverin (**8**) mit einem IC_{50} -Wert von $5.6 \mu\text{M}$ (Abb. 127). Die zytotoxische Aktivität und Wirkung von Papaverin auf bestimmte Krebszellen wurde in der Vergangenheit immer wieder beobachtet.¹⁷⁶⁻¹⁷⁹ Eine weitere Verbindung, die zur Gruppe der Benzylisochinoline gezählt werden kann, ist **79** (Abb. 127). Für dieses Carbinol (**79**), eine synthetische Vorstufe der Alkaloide Annocherin A (**88**) und B (**87**), wurde eine signifikante Zytotoxizität mit einem IC_{50} -Wert von $1.2 \mu\text{M}$ ermittelt. Interessanterweise konnte für den entsprechenden Methylether (**86**) keinerlei zytotoxische Aktivität festgestellt werden.

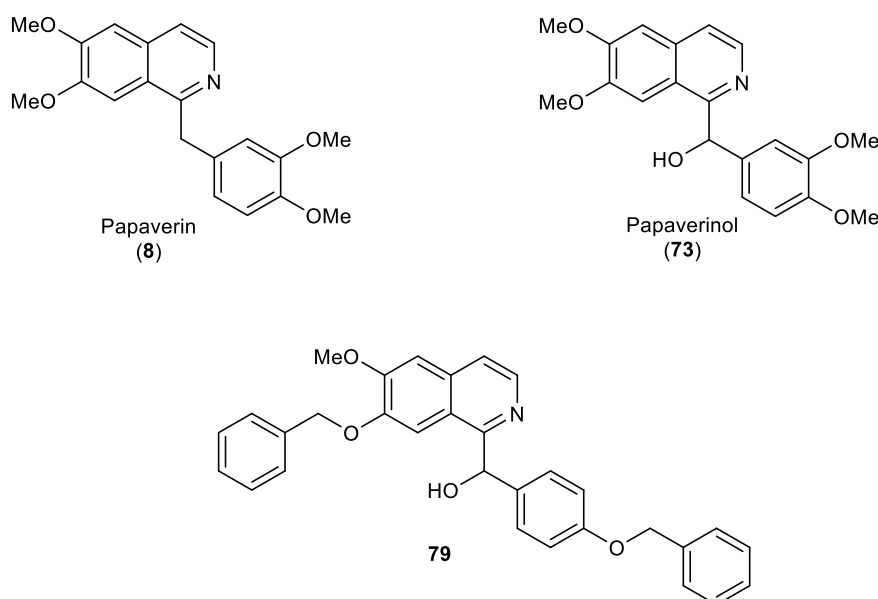


Abb. 127: Zytotoxische Benzylisochinoline Papaverin (**8**), Papaverinol (**73**) und **79**.

Die Oxoaporphine **94** und **95** zeigten keine Zytotoxizität gegenüber HL-60 Zellen. Auch für die Oxoisoaporphine Bianfugecin (**162**) und Menisporphin (**112**) wurden IC_{50} -Werte $> 50 \mu M$ ermittelt. Dagegen zeigten Dauriporphin (**113**), sowie sein Isomer **161** und das Isomer von Menisporphin **160** mit IC_{50} -Werten zwischen 3 und 6 μM relevante zytotoxische Aktivität. Die beiden 6-Hydroxy-Oxoisoaporphine 6-O-Demethylmensiporhin (**158**) und Dauriporphinolin (**159**) zeigten starke zytotoxische Eigenschaften (Abb. 128). Für **158** wurde ein IC_{50} -Wert von nur 0.066 μM ermittelt, für **159** ein IC_{50} -Wert von 0.23 μM . Hierbei muss außerdem erwähnt werden, dass diese beiden Alkaloide aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in DMSO als Suspensionen auf die HL-60 Zellen gegeben wurden. So besitzen diese Werte nur bedingt Aussagekraft. Diese Substanzen könnten, unter Annahme einer vollständigen Löslichkeit, einen weitaus niedrigeren „tatsächlichen“ IC_{50} -Wert besitzen und dadurch noch stärker zytotoxisch aktiv sein. Ähnliche Beobachtungen konnten Cheng *et al.*¹⁸⁰ teilweise auch an anderen Zelllinien mit Oxoisoaporphinen erzielen.

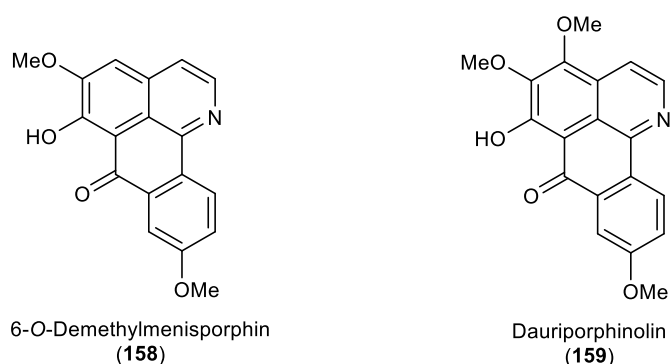
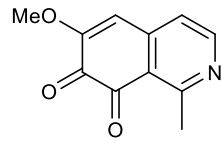
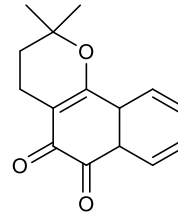


Abb. 128: Stark zytotoxisch aktive Oxoisoaporphine 6-O-Demethylmensiporhin (**158**) und Dauriporphinolin (**159**).

Als weitere zytotoxisch aktive Substanzen wurden die Isochinolin-1-carbaldehyde **100** und **130** mit IC_{50} -Werten von 3.6 μM bzw. 1.3 μM ermittelt. Der Bromsubstituent an C-8 in **130** führt nach diesen Ergebnissen zu schließen, zu einer erhöhten zytotoxischen Eigenschaft. Auch für das *ortho*-Chinon **109** wurde eine Zytotoxizität, welche in etwa mit der des Cisplatin vergleichbar ist, nachgewiesen. β -Lapachon (**190**), ein Naturstoff aus der Rinde von *Tabebuia avellanedae* mit einer *ortho*-Chinon-Teilstruktur, ist strukturell mit dem Chinon **109** verwandt (Abb. 129). **190** inhibiert die Aktivität der Topoisomerase I und führt somit zur Apoptose in HL-60 Zellen.¹⁸¹



109



β -Lapachon
(190)

Abb. 129: Struktureller Vergleich der beiden zytotoxischen *ortho*-Chinonen **109** und β -Lapachon (**190**).

Die zytotoxischen Eigenschaften der Verbindungen **177** wurden bereits in Kapitel 3.6 diskutiert und beruhen auf einer Hemmung der Tubulin-Polymerisation.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mithilfe direkter Metallierungen von substituierten Isochinolinen und Benzo[*c*][2,7]naphthyridinen neue Synthesewege zur Darstellung verschiedener Typen von aromatischen Alkaloiden zu entwickeln. Zielstrukturen waren Benzylisochinolin-Alkaloide (Typ **A**), davon abgeleitete tetracyclische Oxoaporphin- (Typ **B**)- und Oxoisoaporphin (Typ **C**)-Alkaloide, sowie Aaptamin-Alkaloide (Typ **D**). Weitere Zielstrukturen waren Pyridoacridin-Alkaloide vom Pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-Typ (Typ **E**) mit verschiedenen (Hetero-)Aromaten als Ring A (Abb. 130). Als zentraler Syntheseschritt sollte in allen Projekten eine direkte Ringmetallierung der passenden Grundbausteine mittels Knochel-Hauser-Base (TMPMgCl·LiCl, **38**) genutzt werden.

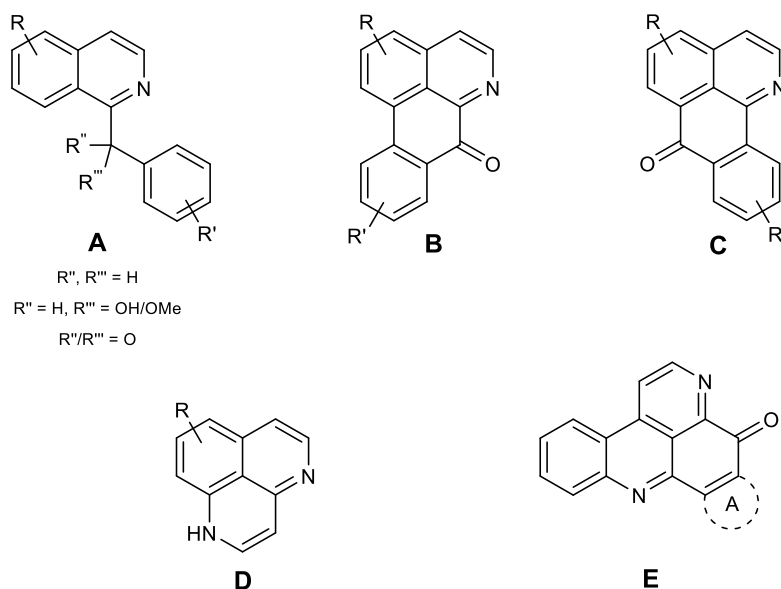


Abb. 130: Überblick über die angestrebten Alkaloide. Benzylisochinoline (**A**), Oxoaporphine (**B**), Oxoisoaporphine (**C**) Aaptamine (**D**) und Pyrido[4,3,2-*mn*]acridine (**E**).

Zunächst stand die Darstellung verschiedener Pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-Alkaloide, welche sich in Ring A voneinander unterscheiden, im Fokus. Die angestrebte Syntheseroute stellt eine Fortführung der Ergebnisse meiner eigenen Masterarbeit⁷⁵ und der Dissertation von Plodek⁷⁴ dar. Die in meiner Masterarbeit erarbeitete Methode zur direkten und selektiven Metallierung von 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) mittels TMPMgClLiCl (**38**) sollte in der vorliegenden Dissertation als initialer Syntheseschritt zur Darstellung der erwähnten Pyridoacridin-Alkaloide genutzt werden.

Zunächst wurde nach der etablierten Methode die C-4 Metallierung des 5-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**26**) mit 1.1 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**38**) durchgeführt. Anschließendes Abfangen der metallierten Zwischenstufe mit den aromatischen Aldehyden **37** und **49** führte allerdings nicht zu den angestrebten Carbinolen **48** und **50**. Auch nach Optimierungsversuchen (unterschiedliche Temperaturen, Überschuss Base **38**, BF₃-aktivierte Base **38**) konnten die sekundären Alkohole **48** und **50** nicht dargestellt werden (Abb. 131). Diese Carbinole sollten anschließend über Cyclisierungsreaktionen in die entsprechenden Pyridoacridin-Analoga überführt werden.

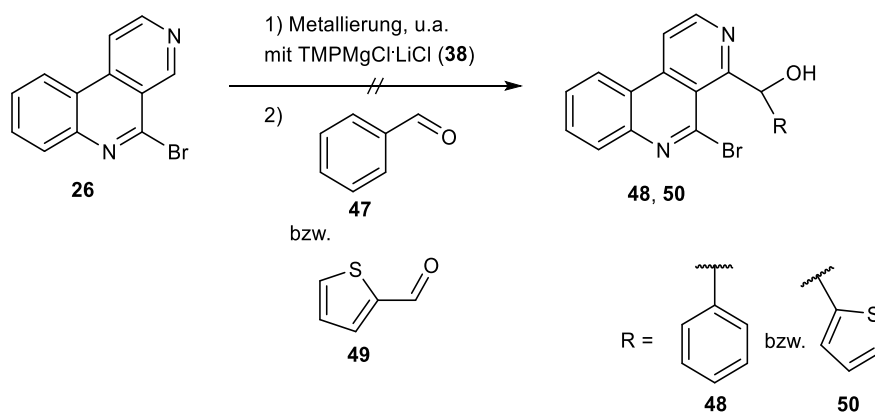


Abb. 131: Versuche zur Synthese der Carbinole **48** und **50** als Intermediate zur weiteren Synthese von Pyridoacridin-Analoga.

Dagegen gelang die Metallierung des isomeren Bausteins 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**51**) mittels TMPMgCl·LiCl (**38**) nach der von Plodek beschreibenden Methode (1.1 Äquiv. **38**, -40 °C, 2 h).⁷⁴ Das Abfangen der metallierten Spezies mit verschiedenen Elektrophilen gelang direkt mit Diethylcarbonat (**52**) zum entsprechenden Ester **53** oder nach Zusatz katalytischer Mengen CuCN·2LiCl mit Allyliodid (**54**) zu Verbindung **55**. Ebenso gelang die Darstellung der Biaryle **58** und **59** über Palladium-katalysierte Negishi-Kupplungen mit entsprechenden Iod-Aromaten nach Transmetallierung der magnesierten Zwischenstufe mit ZnCl₂ (Abb. 132). Dagegen gelang die Darstellung der Biaryle **60** und **65**, welche wichtige Intermediate zur Darstellung des angestrebten Pyridoacridin-Alkaloids Sebastianin A (**16**) sind, auf diesem Weg nicht.

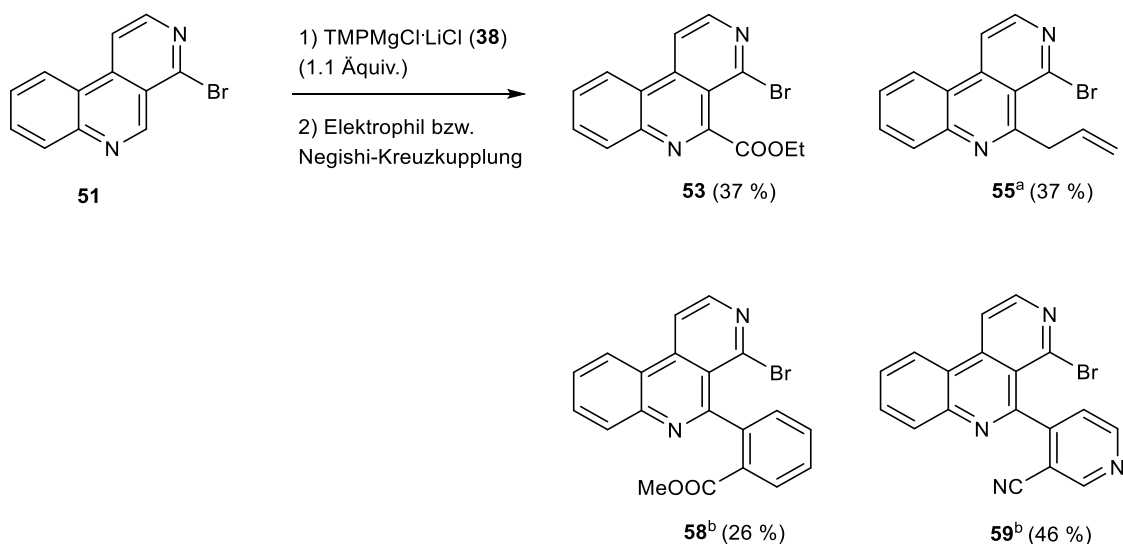


Abb. 132: Synthese der 5-substituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine **53**, **55**, **58** und **59**
Reaktionsbedingungen: [a] 0.1 Äquiv. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$. [b] Transmetallierung mit ZnCl_2 und anschließende Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung mit Iodaromaten.

Aus dem so erhaltenen Biaryl **58** konnte in einer Variante der Parham-Cyclisierung über einen Brom/Magnesium-Austausch mit $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ und anschließende spontane Cyclisierung unter nukleophilem Angriff an der Estergruppe das Pyridoacridin-Analogon **66** in 28%iger Ausbeute erhalten werden. Dies stellt einen methodisch völlig neuen Zugang zu Pyridoacridinen dar. Leider ließ sich eine analoge Cyclisierung unter intramolekularem Angriff an der Cyano-Gruppe von **59**, welche zum Pyridoacridin-Alkaloid Demethyldeoxyamphimedon (**15**) geführt hätte, nicht bewerkstelligen (Abb. 133).

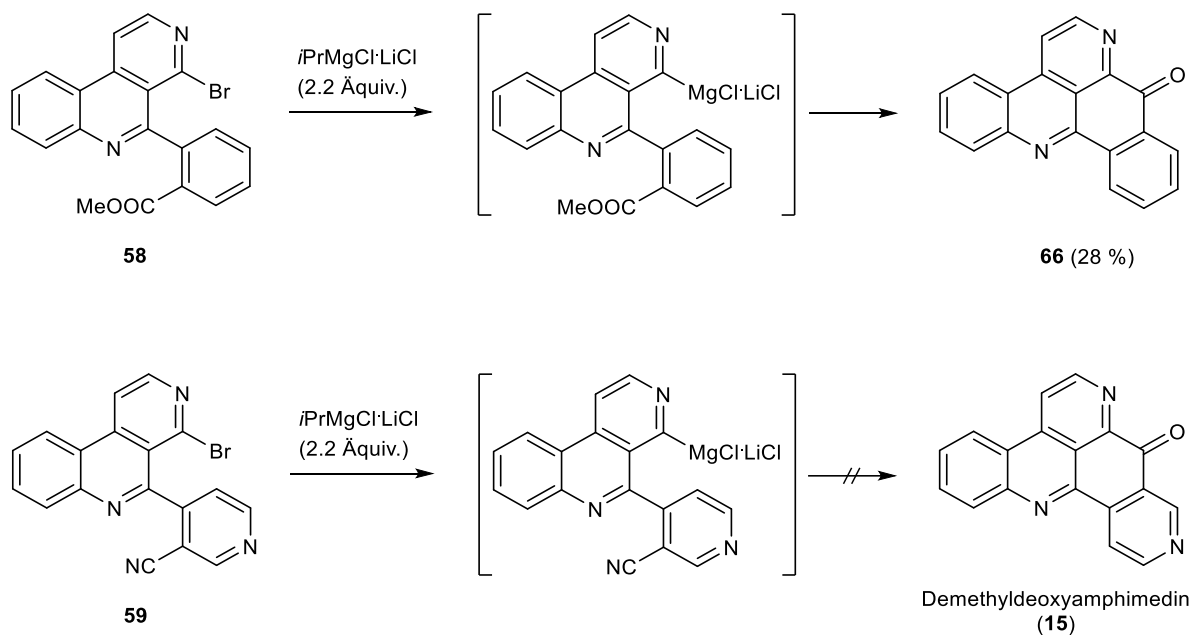


Abb. 133: Ringschluss des Biarlys **58** zum Pyridoacridin-Analogon **66** über Brom/Magnesium-Austausch und intramolekulares Abfangen der Ester-Gruppe, sowie analoger Versuch zur Darstellung von Demethyldeoxyamphimedine (**15**) ausgehend vom Nitril **59**.

Im weiteren Verlauf dieser Dissertation wurde ein divergenter und allgemeiner Syntheseweg zur Darstellung von Benzyl- und Benzoylisochinolin-Alkaloiden angestrebt. Die Syntheseroute basierte auf Arbeiten aus der Gruppe um Knochel, in denen über die direkte und regioselektive Metallierung von Isochinolin (**42**)⁷¹ und 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**)⁷³ mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) an C-1 berichtet wurde. Das Potenzial dieser Metallierungsreaktion war zuvor nicht erforscht worden.

Die alkoxy-substituierten Isochinoline **43**, **46** und **76** ließen sich mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) glatt an 1-Position magnesieren und anschließend mit diversen aromatischen Aldehyden zu den Carbinolen **72-75**, **77** und **79**, darunter die racemische Form des Alkaloids Papaverinol (**73**), umsetzen (Abb. 134).

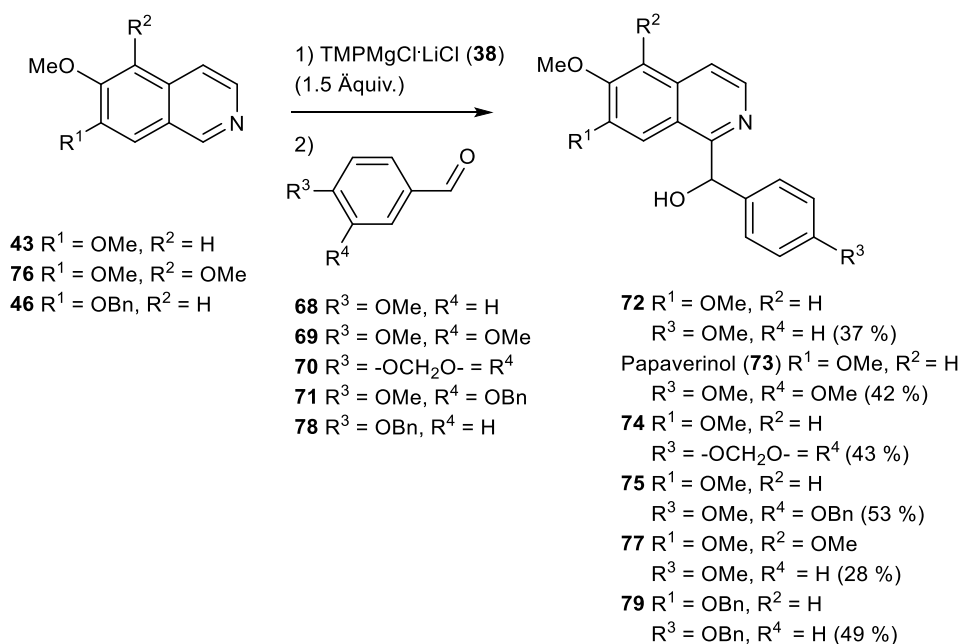


Abb. 134: Synthese der Carbinole **72-75**, **77** und **79** als wichtige Intermediate zur Darstellung weiterer Benzylisochinolin-Alkaloide.

Die so dargestellten sekundären Alkohole **72-75**, **77** und **79** stellen wichtige Intermediate für divergente Synthesen weiterer Benzyl- und Benzoylisochinoline dar. So führte die Oxidation mit MnO_2 der Carbinole **73** und **77** zu den Alkaloiden Papaveraldin (**82**) und Thalimicrinon (**83**), O-Methylierung der Alkohole **73**, **74** und **79** führte u.a. zu den racemischen Alkaloiden Setigerin (**84**) und Setigeridin (**85**). Hydrogenolyse der Carbinole **73** und **75** unter Wasserstoffatmosphäre über Pd/C unter Zusatz von Schwefelsäure führte zur Bildung der Benzylisochinolin Alkaloide Papaverin (**8**) und Palaudin (**89**) (Abb. 135).

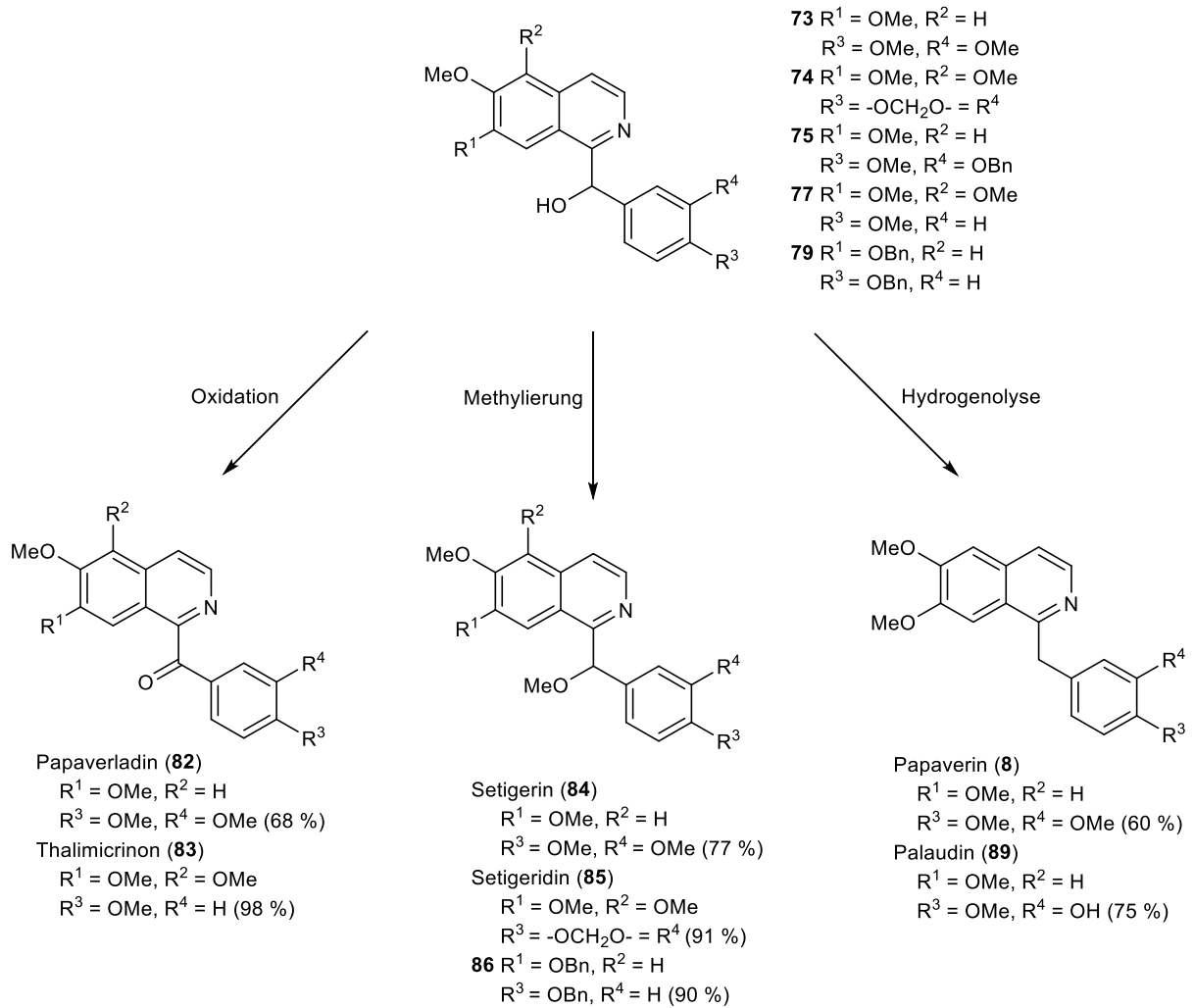


Abb. 135: Divergente Synthesen von Benzyl- und Benzoylisochinolin-Alkaloiden ausgehend von den zentralen Carbinolen **73-75**, **77** und **79**.

Debenzylierung der Intermediate **79** und **86** unter Wasserstoffatmosphäre über Pd/C vollendete die erste Totalsynthese der racemischen Formen der Alkaloide Annocherin A (**88**) und B (**87**) (Abb. 136).

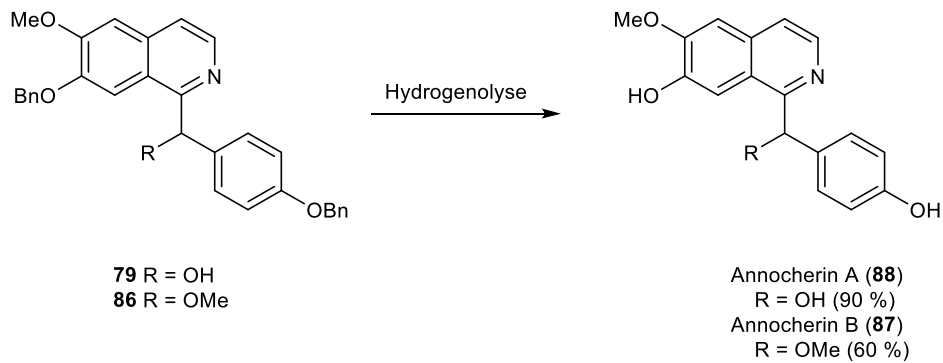


Abb. 136: Synthese der Alkaloide Annocherin A (**88**) und B (**87**).

Somit gelang über die beschriebene Syntheseroute die Darstellung von elf Benzylisochinolin-Alkaloiden ausgehend von alkoxy-substituierten Isochinolinen in nur zwei Schritten (bzw. drei Schritten für **87**).

Ein weiteres Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung eines neuen Zugangs zu Oxoaporphin-Alkaloiden. Hierzu wurde 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**) wiederum nach der bereits etablierten Methode an C-1 mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) metalliert, jetzt aber mit den *ortho*-Brombenzaldehyden **90** und **92** zu den Carbinolen **91** und **93** umgesetzt. Eine anschließende photochemische Cyclisierung, basierend auf der Publikation von Chuang³⁶, führte erst nach Zugabe von NaBH_4 zu den gewünschten Alkaloiden Lysicamin (**94**) und Oxoglaucin (**95**) (Abb. 137). **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Der Zusatz von NaBH_4 verhindert vermutlich die Oxidation der Edukte **91** bzw. **93** während der Cyclisierungsreaktion. Die Oxidation zu den cyclischen Ketonen erfolgt offensichtlich erst während der Aufreinigung durch Luftsauerstoff. Die angestrebten Oxoaporphin-Alkaloide sind nach dieser neuen Methode ausgehend von Isochinolin **43** in nur zwei Schritten zugänglich. Keine der bisher beschriebenen Totalsynthesen ist annähernd so elegant.

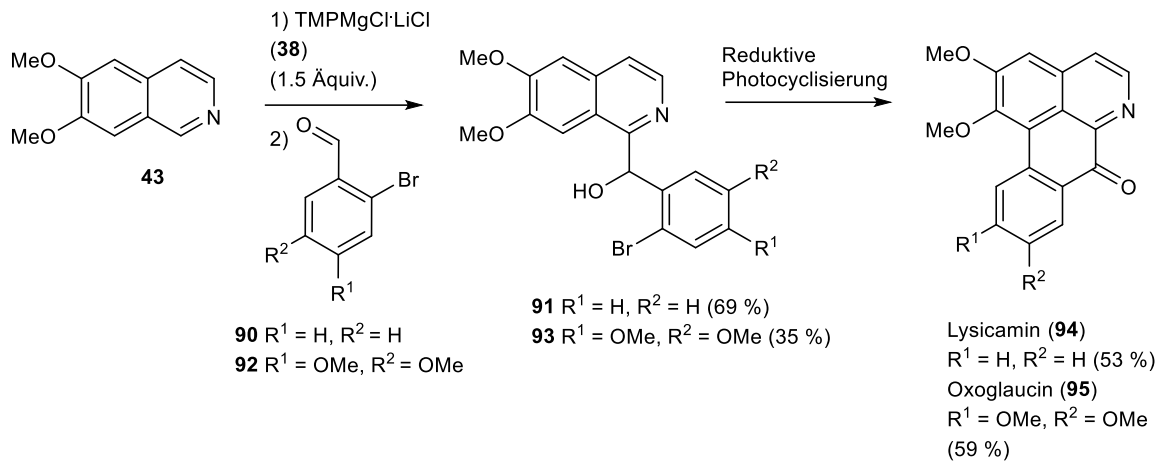


Abb. 137: Synthese der Oxoaporphin-Alkaloide Lysicamin (**94**) und Oxoglaucin (**95**).

In einem weiteren Teilprojekt wurde, erneut auf Basis der direkten Ringmetallierung von Isochinolinen, die Darstellung von Aaptamin-Alkaloiden, insbesondere Aaptamin (**28**) und Demethyl(oxy)aaptamin (**30**) angestrebt. Dazu sollten, basierend auf einem Bericht von Severin⁸⁵ zur Umsetzung des Nitroenamins **44** mit metallorganischen Verbindungen, die Isochinoline **43** und **46** an C-1 mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) metalliert und dann mit **44** zu den entsprechenden Nitrovinylisochinolinen **45** und **99** umgesetzt werden. Diese sollten dann nach einer Methode von Bassoli *et al.*⁵⁴ reaktiv zu den entsprechenden Alkaloiden **28** bzw. **30** cyclisiert werden. Allerdings konnte auf diesem Weg nur die Verbindung **45**, und auch diese nur in einer sehr geringen Ausbeute von < 4 % dargestellt werden. **99** konnte dagegen nicht sauber isoliert werden (Abb. 138).

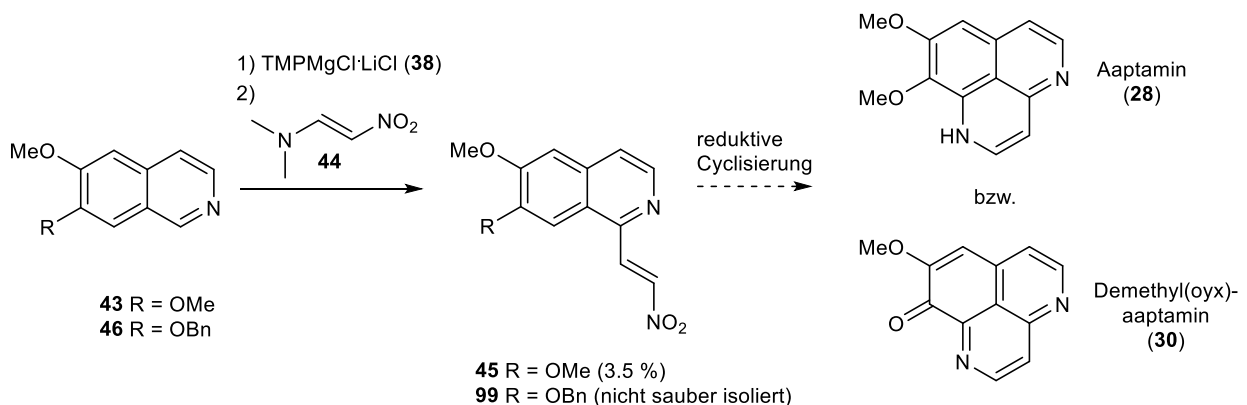


Abb. 138: Synthese des Nitrovinylisochinolins **45** und Versuch zur Synthese von **99**.

Da die Darstellung der angestrebten Aaptamin-Alkaloide auf diesem Weg nicht gelang, wurde versucht, über einen anderen Zugang zu Demethyl(oxy)aaptamin (**30**) zu gelangen. Zunächst

wurde dazu **46** mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) an 1-Position metalliert und unter Zusatz katalytischer Mengen $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ mit Iodmethan in 34%iger Ausbeute zu Verbindung **101** umgesetzt. Hydrogenolytische O-Debenzylierung führte zum Hydroxyisochinolin **109**, welches selbst ein Alkaloid aus der Rinde von *Hernandia nymphaeifolia* darstellt (Abb. 139). **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**¹¹⁹ Das phenolische Isochinolin **106** ließ sich mittels Fremys Salz (= $\text{K}_2[\text{NO}[\text{SO}_3)_2]$) in fast quantitativer Ausbeute zum *ortho*-Chinon **109** oxidieren. Der finale Ringschluss über Kondensation mit Dimethylformamiddiethylacetal (DMF-DEA) (bzw. DMF-DMA oder Bredericks Reagenz) und Umsetzung mit NH_4Cl im Eintopfverfahren zu Demethyl(oxy)aaptamin (**30**) gelang nicht (Abb. 139). Vermutlich kam es aufgrund des Michael-Systems in Verbindung **109** zu unerwünschten Nebenreaktionen mit bei dieser Reaktion unausweichlich anfallenden Nukleophilen.

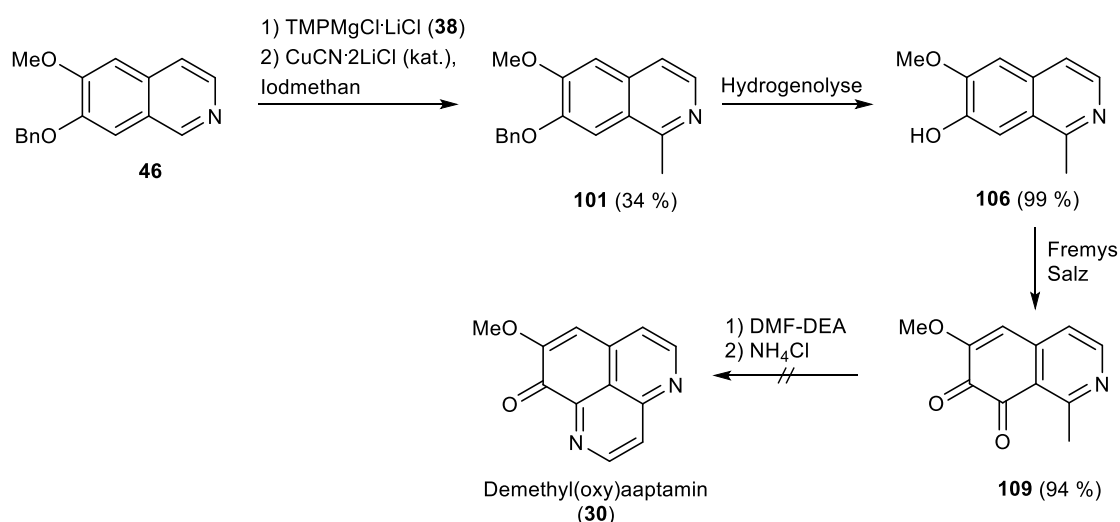


Abb. 139: Versuch zur Totalsynthese von Demethyl(oxy)aaptamin (**30**).

In einem weiteren Abschnitt dieser Arbeit sollte ein neuer Zugang zu Oxoisoaporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden über Palladium-katalysierte „One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“ erarbeitet werden. Inspiriert war dieser Plan durch Beobachtungen von Gay und Hauser⁸⁸, dass *N,N*-Dimethylaminomethan-Gruppen an C-1 von Naphthalinen Metallierungen mit *n*-BuLi bevorzugt in die *peri*-Position (C-8) dirigieren. In analoger Weise sollten aus *N,N*-Dimethylaminomethylisochinolin 1,8-disubstituierte Isochinolin-Bausteine generiert werden. Hierzu wurden zunächst die 8-Bromisochinoline **114** und **117** durch Brom/Magnesium-Austausch mit $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ und anschließende Reaktion mit Eschenmoser Salz in die entsprechenden *N,N*-Dimethylaminomethylisochinoline **115** und **116** überführt (Abb. 140). Als Intermediat zur Darstellung von Oxoaporphinen wurde das Isochinolin **43** durch Metallierung an C-1 mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) und Reaktion mit Eschenmoser Salz in das tertiäre

Amin **121** überführt. Die tertiären Benzylamin-Gruppen sollten später oxidativ in Aldehyde umgewandelt werden.

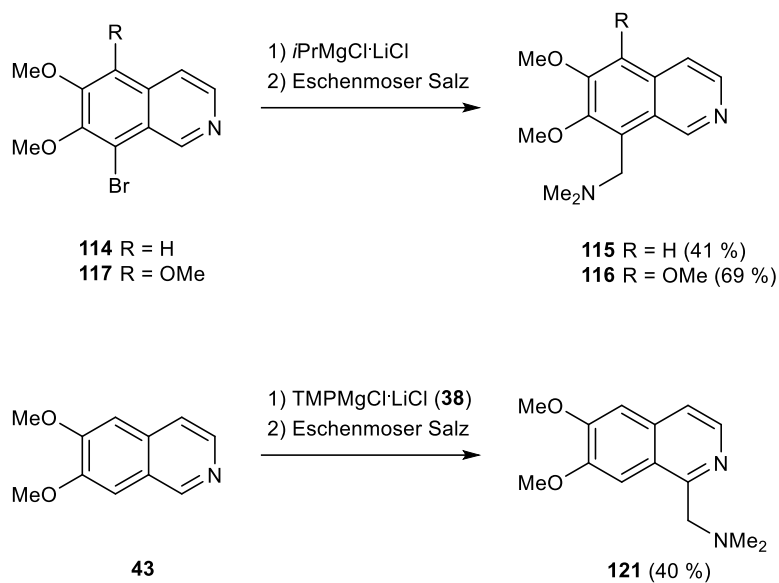


Abb. 140: Darstellung der *N,N*-Dimethylmethanamine **115**, **116** und **121**.

Leider schlugen, anders als bei einigen wenigen publizierten Umsetzungen analoger Naphtylmethylamine⁸⁸, sämtliche Versuche zur *peri*-Metallierung an den *N,N*-Dimethylaminomethylisoquinolinen **116** und **121** fehl (Abb. 141).

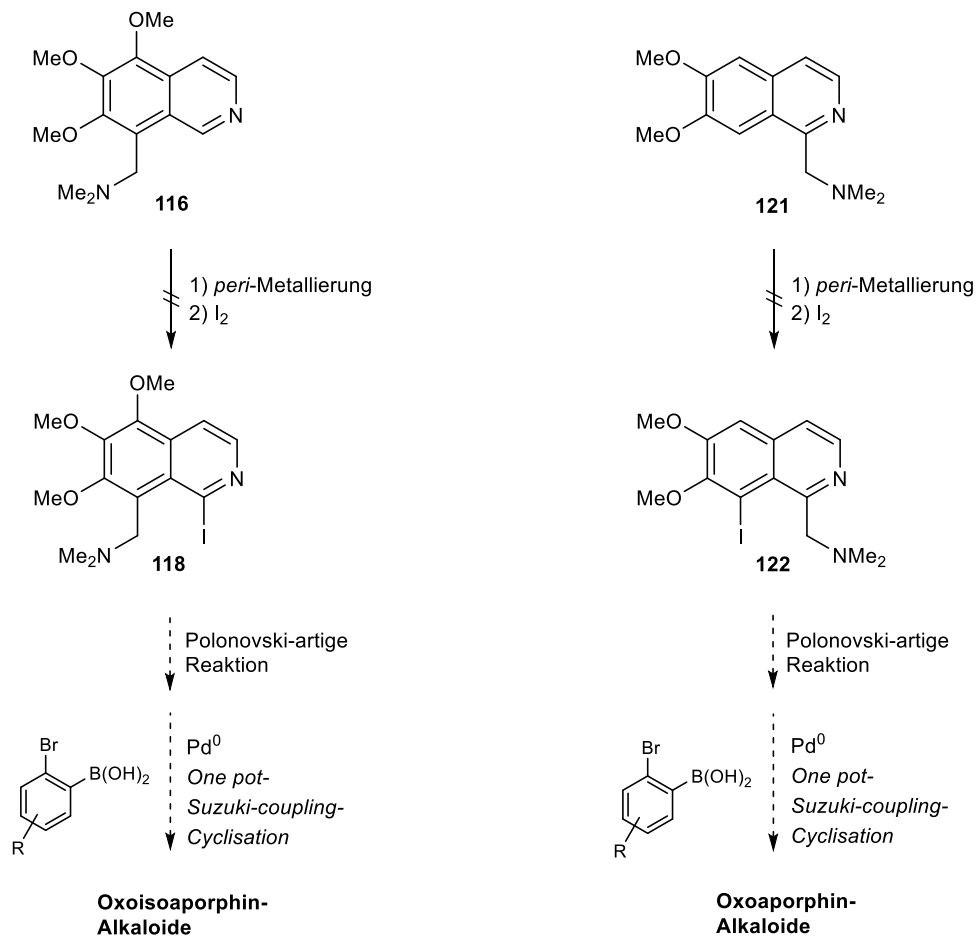


Abb. 141: Versuche zur *peri*-Metallierung als zentraler Syntheseschritt zur Darstellung von Oxoisoaporphin- und Oxoaporphin-Alkaloiden.

Auch Versuche zur direkten Metallierung der 8-Bromisochinoline **117** und **127** mit $TMPMgCl \cdot LiCl$ (**38**) und nachfolgenden Formylierung mit DMF führten nicht zu den angestrebten 1,8-difunktionalisierten Isochinolinen **128** bzw. **129**. Dagegen konnte Verbindung **130** über direkte Metallierung des 8-Brom-6,7-dimethoxyisochinolins (**114**) mit **38** und nachfolgende Reaktion mit DMF in niedriger Ausbeute (12 %) dargestellt werden (Abb. 142).

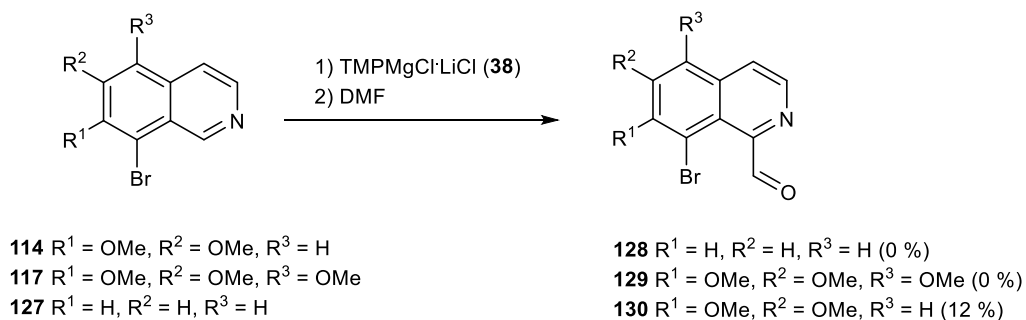


Abb. 142: Synthese bzw. Versuche zur Synthese der Verbindungen **128-130**.

Da weitere Versuche zur *peri*-Metallierung an alkoxy-substituierten Isochinolinen sowie zur direkten Metallierung von C-8 substituierten Isochinolinen mit $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) erfolglos blieben, wurde nach einem alternativen Syntheseweg zur Darstellung 1,8-disubstituierter Isochinoline gesucht. Allerdings führten auch Versuche zur Reduktion des Carbonitrils **132** mit DIBAL nicht zu dem angestrebten Carbaldehyd **129**. Es wurden daher auf Stufe des Nitrils **132** Versuche zur „One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation“ unternommen. Es stellte sich jedoch mit Hilfe von Kontrollexperimenten mit Phenylboronsäure (**140**) heraus, dass die sterische Hinderung bei der Suzuki-Kupplung vom 1,8-difunktionalisierten Isochinolin **132** mit *ortho*-Iodphenylboronsäure (**136**) aufgrund des räumlich anspruchsvollen Iodsubstituenten zu groß ist, um auf dem gewünschten Weg zum Zielprodukt zu reagieren. Auch der Versuch zur Cyclisierung des Biaryls **141** über Palladium-katalysierte direkte CH-Aktivierung in Anlehnung an die Fluorenon-synthese nach Wan *et al.*¹⁴² führte nicht zum Oxoaporphin-Analogon **137** (Abb. 143).

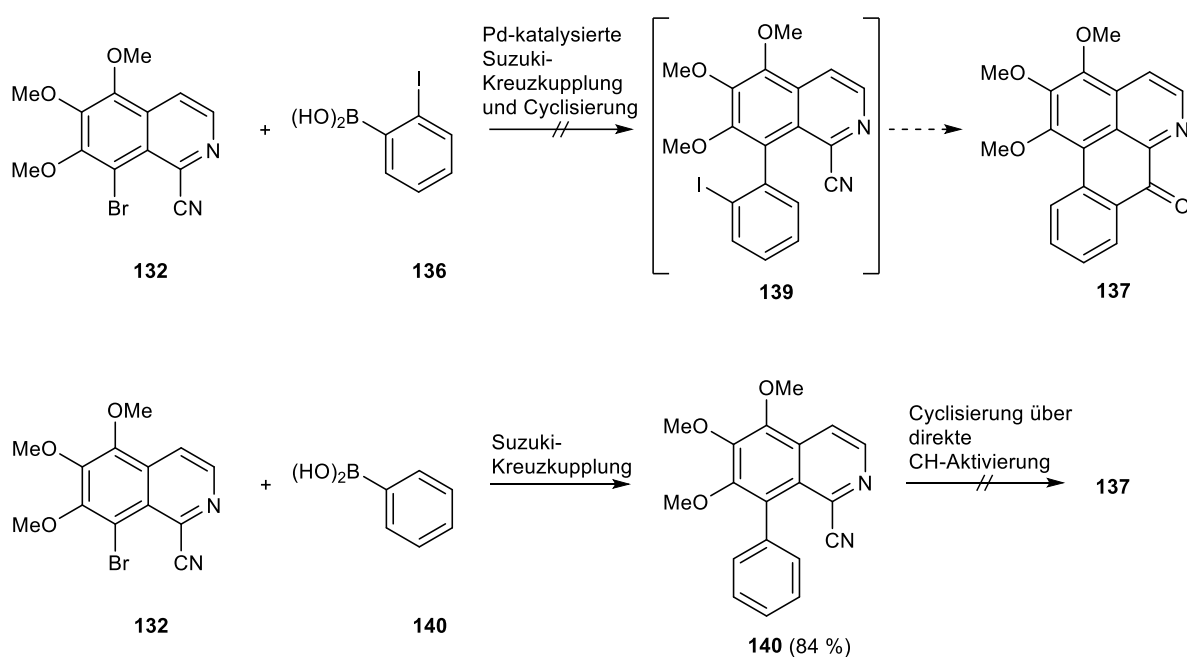


Abb. 143: Versuche zur Darstellung von Oxoaporphin-Alkaloiden über "One pot – Suzuki-coupling – Cyclisation".

Ein allgemeiner synthetischer Zugang zur Darstellung von Oxoaporphin- und Oxoisoaporphin-Alkaloiden im Eintopfverfahren über eine Palladium-katalysierte „Tandem – Suzuki-coupling – Cyclisation“ sowie die Darstellung der dafür benötigten 1,8-difunktionalisierten Isochinoline konnte in dieser Arbeit somit nicht realisiert werden.

Da die Darstellung der Oxoisoaporphin-Alkaloide über die oben beschriebenen, sehr ambitionierten Synthesewege nicht gelungen war, wurde im nächsten Ansatz eine weniger spektakuläre, aber trotzdem innovative Syntheseroute gewählt. Als initialer Syntheseschritt wurde abermals die direkte Metallierung an C-1 der alkoxy-substituierten Isochinoline **43**, **76** und **152** mittels $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**) gewählt. Eine Transmetallierung der intermediären Organomagnesium-Verbindungen mit ZnCl_2 und anschließende Palladium-katalysierte Negishi-Kreuzkupplung mit 2-Brom-5-methoxy-benzoesäuremethylester (**145**) führte nicht zu den angestrebten 2-(Isochinolin-1-yl)benzoaten **142**, **151** und **157**. Dagegen konnten die metallierten Isochinoline mit elementarem Iod in guten Ausbeuten zu den 1-Iodisochinolinen **153-155** umgesetzt werden. Zur Einführung des Rings D der Oxoisoaporphin-Alkaloide wurden diese 1-Iodisochinoline mit dem Boronsäurepinacolester **156** in einer Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion in die 1-Arylisochinoline **142**, **151** und **157** überführt. Wässrig-saure Hydrolyse der Ester **142**, **151** und **157** gefolgt von intramolekularer Acylierung mit dem für derartige Synthesen bisher nicht verwendeten Eatons Reagenz führte (unter Demethylierung der 6-Methoxy-Gruppe) zu den Oxoisoaporphin-Alkaloiden 6-O-Demethylmenisporphin (**158**), Dauriporphinolin (**159**) und Bianfugecin (**162**) (Abb. 144).

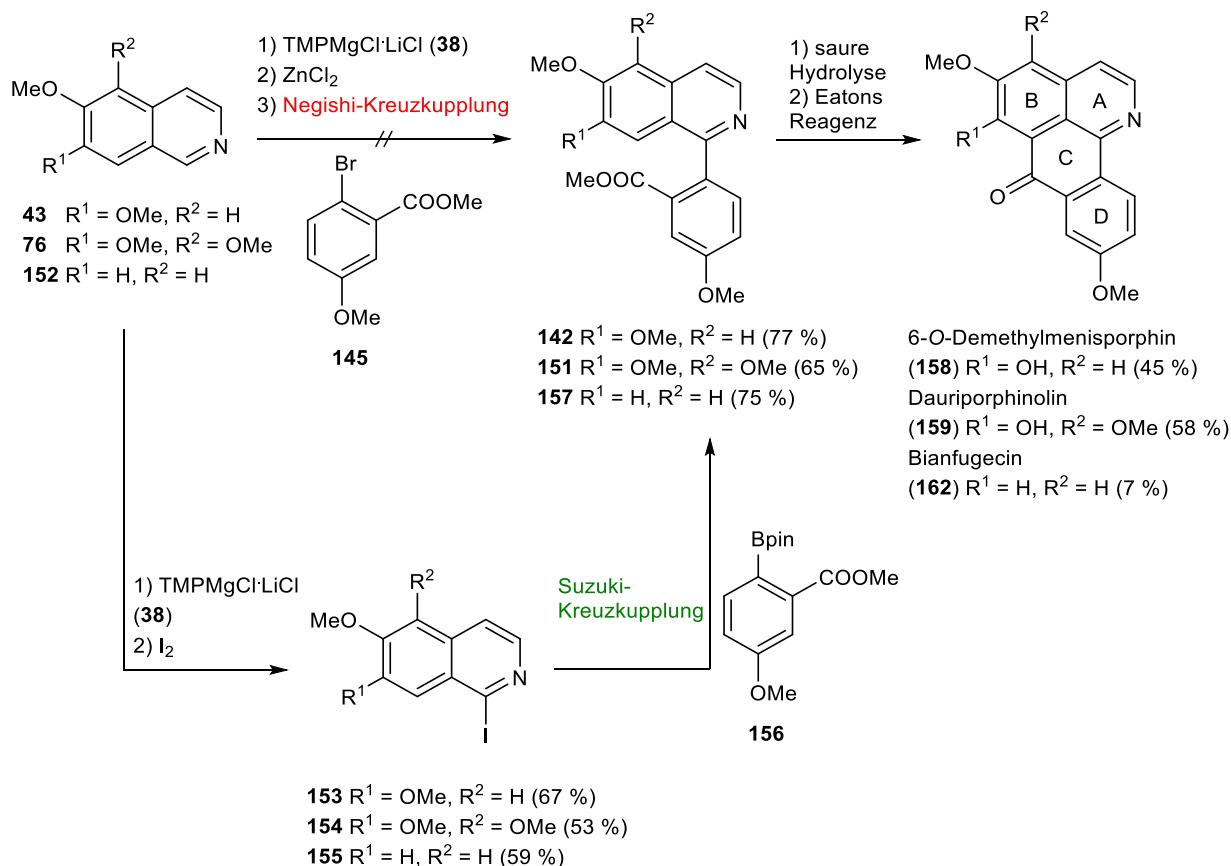


Abb. 144: Synthese der Oxoisoaporphin-Alkaloide **158**, **159** und **162**.

Eine abschließende O-Methylierung der phenolischen Alkaloide **158** und **159** mit Methyljodid führte nach bekanntem Muster zu den Oxoisoporphinen Menisporphin (**112**) und Dauriporphin (**113**) sowie zu deren entsprechenden Regioisomeren **160** und **161** (Abb. 145).

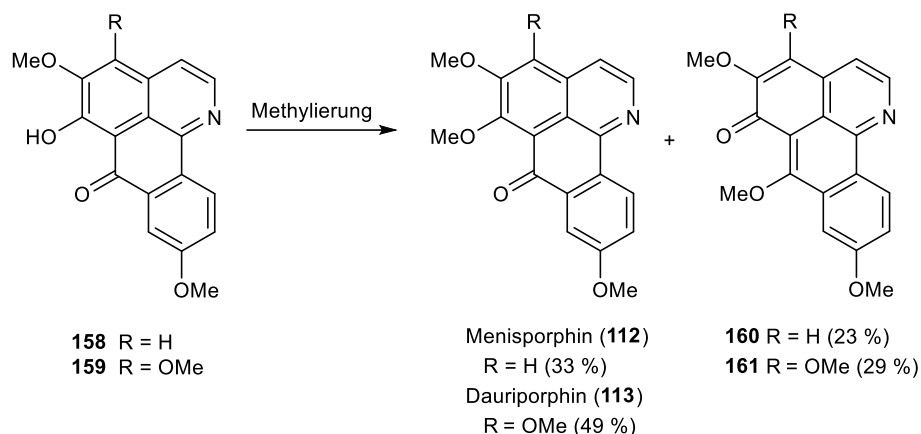


Abb. 145: Synthese der Oxoisoporphine **112** und **113** sowie der entsprechenden Isomere **160** und **161**.

Um Bianfugecin (**162**) in einer höheren Ausbeute darstellen zu können, wurde versucht eine andere Cyclisierungsmethode zu entwickeln. Dazu wurde der Ester **157** über Weinreb-Amidierung in das entsprechende Diethylamid **163** überführt. Dieses sollte anschließend mittels LDA in einer „directed remote metalation“ (DreM) nach Snieckus⁶⁹ an C-8 metalliert werden. Ein spontanes intramolekulares Abfangen der metallorganischen Spezies durch die Amid-Gruppe sollte zum Oxoisoporphin-Alkaloid **162** führen. „D₂O-Quenching“-Experimente zeigten aber, dass trotz Einsatzes eines Überschusses des Metallierungsreagenzes LDA die Metallierung ausschließlich an einer unproduktiven Position, nämlich *ortho* zur Amid-Gruppe erfolgt, weshalb auch keine Cyclisierung zum angestrebten Tetracyclus **162** erfolgen konnte (Abb. 146). Weitere Kontrollexperimente mit einem Naphthalin-Analogen von **163** zeigten eindeutig, dass sich Isochinoline und Naphthaline bei derartigen „directed remote metalations“ (DreM) sehr unterschiedlich verhalten und die anvisierte Oxoisoporphin-Synthese auf diesem Wege nicht zu bewerkstelligen ist.

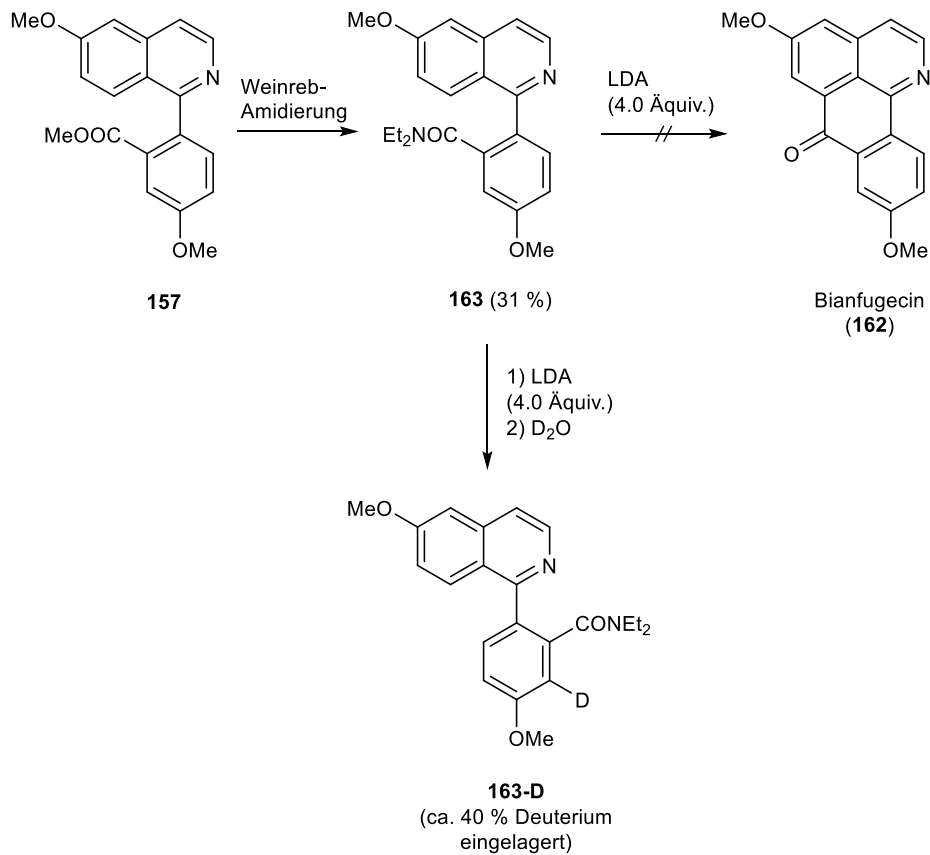


Abb. 146: Versuch zur Darstellung von Bianfugecin (162) über DreM.

Im letzten Abschnitt dieser Dissertation wurde in Kooperation mit Dr. Oliver Thorn-Seshold von der LMU München eine neue Leitstruktur zur Inhibition der Tubulin-Polymerisation in Säugerzellen entwickelt. Diese sollten das Pharmakophor des Naturstoffs Combretastatin A4 (CA4, **170**) bzw. seines „photoswitchable“ Azobenzol-Analogons PST-1 (**171**)¹⁷⁰ nachbilden und somit an die Colchicin-Bindungsstelle des Tubulins binden. Klassische Strukturelemente solcher Tubulin-Inhibitoren sind ein Trimethoxyphenyl-Ring und nahe dazu eine phenolische Gruppe.

Hierzu wurde das oben beschriebene 1-Iod-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**154**) mit den Pinacolboronsäureestern **172** und **175** über Suzuki-Kreuzkupplungen zu den entsprechenden 1-Arylisochinolinen **173** und **174** umgesetzt. **174** wurde zusätzlich in das wasserlösliche Phosphat **176** überführt (Abb. 147).

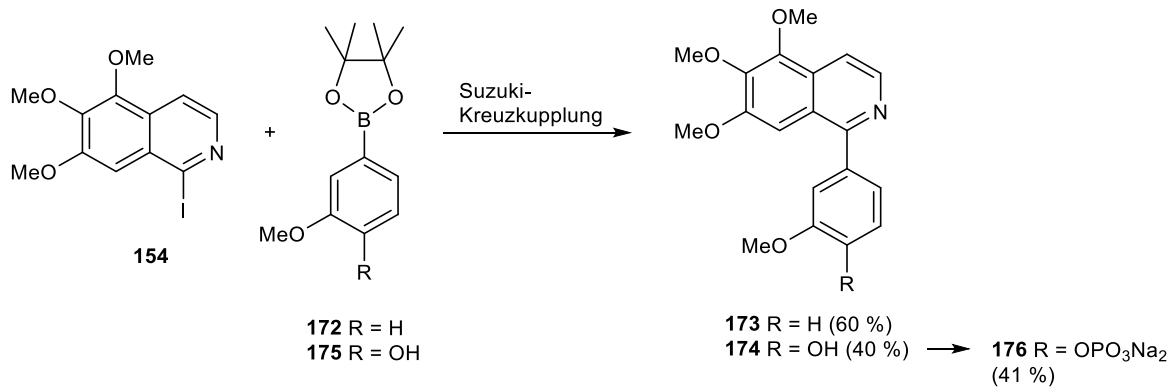


Abb. 147: Synthese der 1-Arylisoquinoline **173**, **174** und **176**.

Jedoch zeigte sich bei den von der Gruppe von Dr. Thorn-Seshold durchgeführten MTT-Tests an der HeLa-Zelllinie, dass die Substanzen **173** und **174** keine ($\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$) bzw. im Fall von **176** unspezifische Zytotoxizität aufweisen. Daher wurde Verbindung **177** mit „invertierten“ Pharmakophoren entworfen. Diese ließ sich ausgehend vom Isochinolin **179** über Metallierung an C-1, Iodierung und Suzuki-Kreuzkupplung mit der Boronsäure **183** sowie abschließender hydrogenolytischer O-Debenzylierung darstellen (Abb. 148). Verbindung **177** zeigte an der HeLa-Zelllinie mit einem IC_{50} -Wert von $0.23 \mu\text{M}$ starke zytotoxische Aktivität. In unserem Arbeitskreis wurde an HL-60 Zellen sogar ein IC_{50} -Wert von $0.10 \mu\text{M}$ ermittelt. Ein Immunofluoreszenz-Assay zeigte konzentrationsabhängige Brüche der Mikrotubuli und bestätigte Tubulin als Target der Verbindung **177**.

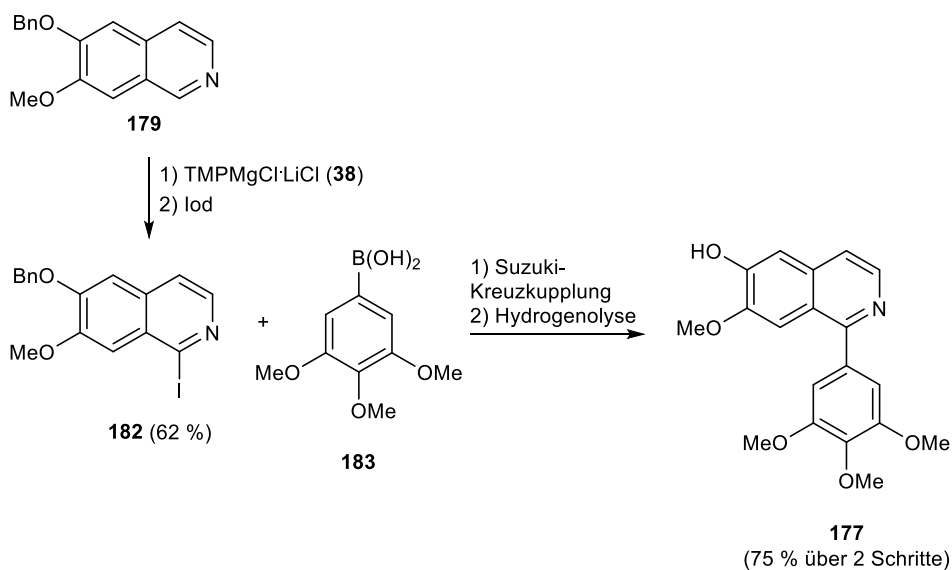


Abb. 148: Synthese des 1-Arylisochinolins **177**.

Bei den Testungen der hier beschriebenen Syntheseprodukte auf antimikrobielle bzw. zytotoxische Aktivität wurden zudem folgende interessante Ergebnisse erzielt:

Die Oxoaporphin-Alkaloide Lysicamin (**94**) und Oxoglaucin (**95**) zeigten gegen die Hefe *Yarrowia lipolytica* und gegen den Dermatophyten *Hyphopichia burtonii* mäßige bis starke Aktivität. Die Aktivität des Lysicamins (**94**) war dabei vergleichbar mit der des als Referenzsubstanz eingesetzten Antimykotikums Clotrimazol (**186**). Alle weiteren im Agar-Difusionstest getesteten Substanzen zeigten keine oder nur mäßige antimikrobielle Aktivität gegenüber den verwendeten Testkeimen.

Im MTT-Test an der HL-60 Zelllinie auf zytotoxische Eigenschaften zeigten die meisten Syntheseprodukte keine oder nur mäßige Aktivität. Allerdings wurden bei Carbinol **79** ($IC_{50} = 1.2 \mu\text{M}$) und Aldehyd **130** ($IC_{50} = 1.3 \mu\text{M}$) signifikante zytotoxische Eigenschaften beobachtet. Für das Oxisoaporphin-Alkaloid Dauriporphin (**113**) sowie für sein Isomer **161** und Verbindung **160** wurden IC_{50} -Werte zwischen 3 und 6 μM ermittelt. Die 6-Hydroxy-Oxisoaporphine 6-O-Demethylmenisporphin (**158**) und Dauriporphinolin (**159**) zeigten mit IC_{50} -Werten von 0.066 μM bzw. 0.23 μM die größte zytotoxische Aktivität (Abb. 149).

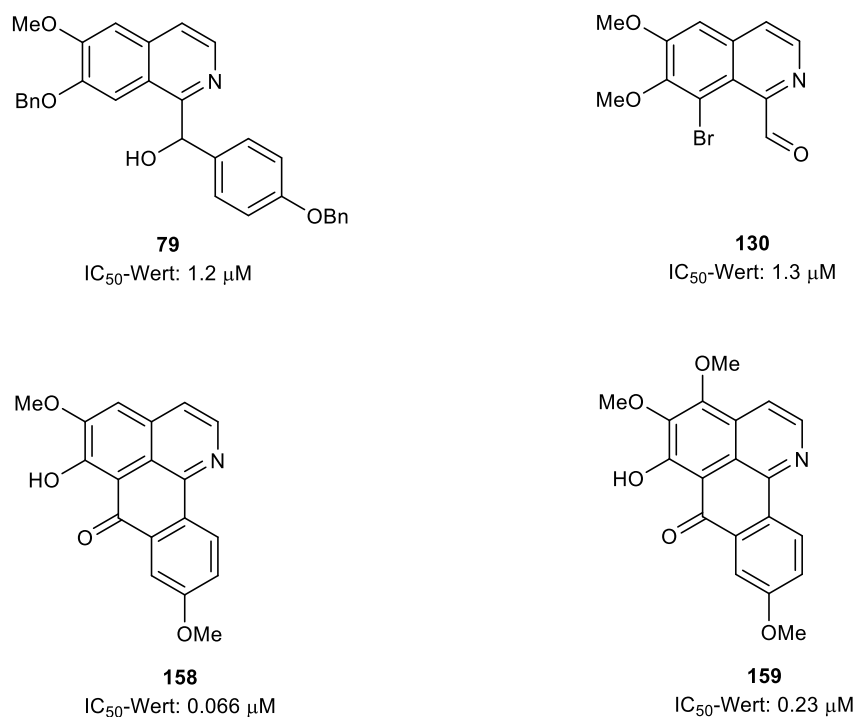


Abb. 149: Übersicht über die im MTT-Test aktivsten Verbindungen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Geräte und Parameter

Ausbeuten

Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die durch Filtration und Waschen oder säulenchromatographisch aufgereinigten Substanzen.

Dünnschichtchromatographie

Es wurden DC Fertigfolien POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm; Format 40 × 80 mm) der Fa. Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) und DC Fertigfolien ALUGRAM® RP-18W/UV₂₅₄ (Schichtdicke 0.15 mm; Format 5 × 10 cm) der Fa. Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254 und 366 nm, sowie durch Eintauchen in geeignete Reagenzien.

Flash-Säulen-Chromatographie

Zur säulenchromatographischen Aufreinigung der synthetisierten Verbindungen wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.040 – 0.063 mm, der Fa. Merck (Darmstadt, Deutschland) verwendet. Die jeweils eingesetzten Fließmittelzusammensetzungen finden sich bei der Beschreibung der einzelnen Verbindungen. Bei den angegebenen Mischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile.

IR-Spektren

Alle Verbindungen wurden als KBr-Presslinge oder als Film zwischen NaCl-Kristallen an einem Perkin Elmer FT-IR Paragon 1000 Spektrometer (Fa. PerkinElmer, Waltham, USA) vermessen.

Massenspektren

Die hochauflösenden Massenspektren (HRMS) wurden durch Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie an einem Jeol JMS-GCmate II (Fa. Jeol, Peabody, USA) oder Thermo Finnigan MAT 95 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) oder mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) an einem Thermo Finnigan LTQ FT (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) bestimmt.

NMR-Spektren

Die NMR-Spektren wurden mit einem Jeol J NMR GX 400 (400 MHz) (Fa. Jeol, Peabody, USA), Jeol J NMR GX 500 (500 MHz) (Fa. Jeol, Peabody, USA), Avance III HD 400 MHz Bruker Biospin (Fa. Bruker, Billerica, USA) und Avance III HD 500 MHz Bruker Biospin (Fa. Bruker, Billerica, USA) aufgenommen. Die in parts per million [ppm] angegebenen chemischen Verschiebungen δ beziehen sich auf den Peak des jeweils verwendeten Lösungsmittels als internen Standard. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz [Hz] angegeben.

HPLC-Reinheit

Die HPLC-Reinheiten der einzelnen Verbindungen wurden mithilfe einer HP Agilent 1100 HPLC mit Dioden Array Detektor (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) bestimmt. Methoden zur Bestimmung der HPLC-Reinheiten:

Methode 1

Säule: Agilent Poroshell 120[®], EC-C18 2.7 μ m (3.0 \times 100 mm)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: MeCN – Wasser (50 : 50) mit 0.1 % THF

Methode 2

Säule: Agilent Poroshell 120[®], EC-C18 2.7 μ m (3.0 \times 100 mm)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: MeCN – Wasser (60 : 40) mit 0.1 % THF

Methode 3

Säule: Agilent Poroshell 120[®], EC-C18 2.7 μ m (3.0 \times 100 mm)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: MeCN – Wasser (70 : 30) mit 0.1 % THF

Methode 4

Säule: Agilent Poroshell 120[®], EC-C18 2.7 μ m (3.0 \times 100 mm)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: MeCN – Wasser (80 : 20) mit 0.1 % THF

Methode 5

Säule: Agilent Poroshell 120[®], EC-C18 2.7 μ m (3.0 \times 100 mm)

Flussrate: 0.5 mL/min

Eluent: MeCN – Wasser (75 : 25) mit 0.1 % THF

Methode 6

Säule: Luna[®] 5 μ m CN 100 Å, LC Column 250 \times 4.6 mm, Ea

Flussrate: 1.2 mL/min

Eluent: MeCN – Wasser (80 : 20) mit 0.1 % THF

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden an einer Büchi Schmelzpunktapparatur B-540 (Fa. Büchi, Flawill, Schweiz) bestimmt und sind unkorrigiert in Grad Celsius [°C] angegeben.

Software

Als Software wurden Microsoft Office 2013 (Microsoft, Redmond, USA), MestReNova 10.0.2 (Mestrelab, Santiago de Compostela, Spanien) und ChemBioDraw Professional 16.0 (CambridgeSoft, Cambridge, UK) verwendet.

Trocknung von Lösungsmitteln

THF wurde frisch über Natrium-Benzophenon-Ketyl unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Toluol wurde mindestens 24 Stunden über CaCl_2 stehen gelassen und anschließend unter N_2 -Atmosphäre über Molekularsieb 4 Å gelagert. Dichlormethan wurde mindestens 24 Stunden über CaCl_2 stehen gelassen. Triethylamin wurde über KOH zum Rückfluss erhitzt, dann abdekantiert und unter N_2 -Atmosphäre über Molekularsieb 4 Å gelagert.

6.2 Allgemeine Synthesevorschriften

Synthesevorschrift A (Regioselektive Metallierung von Alkoxyisochinolinen)

Das entsprechende Isochinolin **43**, **46**, **76**, **152** bzw. **179** wurde in der angegebenen Menge wasserfreiem THF (3 – 5 mL pro mmol) gelöst in einem trockenen und stickstoffgefluteten 25 oder 50 mL-Schlenkkolben vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde unter ständigem Rühren $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (**38**; 1.50 Äquivalente, 1.0 M in THF/Toluol) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe der TMP-Base wurde die Reaktionsmischung weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz, wie unter der Beschreibung der einzelnen Substanzen beschrieben, weiter bearbeitet.

Synthesevorschrift B (Oxidation sekundärer Alkohole)

Der entsprechende sekundäre Alkohol **73** (0.129 g, 0.330 mmol) bzw. **77** (0.060 g, 0.170 mmol) wurde in Dichlormethan (3 mL) vorgelegt und mit MnO_2 (10 Äquivalente) versetzt. Die erhaltene Suspension wurde sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz durch eine Kieselgurschicht filtriert und das Produkt mit Dichlormethan (20 mL) aus dem Kieselgur extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift C (O-Methylierung sekundärer Alkohole)

Eine Suspension von NaH (60 % in Mineralöl; 1.5 Äquivalente) in der angegebenen Menge wasserfreiem DMF wurde mit einer Lösung des entsprechenden sekundären Alkohols **73**, **74** bzw. **79** (1.0 Äquivalente) in der angegebenen Menge wasserfreiem DMF versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 30 Minuten unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Iodmethan (3.0 Äquivalente) wurde der Ansatz weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser (15 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift D (Hydrogenolyse von Benzylethern)

Eine Lösung von **79** bzw. **86** in der angegebenen Menge Methanol wurde mit 10 %-Pd/C (0.100 g) versetzt. Der Ansatz wurde 24 Stunden unter H_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde durch Kieselgur filtriert, um den Katalysator abzutrennen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift E (Hydrogenolyse von Diarylmethanolen)

Eine Lösung von **73** bzw. **75** in der angegebenen Menge Methanol wurde mit konzentrierter Schwefelsäure (angegebene Menge) und 10 %-Pd/C (angegebene Menge) versetzt. Der Ansatz wurde sechs Tage unter H₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde durch Kieselgur gefiltert, um den Katalysator abzutrennen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in gesättigter NaHCO₃-Lösung (20 mL) aufgenommen und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift F (Photocyclisierung zu Oxoaporphine Alkaloiden)

Eine Lösung des entsprechenden sekundären Alkohols **91** (0.124 g, 0.330 mmol) in Methanol (132 mL) bzw. **93** (0.130 g, 0.300 mmol) in Methanol (120 mL) wurde mit NaBH₄ (0.019 g, 0.500 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde unter ständigem Rühren in einem Photoreaktor mit einer Mitteldruck-Quecksilberdampflampe (125 W) bei Raumtemperatur für die unter der Beschreibung der Substanzen angegebene Zeit bestrahlt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (200 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser (3 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol = 97 : 3) aufgereinigt.

Synthesevorschrift G (Suzuki-Kreuzkupplung)

Eine Lösung des entsprechenden 1-Iodisochinolins **153**, **154** bzw. **155** (1.0 Äquivalente) in der angegebenen Menge THF wurde mit 5-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoesäuremethylester (**156**; nach Literatur¹⁴⁴ synthetisiert) (1.2 Äquivalente) versetzt. Nach der Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) und K₂CO₃-Lösung (1.0 M in Wasser; 6.0 Äquivalente) wurde der Ansatz 24 Stunden unter N₂-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz in Wasser (50 mL) gegossen und mit Ethylacetat (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC aufgereinigt.

Synthesevorschrift H (Esterhydrolyse und anschließender Ringschluss mit Eatons Reagenz zu Oxoisoaporphinen)

Der entsprechende Methylester **142**, **151** bzw. **157** wurde in der angegebenen Menge konzentrierter Salzsäure gelöst und unter ständigem Rühren 2.5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz in Wasser (angegebenes Volumen) gegossen und mit einer 10%igen KOH-Lösung auf pH 7 neutralisiert. Anschließend wurde mit *n*-Butanol (angegebenes Volumen) extrahiert und die vereinigten organischen

Phasen im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde tropfenweise mit der angegebenen Menge Eatons Reagenz (Phosphorpentoxid, 7.7 % in Methansulfonsäure) versetzt und zwei Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz vorsichtig mit 10%iger Ammoniak-Lösung (angegebenes Volumen) unter Rühren versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (angegebenes Volumen) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol = 97 : 3) aufgereinigt.

Synthesevorschrift I (O-Methylierung phenolischer Alkaloide nach Kunitomo *et al.*^{129,130})

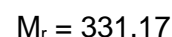
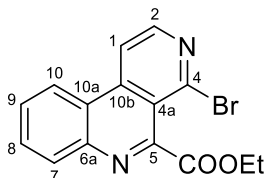
Das entsprechende phenolische Alkaloid **158** (0.170 g, 0.504 mmol) bzw. **159** (0.200 g, 0.651 mmol) wurde in einer Mischung aus Chloroform (8 mL) und Methanol (6 mL) suspendiert. Nach Zugabe von Ag₂O (7 Äquivalente) und Iodmethan (240 Äquivalente) wurde der Ansatz sechs Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung filtriert und der Rückstand gründlich mit Chloroform nachgespült. Das Filtrat wurde mit Wasser (2 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Aceton = 98 : 2) aufgereinigt.

Synthesevorschrift J (Überführung von Methylestern in Diethylamide)

Diethylamin (2.0 Äquivalente) wurde in einem trockenen und stickstoffgefluteten 25 mL-Schlenkkolben in der angegebenen Menge wasserfreiem Toluol vorgelegt. Bei 0 °C wurde der Ansatz tropfenweise mit Trimethylaluminium (2.0 M in Toluol; 2.0 Äquivalente) unter ständigem Rühren versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Esters **157** bzw. **164** (1.0 Äquivalente) in der angegebenen Menge wasserfreiem Toluol zugetropft. Der Ansatz wurde dann zwei Stunden unter N₂-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung vorsichtig in 1 M Salzsäure (50 mL) gegeben und mit 6 M NaOH-Lösung auf pH 9 alkalisiert. Der Ansatz wurde anschließend mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC aufgereinigt.

6.3 Beschreibung der Substanzen

4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureethylester (53)



TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 0.425 mL, 0.425 mmol) wurde bei -40 °C in einem trockenen und stickstoffgefluteten 25 mL-Schlenkkolben vorgelegt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**51**; 0.100 g, 0.386 mmol) in wasserfreiem THF (3 mL) zugegeben. Die Mischung wurde zwei Stunden bei -40 °C gerührt. Danach wurde Diethylcarbonat (**52**; 0.234 mL, 0.425 mmol) zum Ansatz getropft. Der Ansatz wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (5 mL) zugesetzt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat = 10 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.045 g (37 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 207 °C (Lit.¹⁸² 206 °C)

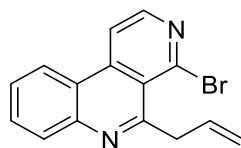
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 2-H), 8.53 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 8.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 1-H), 8.28 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, 10-H), 7.92 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.82 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 4.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166.9 (C=O), 152.2 (C-5), 147.9 (C-2), 143.9 (C-6a), 142.4 (C-4), 141.5 (C-10b), 132.2 (C-8), 130.9 (C-7), 129.4 (C-9), 123.0 (C-10), 122.0 (C-10a), 119.1 (C-4a), 115.6 (C-1), 63.4 (CH₂), 14.0 (CH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2985, 2938, 1740, 1587, 1547, 1462, 1395, 1379, 1320, 1238, 1189, 1117, 1095, 1020, 795, 763, 741, 628

HRMS (EI): m/z (%) = 330.0017 (berechnet für $C_{15}H_{11}BrN_2O_2$: 330.0004)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

5-Allyl-4-brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**55**)C₁₅H₁₁BrN₂M_r = 299.17

TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 0.425 mL, 0.425 mmol) wurde bei -40 °C in einem trockenen und stickstoffgefluteten 25 mL-Schlenkkolben vorgelegt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**51**; 0.100 g, 0.386 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) zugegeben. Die Mischung wurde zwei Stunden bei -40 °C gerührt. Danach wurde Allyliodid (**54**; 0.071 g, 0.425 mmol), direkt gefolgt von CuCN·2LiCl (1.0 M in THF; 0.04 mL, 0.040 mmol) zugegeben. Nachdem der Ansatz zwei Stunden bei -40 °C gerührt wurde, wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (10 mL) zugesetzt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat = 5 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.043 g (37 %), hell oranger Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 65 – 66 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 2-H), 8.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 7-H), 8.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 1-H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 10-H), 7.85 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.69 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 6.38 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.1 Hz, 1H, CH), 5.18 (dq, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H, CHCH₂'), 5.10 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, CHCH₂''), 4.65 (dt, *J* = 6.1, 1.6 Hz, 2H, 5-CH₂)

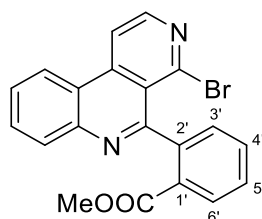
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.5 (C-5), 146.7 (C-2), 144.5 (C-6a), 142.2 (C-10b), 142.2 (C-4), 135.9 (CHCH₂), 131.6 (C-8), 130.0 (C-10), 127.7 (C-9), 122.8 (C-7), 121.9 (C-4a), 121.4 (C-10a), 116.6 (CHCH₂), 115.8 (C-1), 44.3 (5-CH₂)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3062, 2924, 1608, 1584, 1540, 1457, 1387, 1305, 1253, 1198, 1175, 1152, 1117, 1041, 1017, 836, 786, 762, 737, 628

HRMS (EI): *m/z* (%) = 298.0109 (berechnet für C₁₅H₁₁BrN₂: 298.0106)

HPLC-Reinheit: Produkt ist instabil

2-(4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)benzoesäuremethylester (58)

C₂₀H₁₃BrN₂O₂M_r = 393.24

TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 0.849 mL, 0.849 mmol) wurde bei -40 °C in einem trockenen und stickstoffgefluteten 50 mL-Schlenkkolben vorgelegt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**51**; 0.200 g, 0.772 mmol) in wasserfreiem THF (8 mL) zugegeben. Die Mischung wurde zwei Stunden bei -40 °C gerührt. Danach wurde eine ZnCl₂-Lösung (1.0 M in THF; 0.849 mL, 0.849 mmol) zum Ansatz getropft und eine Stunde weiter bei -40 °C gerührt. Anschließend wurde Pd(dba)₂ (0.022 g, 0.039 mmol, 5 mol%) und P(2-furyl)₃ (0.018 g, 0.077 mmol, 10 mol%) gelöst in wasserfreiem THF (4 mL), direkt gefolgt von 2-Iodbenzoesäuremethylester (**56**; 0.162 g, 0.618 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) zum Ansatz gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 72 Stunden bei gleicher Temperatur weiter gerührt. Danach wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (10 mL) zugesetzt und mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat = 5 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.057 g (23 %), roter Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 205 – 206 °C

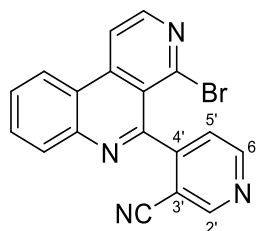
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 2-H), 8.58 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 1-H), 8.18 (ddd, *J* = 7.9, 5.1, 1.0 Hz, 2H, 10-, 6'-H), 7.88 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 7.76 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.69 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.59 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, 5'-H), 7.45 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, 3'-H), 3.57 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166.7 (C=O), 160.2 (C-5), 147.1 (C-2), 144.3 (C-10a), 143.6 (C-2'), 143.3 (C-4a), 141.3 (C-4), 132.7 (C-4'), 131.7 (C-9), 130.7 (C-10), 130.6 (C-3'), 130.4 (C-6'), 130.2 (C-1'), 128.8 (C-5'), 128.1 (C-8), 123.0 (C-7), 121.7 (C-6a), 121.7 (C-10b), 115.8 (C-1), 52.1 (OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm^{-1}) = 1712, 1587, 1541, 1433, 1392, 1322, 1263, 1184, 1132, 1090, 1044, 949, 845, 790, 770, 704, 633

HRMS (EI): m/z (%) = 392.0150 (berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 392.0160)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

4-(4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)nicotinnitril (59)C₁₈H₉BrN₄M_r = 361.20

TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.10 mL, 1.10 mmol) wurde bei -40 °C in einem trockenen und stickstoffgefluteten 50 mL-Schlenkkolben vorgelegt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin (**51**; 0.259 g, 1.00 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) zugegeben. Die Mischung wurde zwei Stunden bei -40 °C gerührt. Danach wurde eine ZnCl₂-Lösung (1.0 M in THF; 1.10 mL, 1.10 mmol) zum Ansatz getropft und eine Stunde weiter bei -40 °C gerührt. Anschließend wurde Pd(dba)₂ (0.029 g, 0.050 mmol, 5 mol%) und P(2-furyl)₃ (0.023 g, 0.100 mmol, 10 mol%) gelöst in wasserfreiem THF (8 mL), direkt gefolgt von 2-Iodnicotinnitril (**57**) (0.184 g, 0.800 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (4 mL) zum Ansatz gegeben. Die Mischung wurde auf 50 °C erwärmt und 16 Stunden bei gleicher Temperatur weiter gerührt. Danach wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (10 mL) zugesetzt und mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat = 2 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.132 g (46 %), brauner Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: Zersetzung > 300 °C

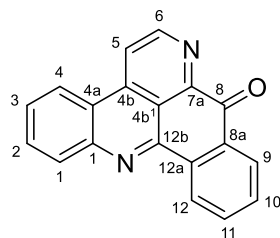
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.05 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, 2'-H), 8.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 6'-H), 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 2-H), 8.66 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 8.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 1-H), 8.26 – 8.23 (m, 1H, 10-H), 7.99 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1H, 9-H), 7.90 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.60 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H, 5'-H)

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 153.9 (CN), 153.5 (C-2'), 153.2 (C-4'), 153.1 (C-6'), 148.5 (C-2), 144.5 (C-10a), 142.5 (C-4a), 142.3 (C-5), 132.8 (C-9), 131.1 (C-10), 130.0 (C-8), 125.0 (C-5'), 123.7 (C-7), 122.3 (C-6a), 120.7 (C-4), 116.4 (C-1), 116.3 (C-10b), 110.7 (C-3')

IR (KBr Pressling): ν (cm^{-1}) = 2232, 1584, 1533, 1456, 1392, 1321, 1185, 1154, 1040, 959, 869, 840, 787, 770, 637

HRMS (EI): m/z (%) = 360.0010 (berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{BrN}_4$: 360.0010)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

8H-Benzo[c]pyrido[4,3,2-mn]acridin-8-on (66) $C_{19}H_{10}N_2O$ $M_r = 282.30$

58 (0.050 g, 0.127 mmol) wurde gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) in einem trockenen und stickstoffgefluteten 10 mL-Schlenkcolben vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde $iPrMgCl \cdot LiCl$ (1.3 M in THF; 0.22 mL, 0.279 mmol) langsam zugetropft. Die Mischung wurde zwei Stunden bei 0 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (5 mL) wurde der Ansatz mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat = 4 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.010 g (28 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 312 – 314 °C (Lit.¹⁸³ > 300 °C)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.30 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, 6-H), 9.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 12-H), 8.61 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, 5-H), 8.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 4-H), 8.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 9-H), 8.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 1-H), 7.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 11-H), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 10-H).

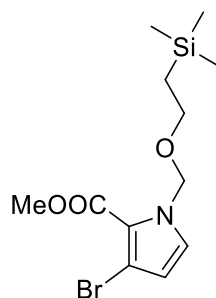
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 182.4 (C-8), 150.1 (C-6), 149.2 (C-12b), 147.5 (C-7a), 145.8 (C-13a), 138.2 (C-4b), 135.8 (C-12a), 134.7 (C-11), 132.8 (C-8a), 131.9 (C-10), 131.6 (C-2), 131.5 (C-1), 128.8 (C-3), 128.4 (C-9), 125.8 (C-12), 123.0 (C-4), 121.9 (C-4a), 119.6 (C-5), 118.7 (C-4b¹)

IR (KBr Pressling): ν (cm^{-1}) = 1677, 1593, 1575, 1353, 1325, 1297, 1195, 1098, 964, 951, 872, 762, 708, 580

HRMS (EI): m/z (%) = 282.0803 (berechnet für $C_{19}H_{10}N_2O$: 282.0793)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

3-Brom-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (64)



$C_{12}H_{20}BrNO_3Si$

$M_r = 334.29$

3-Brom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäuremethylester (**63**; nach Literatur⁹⁴ synthetisiert) (0.306 g, 1.50 mmol) wurde gelöst in wasserfreiem THF (3 mL) in einem trockenen und stickstoffgefluteten 10 mL-Schlenkkolben vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter Stickstoffgegenstrom wurde portionsweise NaH (60 % in Mineralöl; 0.072 g, 1.80 mmol) zugegeben und nach beendeter Zugabe 15 Minuten bei 0 °C weiter gerührt. Anschließend wurde 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (0.300 g, 1.80 mmol) zugetropft und der Ansatz wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (*i*-Hexan/Ethylacetat = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.495 g (99 %), hellbraunes Öl

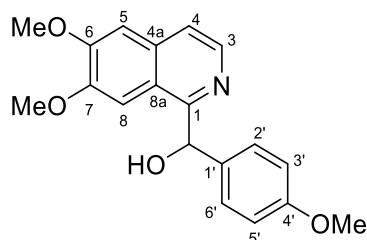
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 5-H), 6.29 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 4-H), 5.62 (s, 2H, NCH_2O), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.51 – 3.46 (m, 2H, OCH_2CH_2Si), 0.91 – 0.86 (m, 2H, OCH_2CH_2Si), -0.04 (s, 9H, 3 × $SiCH_3$)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 160.9 (C=O), 127.8 (C-5), 120.2 (C-2), 113.5 (C-4), 106.5 (C-3), 78.4 (NCH_2O), 66.4 (OCH_2CH_2Si), 51.5 (OCH_3), 17.9 (OCH_2CH_2Si), -1.3 (3C, 3 × $SiCH_3$)

IR (KBr Pressling): ν (cm^{-1}) = 2953, 1896, 1708, 1517, 1473, 1439, 1406, 1312, 1247, 1116, 1094, 1025, 917, 860, 636, 777, 744

HRMS (ESI): m/z (%) = 334.0473 [$M + H$]⁺ (berechnet für $C_{12}H_{21}BrNO_3Si^+$: 333.0469)

(±)-(6,7-Dimethoxyisochinolin-1-yl)(4-methoxyphenyl)methanol (72)



$C_{19}H_{19}NO_4$

$M_r = 325.13$

6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.189 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von $TMPMgCl \cdot LiCl$ (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und 4-Methoxybenzaldehyd (**68**; 0.204 g, 1.50 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden weiter gerührt bevor gesättigte NH_4Cl -Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 2 : 1 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.119 g (37 %), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 143 – 146 °C (Lit.¹⁸⁴ 140 – 142 °C)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2',-6'-H), 7.07 (s, 1H, 8-H), 7.06 (s, 1H, 5-H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3',-5'-H), 6.39 (br s, 1H, OH), 6.15 (s, 1H, CH), 3.98 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.80 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.75 (s, 3H, 4'-OCH₃)

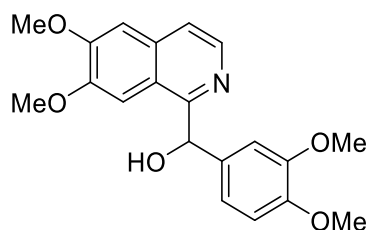
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 159.3 (C-4'), 156.9 (C-1), 152.8 (C-7), 149.9 (C-6), 139.0 (C-3), 136.1 (C-1'), 133.7 (C-4a), 129.1 (2C, C-2', -6'), 121.0 (C-8a), 119.9 (C-4), 114.3 (2C, C-3', -5'), 105.4 (C-5), 103.4 (C-8), 72.4 (CH), 56.2 (6-OCH₃), 56.0 (7-OCH₃), 55.4 (4'-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2935, 1829, 1621, 1567, 1504, 1487, 1435, 1418, 1252, 1202, 1160, 1101, 1039

HRMS (ESI): m/z (%) = 326.1390 [M+H]⁺ (berechnet für C₁₉H₂₀NO₄⁺: 326.1387)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 1), > 99 % (254 nm; Methode 1)

(±)-(6,7-Dimethoxyisochinolin-1-yl)(3,4-dimethoxyphenyl)methanol (73; racemisches Papaverinol)



$C_{20}H_{21}NO_5$

$M_r = 355.39$

6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.189 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von $TMPMgCl \cdot LiCl$ (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**69**; 0.249 g, 1.50 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden weiter gerührt bevor gesättigte NH_4Cl -Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 2 : 1 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.150 g (42 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 135 – 137 °C (Lit.³¹ 135 – 137 °C)

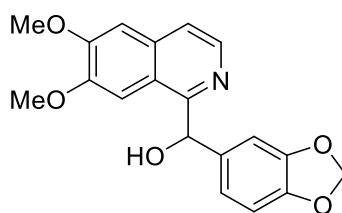
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.08 (s, 1H, 8-H), 7.03 (s, 1H, 5-H), 6.89 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, 6'-H), 6.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 2'-H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 5'-H), 6.42 (br s, 1H, OH), 6.11 (s, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.79 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.78 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.73 (s, 3H, 3'-OCH₃)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 156.7 (C-1), 152.8 (C-7), 150.0 (C-6), 149.5 (C-3'), 148.9 (C-4'), 139.0 (C-3), 136.4 (C-4a), 133.7 (C-1'), 121.1 (C-8a), 120.3 (C-6'), 119.9 (C-4), 111.1 (C-5'), 110.8 (C-2'), 105.4 (C-5), 103.4 (C-8), 72.7 (CH), 56.2 (6-OCH₃), 56.0 (7-OCH₃), 56.0 (4'-OCH₃), 55.9 (3'-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3342, 2941, 2839, 1620, 1593, 1569, 1513, 1472, 1454, 1403, 1273, 1257, 1237, 1161, 1135, 1065, 1021

HRMS (ESI): m/z (%) = 356.1491 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₀H₂₂NO₅⁺: 356.1492)

HPLC-Reinheit: 97 % (210 nm; Methode 2), 97 % (254 nm; Methode 2)

(±)-Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(6,7-dimethoxyisochinolin-1-yl)methanol (74)C₁₉H₁₇NO₅M_r = 339.35

6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.189 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und Piperonal (**70**; 0.224 g, 1.50 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden weiter gerührt bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 2 : 1 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.144 g (43 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 74 – 76 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 7.09 (s, 1H, 8-H), 7.05 (s, 1H, 5-H), 6.94 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, 6'-H), 6.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 6.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, 2'-H), 6.41 (br s, 1H, OH), 6.10 (s, 1H, CH), 5.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH₂'), 5.84 (d, 3.98 *J* = 1.4 Hz, 1H, CH₂"), 3.98 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 6-OCH₃)

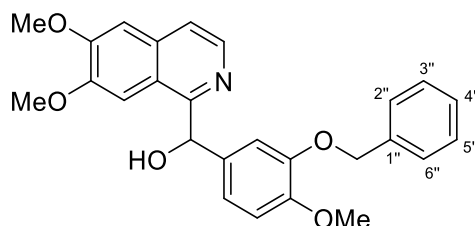
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.5 (C-1), 152.8 (C-7), 150.0 (C-6), 148.2 (C-3'), 147.4 (C-4'), 139.0 (C-3), 137.8 (C-4a), 133.6 (C-1'), 121.6 (C-6'), 121.0 (C-8a), 119.9 (C-4), 108.2 (C-5'), 107.9 (C-2'), 105.4 (C-5), 103.3 (C-8), 101.1 (CH₂), 72.6 (CH), 56.1 (6-OCH₃), 56.0 (7-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3331, 3011, 2902, 1622, 1571, 1509, 1486, 1273, 1237, 1160, 1038, 976, 859

HRMS (ESI): m/z (%) = 340.1179 [M+H]⁺ (berechnet für C₁₉H₁₈NO₅⁺: 340.1179)

HPLC-Reinheit: 98 % (210 nm; Methode 2), 96 % (254 nm; Methode 2)

(±)-(3-Benzyloxy-4-methoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisochinolin-1-yl)methanol (75)



C₂₆H₂₅NO₅

M_r = 431.49

6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.189 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 3.0 mL, 3.00 mmol) in wasserfreiem THF (8 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und 3-Benzyloxy-4-methoxybenzaldehyd (**71**; 0.727 g, 3.00 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (4 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden weiter gerührt bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (8 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 3 : 1 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.460 g (53 %), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 137 – 138 °C (Lit.¹⁸⁵ 140 – 141 °C)

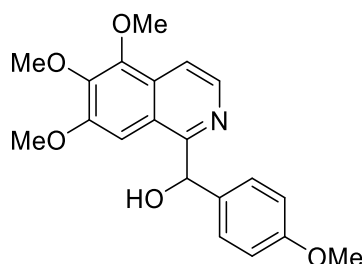
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 7.22 – 7.13 (m, 5H, 1''-, 2''-, 3''-, 4''-, 5''-, 6''-H), 6.97 (s, 1H, 5-H), 6.90 (s, 1H, 8-H), 6.85 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5'-H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 2'-H), 6.25 (br s, 1H, OH), 6.00 (s, 1H, CH), 4.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂), 4.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂), 3.91 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.75 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.62 (s, 3H, 4'-OCH₃)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.6 (C-1), 152.7 (C-7), 149.9 (C-6), 149.6 (C-3'), 148.5 (C-4'), 139.0 (C-3), 137.0 (C-1''), 136.3 (C-4a), 133.6 (C-1'), 128.5 (2C, C-2'', -6''), 127.8 (C-4''), 127.4 (2C, C-3'', -5''), 121.0 (C-8a), 120.9 (C-6'), 119.9 (C-4), 113.7 (C-5'), 111.8 (C-2'), 105.3 (C-5), 103.3 (C-8), 72.6 (CH), 71.1 (CH₂), 56.1 (2C, 6-OCH₃, 7-OCH₃), 55.9 (4'-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3317, 2951, 2835, 1510, 1403, 1395, 1263, 1236, 1156, 1138, 1068, 1026

HRMS (ESI): m/z (%) = 432.1805 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₆H₂₆NO₅⁺: 432.1805)

HPLC-Reinheit: 93 % (210 nm; Methode 2), 91 % (254 nm; Methode 2)

(±)-(4-Methoxyphenyl)(5,6,7-trimethoxyisochinolin-1-yl)methanol (77)C₂₀H₂₁NO₅M_r = 355.39

5,6,7-Trimethoxyisochinolin (**76**; 0.219 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und 4-Methoxybenzaldehyd (**68**; 0.204 g, 1.50 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden weiter gerührt bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 1 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.100 g (28 %), amorpher oranger Feststoff

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, 3-H), 7.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, 4-H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2'-, 6'-H), 6.91 (s, 1H, 8-H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3'-, 5'-H), 6.34 (br s, 1H, OH), 6.14 (s, 1H, CH), 4.02 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.96 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.79 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.75 (s, 3H, 4'-OCH₃)

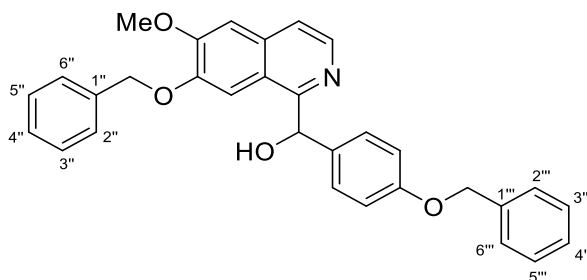
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.3 (C-4'), 157.0 (C-1), 153.6 (C-7), 147.2 (C-5), 143.9 (C-6), 138.5 (C-3), 135.9 (C-1'), 129.1 (2C, C-2', -6'), 128.9 (C-4a), 122.2 (C-8a), 115.1 (C-4), 114.3 (2C, C-3', -5'), 99.7 (C-8), 72.5 (CH), 61.7 (5-OCH₃), 61.3 (6-OCH₃), 56.0 (7-OCH₃), 55.4 (4'-OCH₃).

IR (NaCl Film): *v* (cm⁻¹) = 2938, 2835, 1611, 1588, 1510, 1490, 1476, 1396, 1251, 1122, 1061, 1035, 962, 833

HRMS (EI): *m/z* (%) = 355.1407 (berechnet für C₂₀H₂₁NO₅: 355.1420)

HPLC-Reinheit: 90 % (210 nm; Methode 2), 90 % (254 nm; Methode 2)

(±)-(7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin-1-yl)(4-benzyloxyphenyl)methanol (79)



$C_{31}H_{27}NO_4$

$M_r = 477.56$

7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**; 0.265 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von $TMPMgCl \cdot LiCl$ (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (3 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und 4-Benzyloxybenzaldehyd (**78**; 0.318 g, 1.50 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden weiter gerührt bevor gesättigte NH_4Cl -Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeignet. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 2 : 1 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.233 g (49 %), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 107 – 109 °C

1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.41 – 7.38 (m, 6H, 2''', 6''', 3'', 5'', 2'', 6''-H), 7.38 – 7.34 (m, 3H, 3'', 5'', 4''-H), 7.30 (m, 1H, 4''-H), 7.18 – 7.14 (m, 3H, 2', 6', 8-H), 7.13 (s, 1H, 5-H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3', 5'-H), 6.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, OH), 6.04 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH), 5.05 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, 7-OCH₂), 5.01 (s, 2H, 4'-OCH₂), 4.95 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, 7-OCH₂), 3.96 (s, 3H, OCH₃)

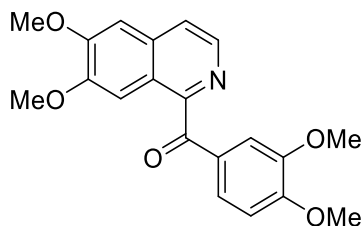
^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 158.9 (C-4'), 157.5 (C-1), 153.7 (C-6), 149.6 (C-7), 139.5 (C-3), 137.6 (C-1''), 136.9 (C-1'), 136.7 (C-1'''), 134.2 (C-4a), 129.3 (2C, C-2', -6'), 129.2 (2C, C-3''', -5'''), 129.0 (2C, C-3'', -5''), 128.8 (C-4'''), 128.5 (C-4''), 128.2 (2C, C-2''', -6'''), 128.0 (2C, C-2'', -6''), 121.2 (C-8a), 120.2 (C-4), 115.5 (2C, C-3', -5'), 106.0 (C-5), 105.5 (C-8), 72.5 (CH), 71.3 (4'-OCH₂), 70.5 (7-OCH₂), 56.5 (OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3403, 3034, 2932, 1606, 1509, 1275, 1237, 1162, 1056, 1009, 743, 695

HRMS (EI): m/z (%) = 477.1943 (berechnet für C₃₁H₂₇NO₄: 477.1940)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

(6,7-Dimethoxyisochinolin-1-yl)(3,4-dimethoxyphenyl)methanon (82; Papaveraldin)



$C_{20}H_{19}NO_5$

$M_r = 353.37$

Die Darstellung von **82** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B aus **73** (0.129 g, 0.330 mmol) unter Verwendung von MnO_2 (0.287 g, 3.30 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 2 : 1 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.080 g (68 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 206 – 208 °C (Lit.¹⁸⁴ 205 – 207 °C)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2'-H), 7.64 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.54 (s, 1H, 8-H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.14 (s, 1H, 5-H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5'-H), 4.05 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.95 (s, 6H, 6-OCH₃, 4'-OCH₃), 3.94 (s, 3H, 3'-OCH₃)

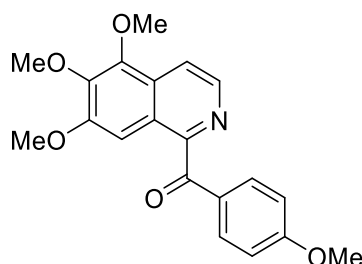
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 194.1 (C=O), 154.0 (C-4'), 153.0 (C-1), 153.3 (C-7), 151.2 (C-6), 149.2 (C-3'), 140.2 (C-3), 134.1 (C-4a), 130.1 (C-1'), 127.0 (C-6'), 123.0 (C-8a), 121.4 (C-4), 112.1 (C-2'), 110.1 (C-5'), 105.0 (C-5), 104.2 (C-8), 56.3 (6-OCH₃), 56.3 (7-OCH₃), 56.2 (4'-OCH₃), 56.2 (3'-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3424, 3007, 2970, 2933, 1656, 1593, 1582, 1504, 1460, 1433, 1270, 1229, 1140, 1025, 860, 749

HRMS (EI): m/z (%) = 353.1292 (berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5$: 353.1263)

HPLC-Reinheit: 98 % (210 nm; Methode 2), 96 % (254 nm; Methode 2)

(4-Methoxyphenyl)(5,6,7-trimethoxyisochinolin-1-yl)methanon (83; Thalimicrinon)



$C_{20}H_{19}NO_5$

$M_r = 353.37$

Die Darstellung von **83** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B aus **77** (0.060 g, 0.170 mmol) unter Verwendung von MnO_2 (0.148 g, 1.70 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 3 : 2) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.080 g (68 %), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 151 – 153 °C (Lit.¹⁸⁴ 146 – 148 °C)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.36 (s, 1H, 8-H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3',5'-H), 4.08 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.03 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.93 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.88 (s, 3H, 4'-OCH₃)

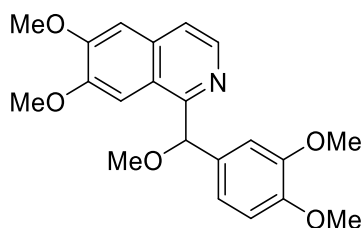
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 194.0 (C=O), 164.2 (C-4'), 154.7 (C-7), 154.2 (C-1), 146.9 (C-5), 144.4 (C-6), 139.7 (C-3), 133.4 (2C, C-2', -6'), 129.9 (C-1'), 129.3 (C-4a), 124.0 (C-8a), 116.7 (C-4), 113.9 (2C, C-3', -5'), 100.5 (C-8), 61.8 (5-OCH₃), 61.4 (6-OCH₃), 56.3 (7-OCH₃), 55.7 (4'-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2944, 1651, 1601, 1479, 1280, 1256, 1163, 1127, 1028, 934, 832

HRMS (EI): m/z (%) = 353.1264 (berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5$: 353.1263)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

(±)-1-[(3,4-Dimethoxyphenyl)(methoxy)methyl]-6,7-dimethoxyisochinolin (84**;
racemisches Setigerin)**



$C_{21}H_{23}NO_5$

$M_r = 369.42$

Die Darstellung von **84** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift C aus **73** (0.088 g, 0.230 mmol) in wasserfreiem DMF (2 mL) unter Verwendung von NaH (60 % in Mineralöl; 0.014 g, 0.350 mmol) in wasserfreiem DMF (2 mL) und Iodmethan (0.040 mL, 0.690 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.065 g (77 %), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 145 – 147 °C (Lit.³¹ 147 – 149 °C)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.71 (s, 1H, 8-H), 7.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 2'-H), 7.04 (s, 1H, 5-H), 6.95 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5'-H), 5.85 (s, 1H, CH), 3.98 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.79 (s, 3H, 3'-OCH₃), 3.46 (s, 3H, CHOCH₃)

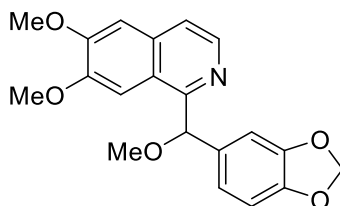
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 157.2 (C-1), 152.5 (C-7), 149.6 (C-6), 149.0 (C-3'), 148.3 (C-4'), 140.7 (C-3), 134.2 (C-4a), 133.6 (C-1'), 122.1 (C-8a), 119.8 (C-4), 118.7 (C-6'), 110.8 (C-5'), 109.7 (C-2'), 105.2 (C-5), 104.5 (C-8), 87.2 (CH), 57.5 (CHOCH₃), 56.1 (6-OCH₃), 56.0 (3C, 7-,4',-3'-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3439, 2933, 1512, 1476, 1461, 1428, 1269, 1249, 1225, 1155, 1140, 1108, 1049, 1026, 855

HRMS (EI): m/z (%) = 369.1575 (berechnet für $C_{21}H_{23}NO_5$: 369.1576)

HPLC-Reinheit: 97 % (210 nm; Methode 2), 95 % (254 nm; Methode 2)

(±)-1-[Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(methoxy)methyl]-6,7-dimethoxyisochinolin (85**;
racemisches Setigeridin)**



C₂₀H₁₉NO₅

M_r = 353.37

Die Darstellung von **85** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift C aus **74** (0.050 g, 0.150 mmol) in wasserfreiem DMF (1 mL) unter Verwendung von NaH (60 % in Mineralöl; 0.009 g, 0.230 mmol) in wasserfreiem DMF (1 mL) und Iodmethan (0.030 mL, 0.450 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.048 g (91 %), amorpher brauner Feststoff

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.69 (s, 1H, 8-H), 7.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 7.03 (s, 1H, 5-H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 6'-H), 6.92 (s, 1H, 2'-H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5'-H), 5.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, CH₂), 5.81 (s, 1H, CH), 3.98 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.45 (s, 3H, CHOCH₃)

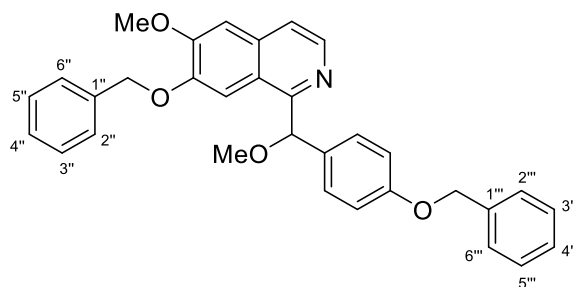
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.1 (C-1), 152.5 (C-7), 149.6 (C-6), 147.7 (C-3'), 146.8 (C-4'), 140.7 (C-3), 135.0 (C-4a), 134.1 (C-1'), 122.1 (C-8a), 119.8 (C-4), 119.7 (C-6'), 108.0 (C-5'), 107.2 (C-2'), 105.2 (C-5), 104.5 (C-8), 101.0 (CH₂), 87.3 (CH), 57.5 (CHOCH₃), 56.0 (2C, 6-,7-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2935, 1829, 1621, 1567, 1504, 1487, 1435, 1418, 1252, 1202, 1160, 1101, 1039

HRMS (EI): *m/z* (%) = 353.1265 (berechnet für C₂₀H₁₉NO₅: 353.1263)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

(±)-7-Benzyloxy-1-[(4-benzyloxyphenyl)(methoxy)methyl]-6-methoxyisochinolin (86**)**



$C_{32}H_{29}NO_4$

$M_r = 491.59$

Die Darstellung von **86** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift C aus **79** (0.100 g, 0.220 mmol) in wasserfreiem DMF (2 mL) unter Verwendung von NaH (60 % in Mineralöl; 0.013 g, 0.320 mmol) in wasserfreiem DMF (2 mL) und Iodmethan (0.040 mL, 0.630 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.093 g (90 %), amorpher gelber Feststoff

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.88 (s, 1H, 8-H), 7.51 – 7.46 (m, 3H, 4-, 4''-, 4'''-H), 7.43 – 7.29 (m, 10H, 2'-, 6'-, 2''-, 6''-, 3'''-, 5'''-, 2'''-, 6'''-, 3'''-, 5'''-H), 7.10 (s, 1H, 5-H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3'-, 5'-H), 5.82 (s, 1H, CH), 5.15 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 7-OCH₂'), 5.09 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 7-OCH₂''), 5.02 (s, 2H, 4'-OCH₂), 3.97 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.38 (s, 3H, CHOCH₃)

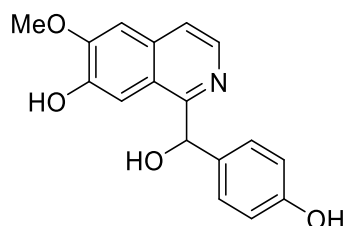
^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 158.5 (C-4'), 157.9 (C-1), 153.4 (C-6), 149.2 (C-7), 141.1 (C-3), 137.8 (C-1''), 137.1 (C-1'''), 134.7 (C-4a), 134.1 (C-1'), 129.2 (2C, C-3'', -5''), 129.0 (2C, C-3''', -5'''), 128.7 (C-4''), 128.4 (C-4'''), 128.3 (2C, C-2'', -6''), 128.1 (2C, C-2''', -6'''), 127.9 (2C, C-2', -6'), 122.4 (C-8a), 120.1 (C-4), 115.0 (2C, C-3', -5'), 106.8, (C-8), 105.9 (C-5), 88.0 (CH), 71.1 (7-OCH₂), 70.5 (4'-OCH₂), 57.6 (CHOCH₃), 56.4 (6-OCH₃)

IR (NaCl Film): ν (cm⁻¹) = 3032, 2933, 2824, 1610, 1566, 1507, 1477, 1433, 1380, 1250, 1226, 1171, 1158, 1098, 1049, 859, 750

HRMS (EI): m/z (%) = 491.2097 (berechnet für $C_{32}H_{29}NO_4$: 491.2097)

HPLC-Reinheit: 98 % (210 nm; Methode 4), 92 % (254 nm; Methode 4)

(±)-1-[Hydroxy(4-hydroxyphenyl)methyl]-6-methoxyisochinolin-7-ol (88**; racemisches Annocherin A)**



$C_{17}H_{15}NO_4$

$M_r = 297.31$

Die Darstellung von **88** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift D aus **79** (0.230 g, 0.480 mmol) in Methanol (30 mL). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin = 96 : 2 : 2) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.128 g (90 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 166 – 168 °C (Lit.¹⁰² 156 – 158 °C)

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 8.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.57 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.43 (s, 1H, 8-H), 7.22 (s, 1H, 5-H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2'-, 6'-H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3'-, 5'-H), 6.19 (s, 1H, CH), 3.97 (s, 3H, OCH₃)

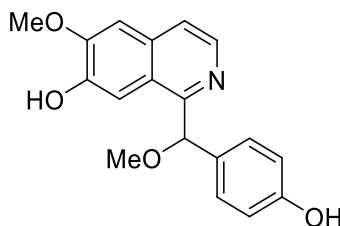
¹³C NMR (101 MHz, MeOD): δ (ppm) = 158.6 (C-1), 158.1 (C-4'), 153.9 (C-6), 149.2 (C-7), 138.6 (C-3), 135.2 (C-1'), 135.0 (C-4a), 129.5 (2C, C-2', -6'), 123.1 (C-8a), 121.2 (C-4), 116.2 (2C, C-3', -5'), 108.6 (C-8), 106.4 (C-5), 74.8 (CH), 56.4 (OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3410, 3180, 2377, 2297, 1611, 1514, 1274, 1229, 1194, 1051, 977, 855, 842

HRMS (EI): m/z (%) = 297.0999 (berechnet für C₁₇H₁₅NO₄: 297.1001)

HPLC-Reinheit: 81 % (210 nm; Methode 2), 87 % (254 nm; Methode 2)

(±)-1-[(4-Hydroxyphenyl)(methoxy)methyl]-6-methoxyisochinolin-7-ol (87**; racemisches Annocherin B)**



$C_{18}H_{17}NO_4$

$M_r = 311.34$

Die Darstellung von **87** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift D aus **86** (0.090 g, 0.160 mmol) in Methanol (10 mL). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol = 9 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.033 g (60 %), brauner Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 178 – 180 °C (Lit.¹⁰² 196 – 198 °C)

1H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 8.19 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.68 (s, 1H, 8-H), 7.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.21 – 7.19 (m, 3H, 5-, 2'-, 6'-H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3'-, 5'-H), 5.81 (s, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.38 (s, 3H, CHOCH₃)

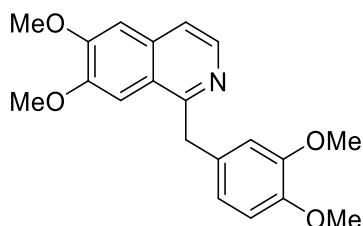
^{13}C NMR (101 MHz, MeOD): δ (ppm) = 158.1 (C-4'), 157.8 (C-1), 154.0 (C-6), 149.2 (C-7), 139.2 (C-3), 135.3 (C-4a), 132.5 (C-1'), 129.3 (2C, C-2', -6'), 123.9 (C-8a), 121.4 (C-4), 116.0 (2C, C-3', -5'), 108.9 (C-8), 106.4 (C-5), 86.4 (CH), 57.4 (CHOCH₃), 56.4 (6-OCH₃)

IR (NaCl Film): ν (cm⁻¹) = 2923, 1611, 1594, 1509, 1479, 1453, 1431, 1345, 1259, 1231, 1195, 1167, 1095, 856, 752

HRMS (EI): m/z (%) = 311.1164 (berechnet für $C_{18}H_{17}NO_4$: 311.1158)

HPLC-Reinheit: 89 % (210 nm; Methode 2), 91 % (254 nm; Methode 2)

1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisochinolin (8; Papaverin)



$C_{20}H_{21}NO_4$

$M_r = 339.39$

Die Darstellung von **8** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift E aus **73** (0.100 g, 0.280 mmol) in Methanol (10 mL) und konzentrierter Schwefelsäure (0.5 mL) mit 10 %-Pd/C (0.100 g). Der Rückstand wurde mittels FSC (Methyl-*tert*-butylether/Ethylacetat = 1 : 1 + 5 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.057 g (60 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 145 – 147 °C (Lit.³¹ 146 – 148 °C)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.33 (s, 1H, 8-H), 7.03 (s, 1H, 5-H), 6.83 – 6.79 (m, 2H, 2'-, 6'-H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 5'-H), 4.52 (s, 2H, CH₂), 3.98 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.89 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.80 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.75 (s, 3H, 3'-OCH₃)

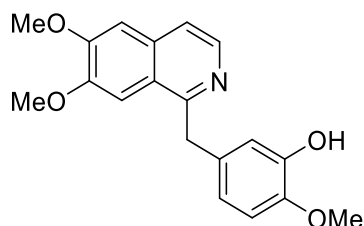
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.9 (C-1), 152.5 (C-7), 149.9 (C-6), 149.1 (C-3'), 147.6 (C-4'), 141.2 (C-3), 133.5 (C-4a), 132.4 (C-1'), 123.0 (C-8a), 120.6 (C-6'), 118.8 (C-4), 112.0 (C-2'), 111.3 (C-5'), 105.4 (C-5), 104.3 (C-8), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.9 (2C, 2 × OCH₃), 42.4 (CH₂)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2939, 2835, 1617, 1589, 1564, 1506, 1435, 1416, 1260, 1234, 1203, 1158, 1140, 1029, 985

HRMS (EI): m/z (%) = 339.1470 (berechnet für C₂₀H₂₁NO₄: 339.1471)

HPLC-Reinheit: 98 % (210 nm; Methode 2), 95 % (254 nm; Methode 2)

1-(3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisochinolin (89; Palaudin)



$C_{19}H_{19}NO_4$

$M_r = 325.36$

Die Darstellung von **89** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift E aus **75** (0.070 g, 0.160 mmol) in Methanol (2 mL) und konzentrierter Schwefelsäure (0.1 mL) mit 10 %-Pd/C (0.070 g). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.039 g (75 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 179 – 182 °C (Lit.¹⁰⁶ 160 -162 °C)

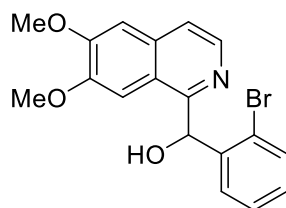
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.24 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.31 (s, 1H, 8-H), 7.06 (s, 1H, 5-H), 6.77 – 6.75 (m, 3H, 2'-, 5'-, 6'-H), 6.33 (br s, 1H, OH), 4.45 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.86 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 4-OCH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 158.4 (C-1), 153.2 (C-7), 150.6 (C-6), 146.5 (C-3'), 145.9 (C-4'), 141.2 (C-3), 133.9 (C-4a), 133.6 (C-1'), 123.3 (C-8a), 120.4 (C-6'), 119.1 (C-4), 115.4 (C-2'), 111.4 (C-5'), 105.8 (C-5), 104.7 (C-8), 56.5 (4'-OCH₃), 56.4 (7-OCH₃), 56.3 (6-OCH₃), 42.1 (CH₂)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3439, 2924, 1620, 1586, 1569, 1508, 1480, 1434, 1422, 1277, 1234, 1203, 1161, 1133

HRMS (EI): m/z (%) = 325.1311 (berechnet für C₁₉H₁₉NO₄: 325.1314)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

(±)-(2-Bromphenyl)(6,7-dimethoxyisochinolin-1-yl)methanol (91)C₁₈H₁₆BrNO₃M_r = 374.23

6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.189 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl-LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und 3-Brombenzaldehyd (**90**; 0.278 g, 1.50 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden weiter gerührt bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 1 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.258 g (69 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 107 – 108 °C

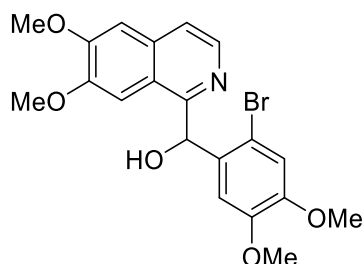
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.66 – 7.62 (m, 1H, 3'-H), 7.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 7.13 – 7.09 (m, 3H, 5-, 5'-, 6'-H), 7.04 (s, 1H, 8-H), 6.90 – 6.85 (m, 1H, 4'-H), 6.66 (s, 1H, CH), 3.94 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.83 (s, 3H, 7-OCH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 156.8 (C-1), 153.6 (C-6), 151.0 (C-7), 143.2 (C-1'), 139.2 (C-3), 134.1 (C-4a), 133.4 (C-3'), 130.2 (C-4'), 130.0 (C-6'), 128.7 (C-5'), 124.5 (C-2'), 121.4 (C-8a), 120.5 (C-4), 105.8 (C-5), 103.4 (C-8), 71.6 (CH), 56.7 (7-OCH₃), 56.5 (6-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3509, 3347, 3057, 2933, 1623, 1572, 1510, 1480, 1437, 1401, 1325, 1276, 1237, 1202, 1161, 1074, 1020, 974

HRMS (ESI): *m/z* (%) = 374.0389 [M+H]⁺ (berechnet für C₁₈H₁₇BrNO₃⁺: 374.0386)

HPLC-Reinheit: 98 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

(±)-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisochinolin-1-yl)methanol (93)C₂₀H₂₀BrNO₅M_r = 434.29

6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.189 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und 2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**92**; 0.368 g, 1.50 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden weiter gerührt bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 1 : 2) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.152 g (35 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 185 – 186 °C (Lit.¹⁸⁶ 180 -182 °C)

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 7.13 (s, 1H, 8-H), 7.09 (s, 1H, 5-H), 7.06 (s, 1H, 3'-H), 6.56 (s, 1H, CH), 6.35 (s, 1H, C-6'), 6.29 (br s, 1H, OH), 3.94 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.88 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.80 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.49 (s, 3H, 5'-OCH₃)

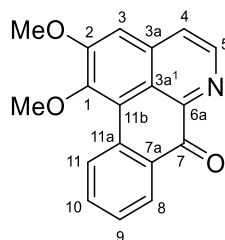
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 157.1 (C-1), 153.6 (C-6), 151.0 (C-7), 150.2 (C-4'), 149.9 (C-5'), 139.2 (C-3), 135.1 (C-1'), 134.0 (C-4a), 121.4 (C-8a), 120.4 (C-4), 115.6 (C-3'), 114.3 (C-2'), 112.2 (C-6'), 105.8 (C-5), 103.6 (C-8), 71.5 (CH), 56.8 (7-OCH₃), 56.6 (4'-OCH₃), 56.4 (6-OCH₃), 56.2 (5'-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3293, 2937, 1619, 1597, 1570, 1508, 1434, 1405, 1271, 1254, 1235, 1200, 1155, 1030, 858

HRMS (ESI): m/z (%) = 433.0507 (berechnet für $C_{20}H_{20}BrNO_5$: 433.0525)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

1,2-Dimethoxy-7*H*-dibenzo[*de,g*]chinolin-7-on (94; Lysicamin)



$C_{18}H_{13}NO_3$

$M_r = 291.31$

Die Darstellung von **94** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift F aus **91** (0.124 g, 0.330 mmol).

Ausbeute: 0.051 g (53 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 181 – 183 °C (Lit.¹⁸⁷ 208 – 210 °C)

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.22 (ddd, $J = 8.4, 1.1, 0.5$, 1H, 8-H), 8.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.50 (ddd, $J = 7.9, 1.7, 0.5$ Hz, 1H, 11-H), 7.85 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, 4-H), 7.79 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.7$ Hz, 1H, 10-H), 7.60 (ddd, $J = 7.9, 7.2, 1.1$ Hz, 1H, 9-H), 7.29 (s, 1H, 3-H), 4.09 (s, 3H, 1-OCH₃), 4.03 (s, 3H, 2-OCH₃)

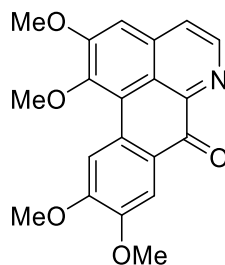
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 183.0 (C=O), 157.5 (C-2), 152.8 (C-1), 146.0 (C-6a), 145.5 (C-5), 136.1 (C-11b), 135.1 (C-11a), 134.8 (C-10), 132.8 (C-3a), 129.2 (C-9), 129.1 (C-8), 128.9 (C-11), 124.1 (C-4), 122.8 (C-3a¹), 120.1 (C-7a), 107.2 (C-3), 61.1 (2-OCH₃), 56.8 (1-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 1671, 1607, 1596, 1486, 1460, 1408, 1304, 1260, 1240, 1137, 1042, 1003, 933, 869

HRMS (EI): m/z (%) = 291.0888 (berechnet für C₁₈H₁₃NO₃: 291.0895)

HPLC-Reinheit: 99 % (210 nm; Methode 2), 96 % (254 nm; Methode 2)

1,2,9,10-Tetramethoxy-7H-dibenzo[de,g]chinolin-7-on (95; Oxoglaucin)



$C_{20}H_{17}NO_5$

$M_r = 351.36$

Die Darstellung von **95** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift F aus **93** (0.130 g, 0.300 mmol).

Ausbeute: 0.062 g (59 %), oranger Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 212 – 214 °C (Lit.¹⁸⁸ 227 – 229 °C)

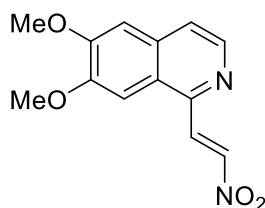
1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, 5-H), 8.77 (s, 1H, 8-H), 7.90 (s, 1H, 11-H), 7.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, 4-H), 7.19 (s, 1H, 3-H), 4.07 (s, 3H, 1-OCH₃), 4.04 (s, 3H, 9-OCH₃), 4.02 (s, 3H, 10-OCH₃), 4.01 (s, 3H, 2-OCH₃)

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 181.7 (C=O), 157.3 (C-2), 154.4 (C-9), 151.7 (C-1), 150.2 (C-10), 146.1 (C-6a), 145.2 (C-5), 135.9 (C-3a), 129.7 (C-11b), 127.4 (C-11a), 123.8 (C-4), 122.2 (C-3a¹), 120.2 (C-7a), 110.9 (C-8), 109.9 (C-11), 106.7 (C-3), 61.0 (2-OCH₃), 56.7 (9-OCH₃), 56.5 (1-OCH₃), 56.4 (10-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 1646, 1593, 1571, 1510, 1462, 1424, 1412, 1360, 1301, 1274, 1240, 1143, 1067, 1001, 883

HRMS (EI): m/z (%) = 351.1102 (berechnet für $C_{20}H_{17}NO_5$: 351.1107)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

(E)-6,7-Dimethoxy-1-(2-nitrovinyl)isochinolin (45)C₁₃H₁₂N₂O₄M_r = 260.25

6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.189 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz über eine Spritze mit Kanüle in eine auf -20 °C gekühlte Lösung des Nitroenamins **44** (0.116 g, 1.0 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) schnell zugetropft. Nachdem der Ansatz 30 Minuten bei -20 °C gerührt wurde, wurde er in 1 M Salzsäure (40 mL) gegossen. Die Mischung wurde zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 6 M NaOH-Lösung neutralisiert. Nach Extraktion mit Dichlormethan (3 × 50 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.009 g (4 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 145 – 148 °C (Lit.⁸⁴ 165 – 66 °C)

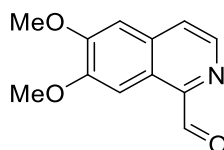
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.70 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, CHCHNO₂), 8.44 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 3-H), 8.20 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, CHCHNO₂), 7.64 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 4-H), 7.40 (s, 1H, 8-H), 7.13 (s, 1H, 5-H), 4.06 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.01 (s, 3H, 6-OCH₃)

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 154.0 (C-1), 152.2 (C-6), 146.2 (C-7), 142.4 (C-3), 142.3 (CHCHNO₂), 134.5 (C-4a), 133.8 (CHCHNO₂), 125.2 (C-8a), 122.8 (C-4), 105.7 (C-5), 101.9 (C-8), 56.8 (6-OCH₃), 56.6 (7-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2936, 1618, 1507, 1484, 1434, 1420, 1384, 1277, 1265, 1237, 1162, 1034, 980, 867

HRMS (ESI): *m/z* (%) = 261.0871 [M + H]⁺ (berechnet für C₁₃H₁₃N₂O₄⁺: 261.0870)

HPLC-Reinheit: 95 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

6,7-Dimethoxyisochinolin-1-carbaldehyd (96) $C_{12}H_{11}NO_3$ $M_r = 217.22$

6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.189 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von $TMPMgCl \cdot LiCl$ (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und wasserfreies DMF (0.12 mL, 1.50 mmol) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden weiter gerührt bevor gesättigte NH_4Cl -Lösung (10 mL) zugegeben wurde. Nach Extraktion mit Dichlormethan (3 \times 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.053 g (25 %), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: $176 - 177\text{ }^\circ\text{C}$ (Lit.¹⁰⁹ $176\text{ }^\circ\text{C}$)

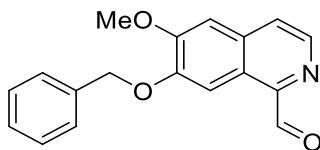
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 10.36 (s, 1H, CHO), 8.74 (s, 1H, 8-H), 8.62 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, 3-H), 7.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.13 (s, 1H, 5-H), 4.10 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.05 (s, 3H, 7-OCH₃)

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 196.6 (CHO), 153.3 (C-6), 153.0 (C-1), 147.4 (C-7), 141.8 (C-3), 134.6 (C-4a), 124.2 (C-4), 123.4 (C-8a), 104.7 (C-5), 103.6 (C-8), 56.4 (6-OCH₃), 56.2 (7-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm^{-1}) = 2997, 2811, 1695, 1505, 1485, 1457, 1436, 1419, 1362, 1324, 1272, 1255, 1232, 1160, 1051, 886, 820, 728, 660, 646, 595, 508

HRMS (EI): m/z (%) = 217.0732 (berechnet für $C_{12}H_{11}NO_3$: 217.0739)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin-1-carbaldehyd (100)C₁₈H₁₅NO₃M_r = 293.32

7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**; 0.265 g, 1.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf -30 °C gekühlt und wasserfreies DMF (0.12 mL, 1.50 mmol) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde weiter gerührt bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Nach Extraktion mit Ethylacetat (4 × 20 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat = 2 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.172 g (59 %), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 161 – 162 °C

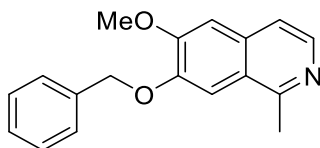
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.34 (s, 1H, CHO), 8.84 (s, 1H, 8-H), 8.61 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 3-H), 7.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 4-H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2'-, 6'-H), 7.46 – 7.37 (m, 2H, 3'-, 5'-H), 7.37 – 7.31 (m, 1H, 4'-H), 7.13 (s, 1H, 5-H), 5.36 (s, 2H, CH₂), 4.04 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 196.5 (CHO), 153.6 (C-6), 152.0 (C-1), 147.4 (C-7), 141.8 (C-3), 136.0 (C-1'), 134.6 (C-4a), 128.8 (2C, C-3', -5'), 128.4 (C-4'), 128.1 (2C, C-2', -6'), 124.1 (C-4), 123.2 (C-8a), 105.1 (C-8), 104.8 (C-5), 71.0 (CH₂), 56.2 (OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2816, 1696, 1504, 1479, 1433, 1377, 1321, 1256, 1227, 1160, 1051, 902, 863, 749, 729, 700, 661, 598

HRMS (EI): *m/z* (%) = 293.1051 (berechnet für C₁₈H₁₅NO₃: 293.1052)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 4), > 99 % (254 nm; Methode 4)

7-Benzyloxy-6-methoxy-1-methylisochinolin (101)C₁₈H₁₇NO₂M_r = 279.34

TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 3.0 mL, 3.00 mmol) wurde in einem trockenen und stickstoffgefluteten 50 mL-Schlenkcolben vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin (**46**; 0.531 g, 2.00 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) unter ständigem Rühren langsam zugetropft. Der Ansatz wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -15 °C abgekühlt. Dann wurde CuCN·2LiCl (1.0 M in THF; 0.04 mL, 0.040 mmol) zugegeben und direkt anschließend Iodmethan (0.426 g, 3.00 mmol) zugetropft. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und zwölf Stunden weiter gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (8 mL) wurde der Ansatz mit Dichlormethan (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über FSC (Gradient: Ethylacetat/Dichlormethan = 2 : 1; 3 : 1; Ethylacetat 100 %) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.188 g (34 %), weißes Pulver

Schmelzpunkt/-bereich: 162 °C (Lit.¹⁸⁹ 162 °C)

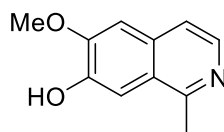
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 3-H), 7.54 – 7.49 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.43 – 7.38 (m, 2H, 3', 5'-H), 7.38 – 7.31 (m, 3H, 4', 4-, 8-H), 7.07 (s, 1H, 5-H), 5.30 (s, 2H, CH₂), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 2.80 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.1 (C-1), 153.1 (C-6), 148.9 (C-7), 141.1 (C-3), 136.5 (C-1'), 132.9 (C-4a), 128.9 (2C, C-3', -5'), 128.3 (C-4'), 127.6 (2C, C-2', -6'), 123.2 (C-8a), 118.2 (C-4), 106.5 (C-8), 105.6 (C-5), 71.2 (CH₂), 56.2 (OCH₃), 22.6 (CH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 1616, 1567, 1503, 1479, 1432, 1371, 1272, 1227, 1196, 1160, 1057, 983, 919, 863, 857, 757, 702, 597, 587

HRMS (EI): *m/z* (%) = 279.1254 (berechnet für C₁₈H₁₇NO₂: 279.1259)

HPLC-Reinheit: 94 % (210 nm; Methode 2), 94 % (254 nm; Methode 2)

6-Methoxy-1-methylisochinolin-7-ol (106) $C_{11}H_{11}NO_2$ $M_r = 189.21$

Die Darstellung von **106** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift D aus **101** (0.150 g, 0.537 mmol) in Methanol (25 mL). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol = 95 : 5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.101 g (99 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 208 – 209 °C (Lit.¹⁹⁰ 218 °C)

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 8.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.38 (s, 1H, 8-H), 7.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.02 (s, 1H, 5-H), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 2.75 (s, 3H, CH₃)

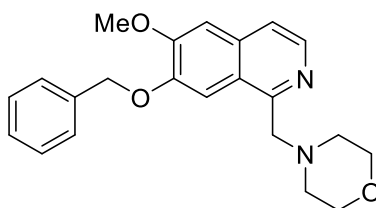
¹³C NMR (101 MHz, MeOD): δ (ppm) = 155.7 (C-1), 152.1 (C-6), 147.5 (C-7), 138.9 (C-3), 132.5 (C-4a), 123.9 (C-8a), 118.9 (C-4), 107.7 (C-8), 105.1 (C-5), 56.0 (OCH₃), 21.4 (CH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2998, 1626, 1503, 1477, 1434, 1365, 1338, 1270, 1228, 1194, 1159, 1061, 975, 855, 828, 663, 589

HRMS (EI): m/z (%) = 189.0766 (berechnet für C₁₁H₁₁NO₂: 189.0790)

HPLC-Reinheit: 87 % (210 nm; Methode 2), 92 % (254 nm; Methode 2)

4-[(7-Benzyloxy-6-methoxyisochinolin-1-yl)methyl]morpholin (107)

C₂₂H₂₄N₂O₃M_r = 364.45

Eine Lösung von **100** (0.365 g, 1.25 mmol) und Morpholin (0.327 g, 3.75 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde unter N₂-Atmosphäre mit NaBH(OAc)₃ (1.325 g, 6.25 mmol) versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung (20 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (2 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) versetzt und die wässrige Phase mit 2 M Salzsäure auf pH ~2 eingestellt. Nach intensivem Schütteln wurde die organische Phase abgetrennt und verworfen. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt um das saubere Produkt ohne weitere Aufreinigung zu erhalten.

Ausbeute: 0.370 g (81 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 109 – 111 °C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.87 (s, 1H, 8-H), 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 2'-, 6'-H), 7.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 3'-, 5'-H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.07 (s, 1H, 5-H), 5.34 (s, 2H, 7-OCH₂), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 2H, C_{ar}CH₂N), 3.63 – 3.56 (br m, 4H, 2 × NCH₂CH₂O), 2.47 – 2.40 (br m, 4H, 2 × NCH₂CH₂O)

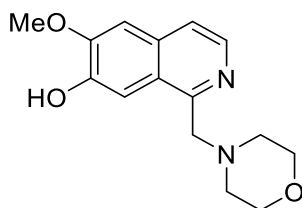
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.9 (C-1), 153.1 (C-6), 148.7 (C-7), 140.8 (C-3), 136.6 (C-1'), 133.5 (C-4a), 128.8 (2C, C-3', -5'), 128.2 (C-4'), 127.1 (2C, C-2', -6'), 123.7 (C-8a), 119.5 (C-4), 107.1 (C-8), 105.2 (C-5), 71.0 (7-OCH₂), 67.1 (2C, 2 × NCH₂CH₂O), 64.4 (C_{ar}CH₂N), 56.2 (OCH₃), 53.8 (2C, 2 × NCH₂CH₂O)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2959, 2843, 2360, 1615, 1565, 1504, 1478, 1455, 1435, 1273, 1260, 1237, 1195, 1157, 1116, 1050, 1002, 974, 913, 853, 751, 699

HRMS (EI): *m/z* (%) = 365.1857 [M + H]⁺ (berechnet für C₂₂H₂₅N₂O₃⁺: 365.1860)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

6-Methoxy-1-(morpholinmethyl)isochinolin-7-ol (108)



$C_{15}H_{18}N_2O_3$

$M_r = 274.32$

Die Darstellung von **108** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift D aus **107** (0.370 g, 1.02 mmol) in Methanol (30 mL). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol = 95 : 5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.223 g (80 %), brauner Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 159 – 161 °C

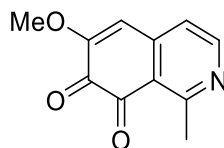
1H NMR (500 MHz, MeOD): δ (ppm) = 8.11 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.79 (s, 1H, 8-H), 7.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.27 (s, 1H, 5-H), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 2H, C_{ar}CH₂N), 3.66 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, 2 × NCH₂CH₂O), 2.52 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, 2 × NCH₂CH₂O)

^{13}C NMR (101 MHz, MeOD): δ (ppm) = 155.4 (C-1), 154.2 (C-6), 149.4 (C-7), 139.2 (C-3), 134.8 (C-4a), 125.7 (C-8a), 121.4 (C-4), 109.3 (C-8), 106.1 (C-5), 67.9 (2C, 2 × NCH₂CH₂O), 64.0 (C_{ar}CH₂N), 56.5 (OCH₃), 54.9 (2C, 2 × NCH₂CH₂O)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3430, 2958, 2937, 2854, 2362, 2344, 1609, 1532, 1482, 1459, 1438, 1291, 1278, 1263, 1238, 1205, 1161, 1113, 1054, 999, 974, 867, 802, 670

HRMS (EI): m/z (%) = 273.1232 [M - H]⁻ (berechnet für C₁₅H₁₇N₂O₃⁻: 273.1245)

HPLC-Reinheit: 80 % (210 nm; Methode 1), 85 % (254 nm; Methode 1)

6-Methoxy-1-methylisochinolin-7,8-dion (109) $C_{11}H_9NO_3$ $M_r = 203.20$

Zu einer Lösung von Fremys Salz (0.427 g, 1.59 mmol) in Wasser (75 mL) wurde bei 0 °C eine 0.16 M Kaliumdihydrogensulfatlösung (8 mL) zugegeben. Anschließend wurde ebenfalls bei 0 °C eine Lösung von **106** (0.100 g, 0.529 mmol) in Methanol/THF (1 : 1, 20 mL) zugetropft. Der Ansatz wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und zwölf Stunden weiter gerührt. Nach Extraktion mit Ethylacetat (4 × 100 mL) und Dichlormethan (4 × 100 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol = 95 : 5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.101 g (94 %), roter Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: Zersetzung > 180 °C

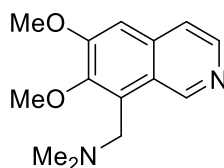
1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.56 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, 3-H), 7.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, 4-H), 6.38 (s, 1H, 5-H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 180.0 (C-8), 175.7 (C-7), 163.7 (2C, C-1, -6), 155.5 (C-3), 154.9 (C-8a), 144.3 (C-4a), 121.5 (C-4), 112.9 (C-5), 56.7 (OCH_3), 26.1 (CH_3)

IR (KBr Pressling): ν (cm^{-1}) = 3074, 2360, 1696, 1676, 1657, 1623, 1570, 1548, 1464, 1377, 1306, 1200, 1183, 1122, 1098, 945, 925, 885, 661, 585

HRMS (EI): m/z (%) = 203.0584 (berechnet für $C_{11}H_9NO_3$: 203.0582)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 1), > 99 % (254 nm; Methode 1)

1-(6,7-Dimethoxyisochinolin-8-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (115)C₁₄H₁₈N₂O₂M_r = 246.31

8-Brom-6,7-dimethoxyisochinolin (**114**; 0.134 g, 0.500 mmol) wurde gelöst in wasserfreiem THF (10 mL) in einem trockenen und stickstoffgefluteten 50 mL-Schlenkkolben vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde unter ständigem Rühren *i*PrMgCl·LiCl (1.3 M in THF; 0.46 mL, 0.600 mmol) zugetropft und vier Stunden weiter gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und *N,N*-Dimethylmethylenammoniumiodid (0.111 g, 0.600 mmol) wurde unter Stickstoffgegenstrom zugegeben. Nachdem die Mischung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 mL) zugegeben. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol = 95 : 5 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.051 g (41 %), amorpher weißer Feststoff

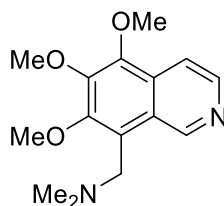
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.54 (s, 1H, 1-H), 8.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 3-H), 7.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 4-H), 7.02 (s, 1H, 5-H), 4.00 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.91 (s, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, 7-OCH₃), 2.30 (s, 6H, N(CH₃)₂)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 155.5 (C-6), 149.8 (C-1), 148.7 (C-7), 142.6 (C-3), 134.7 (C-4a), 127.7 (C-8a), 124.1 (C-8), 119.5 (C-4), 105.1 (C-5), 61.4 (7-OCH₃), 55.9 (6-OCH₃), 53.0 (CH₂), 45.5 (2C, N(CH₃)₂)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2939, 2856, 2767, 1616, 1470, 1426, 1357, 1337, 1284, 1244, 1141, 1062, 1024, 986, 853, 826, 636

HRMS (EI): *m/z* (%) = 246.1363 (berechnet für C₁₄H₁₈N₂O₂: 246.1368)

HPLC-Reinheit: keine praktikable Methode gefunden

1-(5,6,7-Trimethoxyisochinolin-8-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (116)C₁₅H₂₀N₂O₃M_r = 276.34

8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**117**; 1.491 g, 5.00 mmol) wurde gelöst in wasserfreiem THF (25 mL) in einem trockenen und stickstoffgefluteten 50 mL-Schlenkkolben vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde unter ständigem Rühren *i*PrMgCl·LiCl (1.3 M in THF; 4.6 mL, 6.00 mmol) zugetropft und vier Stunden weiter gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und *N,N*-Dimethylmethylenammoniumiodid (1.11 g, 6.00 mmol) wurde unter Stickstoffgegenstrom zugegeben. Nachdem der Ansatz eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde er in gesättigte NaHCO₃-Lösung (50 mL) gegossen. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 2 : 1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.960 g (69 %), braunes Öl

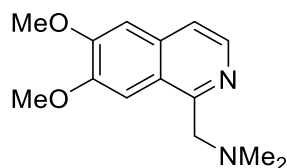
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.58 (s, 1H, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, 3-H), 7.82 (dd, *J* = 5.8, 1.0 Hz, 1H, 4-H), 4.03 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.03 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.93 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.86 (s, 2H, CH₂), 2.30 (s, 6H, N(CH₃)₂)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.4 (C-7), 150.0 (C-1), 146.9 (C-6), 146.5 (C-5), 142.2 (C-3), 129.8 (C-4a), 125.2 (C-8a), 123.3 (C-8), 114.5 (C-4), 61.7 (C-5), 61.7 (C-6), 61.2 (C-7), 52.9 (CH₂), 45.6 (2C, N(CH₃)₂)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2940, 2856, 2817, 2767, 1610, 1585, 1486, 1456, 1388, 1372, 1356, 1281, 1237, 1196, 1139, 1113, 1056, 1023, 987, 941, 828, 679

HRMS (EI): *m/z* (%) = 276.1462 (berechnet für C₁₅H₂₀N₂O₃: 276.1474)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

1-(6,7-Dimethoxyisochinolin-1-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (121)C₁₄H₁₈N₂O₂M_r = 246.31

TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 3.0 mL, 3.00 mmol) wurde in einem trockenen und stickstoffgefluteten 25 mL-Schlenkcolben vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.378 g, 2.00 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) zugetropft und es wurde vier Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und *N,N*-Dimethylmethylenammoniumiodid (0.555 g, 3.00 mmol) wurde unter Stickstoffgegenstrom zugegeben. Nachdem die Mischung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung (10 mL) und Wasser (10 mL) zugegeben. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol = 95 : 5 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.197 g (40 %), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 87 – 88 °C

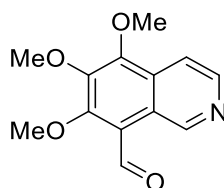
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.74 (s, 1H, 8-H), 7.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 7.05 (s, 1H, 5-H), 4.04 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.02 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.95 (s, 2H, CH₂), 2.33 (s, 6H, N(CH₃)₂)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.0 (C-1), 152.7 (C-6), 149.8 (C-7), 140.8 (C-3), 133.4 (C-4a), 123.8 (C-8a), 119.4 (C-4), 105.1 (C-5), 104.5 (C-8), 65.1 (CH₂), 56.1 (6- oder 7-OCH₃), 56.0 (6- oder 7-OCH₃), 46.0 (2C, N(CH₃)₂)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2961, 2937, 2821, 2778, 1617, 1566, 1504, 1479, 1435, 1422, 1281, 1255, 1230, 1204, 1160, 1057, 989, 867, 842, 824, 644

HRMS (ESI): *m/z* (%) = 247.14439 [M + H]⁺ (berechnet für C₁₄H₁₉N₂O₂⁺: 247.14410)

HPLC-Reinheit: keine praktikable Methode gefunden

5,6,7-Trimethoxyisochinolin-8-carbaldehyd (125) $C_{13}H_{13}NO_4$ $M_r = 247.25$

8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin (**117**; 0.149 g, 0.500 mmol) wurde gelöst in wasserfreiem THF (3 mL) in einem trockenen und stickstoffgefluteten 25 mL-Schlenkkolben vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde unter ständigem Rühren $iPrMgCl \cdot LiCl$ (1.3 M in THF; 0.42 mL, 0.550 mmol) zugetropft und drei Stunden weiter gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und wasserfreies DMF (0.043 mL, 0.550 mmol) zugetropft. Nachdem der Ansatz 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte NH_4Cl -Lösung (4 mL) zugesetzt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 3 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.047 g (38 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 90 – 91 °C (Lit.⁸⁶ 92 – 92.5 °C)

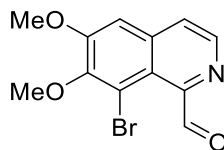
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 10.68 (s, 1H, CHO), 10.46 (s, 1H, 1-H), 8.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.90 (dd, $J = 5.7, 0.9$ Hz, 1H, 4-H), 4.20 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.11 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.01 (s, 3H, 6-OCH₃)

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 190.5 (CHO), 162.4 (C-7), 153.1 (C-5), 149.8 (C-1), 144.8 (C-6), 143.7 (C-3), 129.3 (C-4a), 123.3 (C-8), 119.4 (C-8a), 114.6 (C-4), 63.4 (7-OCH₃), 61.7 (5-OCH₃), 61.6 (6-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2955, 2863, 1671, 1578, 1486, 1467, 1380, 1332, 1235, 1114, 1044, 1020, 975, 828, 760

HRMS (EI): m/z (%) = 247.0849 (berechnet für $C_{13}H_{13}NO_4$: 247.0845)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

8-Brom-6,7-dimethoxyisochinolin-1-carbaldehyd (130) $C_{12}H_{10}BrNO_3$ $M_r = 296.12$

TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 1.5 mL, 1.50 mmol) wurde in einem trockenen und stickstoffgefluteten 25 mL-Schlenkcolben vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 8-Brom-6,7-dimethoxyisochinolin (**114**; 0.268 g, 1.00 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) zugetropft und vier Stunden weiter gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf -20 °C abgekühlt und mit wasserfreiem DMF (0.12 mL, 1.50 mmol) versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe gesättigter NH₄Cl-Lösung (4 mL) wurde der Ansatz mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat = 5 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.034 g (12 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 175 – 176 °C

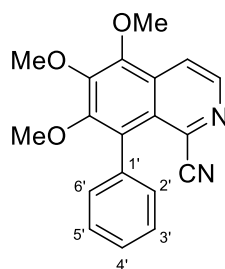
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.07 (s, 1H, CHO), 8.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 7.17 (s, 1H, 5-H), 4.05 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.98 (s, 3H, 6-OCH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 192.0 (CHO), 156.2 (C-6), 154.7 (C-1), 149.6 (C-7), 142.4 (C-3), 137.0 (C-4a), 122.6 (C-8a), 121.9 (C-4), 113.2 (C-8), 106.3 (C-5), 61.1 (6-OCH₃), 56.4 (7-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2941, 2360, 1685, 1606, 1535, 1472, 1425, 1409, 1370, 1269, 1239, 1203, 1157, 1052, 1010, 983, 868, 844, 813, 776, 640, 576

HRMS (EI): *m/z* (%) = 294.9849 (berechnet für C₁₂H₁₀BrNO₃: 294.9844)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

5,6,7-Trimethoxyisochinolin-8-carbaldehyd (141) $C_{19}H_{16}N_2O_3$ $M_r = 320.35$

Eine Lösung von 8-Brom-5,6,7-trimethoxyisochinolin-1-carbonitril (**132**; nach Literatur¹³⁹ synthetisiert) (0.620 g, 0.500 mmol) in THF (2.5 mL) wurde mit Benzolboronsäure (**143**; 0.079 g, 0.650 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von $Pd(PPh_3)_4$ (0.058 g, 0.050 mmol) und K_2CO_3 -Lösung (1.0 M in Wasser; 0.5 mL, 0.500 mmol) wurde der Ansatz 24 Stunden unter N_2 -Atmosphäre bei 90 °C in einem geschlossenen Druckrohr erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz in Wasser (20 mL) gegossen und mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 1 : 2) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.135 g (84 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 134 – 137 °C

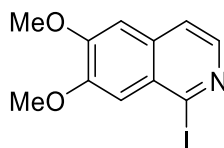
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.59 – 7.51 (m, 3H, 3'-, 4'-, 5'-H), 7.39 – 7.35 (m, 2H, 2'-, 6'-H), 4.13 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.10 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.71 (s, 3H, 7-OCH₃)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 153.5 (C-7), 147.6 (C-6), 146.8 (C-5), 142.2 (C-3), 133.8 (C-1'), 132.7 (C-1), 131.3 (2C, C-2', -6'), 130.9 (C-4a), 129.3 (C-4'), 128.5 (2C, C-3', -5'), 127.4 (CN), 125.6 (C-8a), 118.4 (C-4), 115.9 (C-8), 61.9 (6-OCH₃), 61.6 (7-OCH₃), 61.4 (5-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2949, 1578, 1462, 1390, 1377, 1337, 1254, 1202, 1097, 1044, 1001, 936, 855, 763, 705

HRMS (EI): m/z (%) = 320.1161 (berechnet für $C_{19}H_{16}N_2O_3$: 320.1161)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

1-Iod-6,7-dimethoxyisochinolin (153)C₁₁H₁₀INO₂M_r = 315.11

6,7-Dimethoxyisochinolin (**43**; 0.378 g, 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 3.0 mL, 3.00 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Iod (0.761 g, 3.00 mmol) in wasserfreiem THF (3 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde weiter gerührt bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (4 mL) und gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 1 : 5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.419 g (67 %), brauner Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 139 – 140 °C (Lit.⁷³ 140 – 141.1 °C)

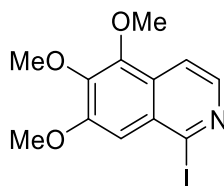
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 3-H), 7.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 4-H), 7.36 (s, 1H, 8-H), 7.00 (s, 1H, 5-H), 4.07 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.04 (s, 3H, 6-OCH₃)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.6 (C-7), 151.6 (C-6), 142.1 (C-3), 132.7 (C-1), 128.2 (C-8a), 124.9 (C-4a), 120.2 (C-4), 111.2 (C-8), 105.2 (C-5), 56.5 (6-OCH₃), 56.4 (7-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2974, 2933, 2834, 1616, 1582, 1554, 1508, 1393, 1253, 1227, 1145, 1006, 930, 860, 775, 672

HRMS (EI): *m/z* (%) = 314.9801 (berechnet für C₁₁H₁₀INO₂: 314.9757)

HPLC-Reinheit: 98 % (210 nm; Methode 6), 97 % (254 nm; Methode 6)

1-Iod-5,6,7-trimethoxyisochinolin (154) $C_{12}H_{12}INO_3$ $M_r = 345.14$

5,6,7-Trimethoxyisochinolin (**76**; 0.438 g, 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 3.0 mL, 3.00 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Iod (0.761 g, 3.00 mmol) in wasserfreiem THF (3 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde weiter gerührt bevor gesättigte NH_4Cl -Lösung (4 mL) und gesättigte $Na_2S_2O_3$ -Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 1 : 5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.365 g (53 %), brauner Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 86 – 88 °C

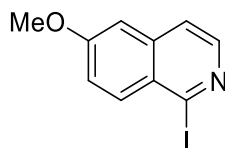
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.77 (dd, $J = 5.6, 0.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.20 (s, 1H, 8-H), 4.05 (s, 3H, 7- OCH_3), 4.03 (s, 3H, 5- OCH_3), 4.02 (s, 3H, 6- OCH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 154.8 (C-7), 146.6 (C-5), 144.5 (C-6), 141.4 (C-3), 129.2 (C-8a), 127.9 (C-1), 125.1 (C-4a), 115.5 (C-4), 107.5 (C-8), 61.8 (6- OCH_3), 61.4 (5- OCH_3), 56.4 (7- OCH_3)

IR (KBr Pressling): ν (cm^{-1}) = 2966, 2936, 2835, 2360, 2342, 1615, 1576, 1549, 1484, 1471, 1427, 1376, 1350, 1299, 1254, 1240, 1201, 1180, 1136, 1118, 1034, 997, 944, 904, 829, 732, 651

HRMS (EI): m/z (%) = 344.9856 (berechnet für $C_{12}H_{12}INO_3$: 344.9862)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

1-Iod-6-methoxyisochinolin (155) $C_{10}H_8INO$ $M_r = 285.08$

6-Methoxyisochinolin (**152**; 0.318 g, 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von $TMPMgCl \cdot LiCl$ (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 3.0 mL, 3.00 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Iod (0.761 g, 3.00 mmol) in wasserfreiem THF (3 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde weiter gerührt bevor gesättigte NH_4Cl -Lösung (4 mL) und gesättigte $Na_2S_2O_3$ -Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 1 : 5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.336 g (59 %), brauner Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 53 – 54 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 8-H), 7.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.24 (dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 6.96 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 3.93 (s, 3H, OCH_3)

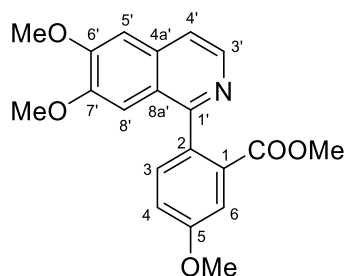
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 161.5 (C-6), 143.5 (C-3), 138.1 (C-1), 134.8 (C-8), 127.6 (C-8a), 126.7 (C-4a), 121.7 (C-7), 120.7 (C-4), 104.7 (C-5), 55.8 (OCH_3)

IR (KBr Pressling): ν (cm^{-1}) = 3004, 2925, 2829, 2360, 2343, 1619, 1555, 1486, 1467, 1432, 1396, 1373, 1339, 1301, 1261, 1241, 1168, 1133, 1029, 958, 864, 814, 695, 657

HRMS (EI): m/z (%) = 284.9644 (berechnet für $C_{10}H_8INO$: 284.9651)

HPLC-Reinheit: 95 % (210 nm; Methode 6), 99 % (254 nm; Methode 6)

2-(6,7-Dimethoxyisochinolin-1-yl)-5-methoxybenzoesäuremethylester (142)



$C_{20}H_{19}NO_5$

$M_r = 353.37$

Die Darstellung von **142** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift G aus **153** (0.315 g, 1.00 mmol), **156** (0.351 g, 1.20 mmol) und $Pd(PPh_3)_4$ (0.058 g, 0.050 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol = 97 : 3) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.272 g (77 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 149 – 151 °C (Lit.¹²⁹ 122 – 123 °C)

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3'-H), 7.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.19 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.14 (s, 1H, 5'-H), 6.94 (s, 1H, 8'-H), 3.99 (s, 3H, 7'-OCH₃), 3.93 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.75 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.41 (s, 3H, COOCH₃)

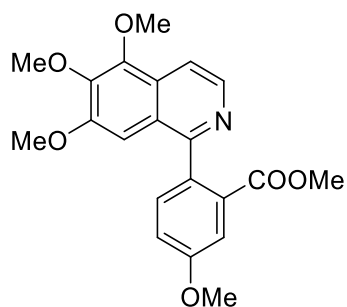
^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 168.1 (C=O), 159.9 (C-5), 158.5 (C-1'), 153.2 (C-7'), 150.7 (C-6'), 141.6 (C-3'), 133.8 (C-2), 133.5 (C-4a'), 133.3 (C-1), 132.6 (C-3), 123.8 (C-8a'), 119.0 (C-4'), 118.0 (C-4), 115.4 (C-6), 105.5 (C-5'), 105.4 (C-8'), 56.4 (7'-OCH₃), 56.2 (2C, 5-, 6'-OCH₃), 52.4 (COOCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3071, 3012, 2965, 2943, 2838, 2360, 2342, 1714, 1618, 1568, 1508, 1480, 1435, 1414, 1351, 1319, 1291, 1235, 1161, 1127, 1084, 1038, 887, 864, 831, 799

HRMS (EI): m/z (%) = 353.1258 (berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5$: 353.1263)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

2-(5,6,7-Trimethoxyisochinolin-1-yl)-5-methoxybenzoesäuremethylester (151)



$C_{21}H_{21}NO_6$

$M_r = 383.40$

Die Darstellung von **151** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift G aus **154** (0.219 g, 0.635 mmol), **156** (0.222 g, 0.760 mmol) und $Pd(PPh_3)_4$ (0.035 g, 0.030 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat = 1 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.157 g (65 %), hellgelbe Nadeln

Schmelzpunkt/-bereich: 134 – 135 °C (Lit.¹³⁰ 131.5 – 134.5 °C)

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 3'-H), 7.80 (dd, $J = 5.8, 0.8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.19 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.77 (s, 1H, 8'-H), 4.06 (s, 3H, 5'-OCH₃), 3.97 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.93 (s, 3H, 7'-OCH₃), 3.75 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.43 (s, 3H, COOCH₃)

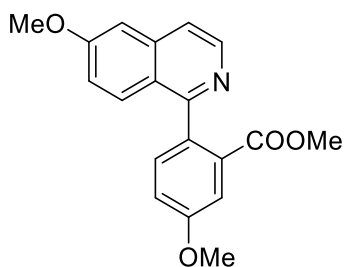
^{13}C NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 168.0 (C=O), 160.0 (C-5), 158.8 (C-1'), 154.1 (C-7'), 147.4 (C-5'), 144.2 (C-6'), 141.0 (C-3'), 133.7 (C-2), 133.2 (C-1), 132.6 (C-3), 128.6 (C-4a'), 125.1 (C-8a'), 118.0 (C-4), 115.5 (C-6), 114.1 (C-4'), 101.6 (C-8'), 62.0 (5'-OCH₃), 61.5 (6'-OCH₃), 56.3 (5-OCH₃), 56.2 (7'-OCH₃), 52.4 (COOCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3008, 2938, 2840, 2360, 2342, 1713, 1614, 1572, 1556, 1488, 1476, 1443, 1405, 1376, 1297, 1241, 1193, 1126, 1070, 1041, 1028, 1001, 956, 868, 835

HRMS (EI): m/z (%) = 383.1364 (berechnet für $C_{21}H_{21}NO_6$: 383.1369)

HPLC-Reinheit: 96 % (210 nm; Methode 2), 97 % (254 nm; Methode 2)

2-(6-Methoxyisochinolin-1-yl)-5-methoxybenzoesäuremethylester (157)



$C_{19}H_{17}NO_4$

$M_r = 323.35$

Die Darstellung von **157** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift G aus **155** (0.360 g, 1.26 mmol), **156** (0.442 g, 1.51 mmol) und $Pd(PPh_3)_4$ (0.073 g, 0.062 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol = 97 : 3) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.304 g (75 %), hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 76 – 77 °C

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 3'-H), 7.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.57 – 7.53 (m, 2H, 4'-, 8'-H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 3-H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.08 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H, 7'-H), 3.95 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.93 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.43 (s, 3H, COOCH₃)

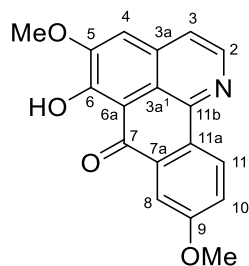
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 167.3 (C=O), 160.6 (C-6'), 160.3 (C-1'), 159.6 (C-5), 142.6 (C-3'), 138.3 (C-4a'), 133.3 (C-1), 132.2 (C-3), 132.1 (C-2), 128.9 (C-4'), 123.5 (C-8a'), 120.0 (C-7'), 119.3 (C-8'), 118.2 (C-4), 115.1 (C-6), 104.6 (C-5'), 55.8 (6'-OCH₃), 55.6 (5-OCH₃), 52.1 (COOCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3055, 2953, 2835, 1714, 1621, 1560, 1507, 1468, 1437, 1406, 1375, 1357, 1313, 1256, 1233, 1222, 1120, 1077, 1029, 986, 973, 858, 840, 793, 782, 680

HRMS (EI): m/z (%) = 323.1154 (berechnet für $C_{19}H_{17}NO_4$: 323.1158)

HPLC-Reinheit: 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

6-Hydroxy-5,9-dimethoxy-7*H*-dibenzo[*de,h*]chinolin-7-on (158; 6-*O*-Demethylmenisporphin)



$C_{18}H_{13}NO_4$

$M_r = 307.31$

Die Darstellung von **158** erfolgte nach der allgemeinen Synthesvorschrift H aus **142** (0.611 g, 1.73 mmol) mit konzentrierter Salzsäure (10 mL), Wasser (100 mL) und zur Extraktion mit *n*-Butanol (4 × 250 mL). Die unaufgereinigte Carbonsäure wurde weiter mit Eatons Reagenz (5 mL) umgesetzt, in 10%iger Ammoniak-Lösung (100 mL) aufgenommen und mit Dichlormethan (4 × 100 mL) extrahiert.

Ausbeute: 0.239 g (45 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 245 – 246 °C (Lit.¹²⁹ 248 – 249 °C)

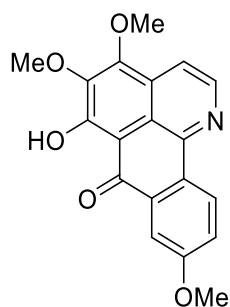
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 11-H), 8.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 2-H), 7.95 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 8-H), 7.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 7.47 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H, 10-H), 7.33 (s, 1H, 4-H), 4.11 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.02 (s, 3H, 9-OCH₃)

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 184.8 (C=O), 164.7 (C-6), 161.0 (C-9), 153.0 (C-5), 144.2 (C-2), 143.9 (C-11b), 131.9 (C-7a), 131.2 (C-11a), 130.8 (C-3a), 127.3 (C-11), 123.4 (C-10), 119.9 (C-3), 116.4 (C-3a¹), 112.3 (C-4), 109.0 (C-6a), 107.4 (C-8), 56.5 (5-OCH₃), 55.9 (9-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3422, 2978, 2841, 2360, 2342, 1584, 1494, 1481, 1438, 1278, 1202, 1028, 1003, 866, 840, 818, 668, 623

HRMS (EI): *m/z* (%) = 307.0829 (berechnet für C₁₈H₁₃NO₄: 307.0845)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

6-Hydroxy-4,5,9-trimethoxy-7H-dibenzo[de,h]chinolin-7-on (159; Dauriporphinolin) $C_{19}H_{15}NO_5$ $M_r = 337.33$

Die Darstellung von **159** erfolgte nach der allgemeinen Synthesvorschrift H aus **151** (0.339 g, 0.884 mmol) mit konzentrierter Salzsäure (5 mL), Wasser (50 mL) und zur Extraktion mit *n*-Butanol (4 × 100 mL). Die unaufgereinigte Carbonsäure wurde weiter mit Eatons Reagenz (5 mL) umgesetzt, in 10%iger Ammoniak-Lösung (50 mL) aufgenommen und mit Dichlormethan (4 × 50 mL) extrahiert.

Ausbeute: 0.137 g (58 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 196 – 197 °C

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.00$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 11-H), 8.81 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 2-H), 7.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 3-H), 7.95 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 8-H), 7.45 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H, 10-H), 4.36 (s, 3H, 4-OCH₃), 4.10 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.02 (s, 3H, 9-OCH₃)

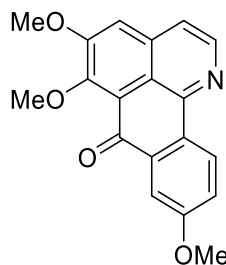
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 181.9$ (C=O), 170.7 (C-6), 161.0 (C-9), 154.8 (C-4), 143.9 (C-11), 143.8 (C-11b), 140.7 (C-5), 131.9 (C-7a), 130.6 (C-11a), 127.4 (C-3a), 127.2 (C-2), 122.8 (C-10), 117.6 (C-3a¹), 116.1 (C-3), 107.1 (C-8), 106.1 (C-6a), 61.8 (4-OCH₃), 61.7 (5-OCH₃), 55.9 (9-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3448, 2948, 2366, 2345, 1611, 1577, 1560, 1486, 1457, 1397, 1375, 1288, 1145, 1090, 1073, 1014, 980, 829, 741, 638

HRMS (EI): m/z (%) = 337.0940 (berechnet für $C_{19}H_{15}NO_5$: 337.0950)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 5), > 99 % (254 nm; Methode 5)

5,6,9-Trimethoxy-7*H*-dibenzo[*de,h*]chinolin-7-on (112; Menisporphin)



$C_{19}H_{15}NO_4$

$M_r = 321.33$

Die Darstellung von **112** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift I aus **158** (0.200 g, 0.651 mmol), Ag_2O (1.054 g, 4.55 mmol) und Iodmethan (9.7 mL, 156 mmol). **112** wurde bei der FSC als erstes Produkt eluiert ($R_f = 0.3$; Dichlormethan/Aceton 98 : 2).

Ausbeute: 0.070 g (33 %), gelbe Nadeln

Schmelzpunkt/-bereich: 185 – 186 °C (Lit.¹²⁹ 199.5 – 200.5 °C)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 11-H), 8.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 8-H), 7.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.39 (s, 1H, 4-H), 7.33 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H, 10-H), 4.14 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.07 (s, 3H, 9-OCH₃), 3.98 (s, 3H, 6-OCH₃)

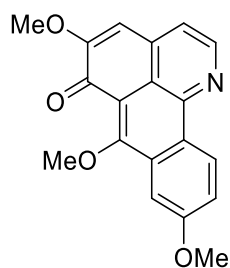
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 182.8 (C=O), 161.5 (C-6), 156.6 (C-9), 155.7 (C-5), 147.5 (C-11b), 143.8 (C-2), 135.0 (C-7a), 133.4 (C-11a), 129.8 (C-3a), 127.0 (C-11), 122.1 (C-10), 120.6 (C-3a¹), 119.2 (C-3), 118.6 (C-6a), 111.6 (C-4), 109.1 (C-8), 61.7 (6-OCH₃), 56.4 (5-OCH₃), 55.8 (9-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2965, 2361, 1656, 1604, 1474, 1413, 1349, 1279, 1242, 1140, 1027, 1013, 992, 864, 843, 628, 607

HRMS (EI): m/z (%) = 321.0996 (berechnet für $C_{19}H_{15}NO_4$: 321.1001)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

Das Isomer **5,7,9-trimethoxy-6*H*-dibenzo[*de,h*]chinolin-6-on (160)** wurde beim oben beschriebenen Ansatz als zweites Produkt erhalten ($R_f = 0.2$; Dichlormethan/Aceton 98 : 2)



Ausbeute: 0.049 g (23 %), gelbe Nadeln

Schmelzpunkt/-bereich: 168 – 169 °C (Lit.¹²⁹ 173 – 175 °C)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 11-H), 8.87 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, 2-H), 7.86 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 8-H), 7.50 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H, 10-H), 7.44 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.77 (s, 1H, 4-H), 4.22 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.02 (s, 3H, 9-OCH₃), 3.98 (s, 3H, 5-OCH₃)

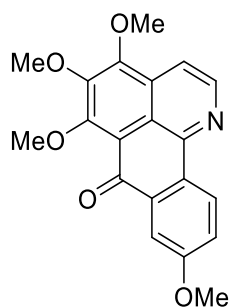
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 177.9 (C=O), 164.2 (C-7), 160.5 (C-9), 156.1 (C-5), 147.9 (C-2), 142.1 (C-11b), 135.1 (C-3a), 131.8 (C-7a), 130.3 (C-11a), 126.8 (C-11), 122.2 (C-10), 119.9 (C-3), 117.8 (C-3a¹), 115.5 (C-6a), 109.2 (C-4), 104.8 (C-8), 62.7 (7-OCH₃), 56.1 (5-OCH₃), 55.8 (9-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2937, 1648, 1624, 1519, 1455, 1418, 1307, 1286, 1267, 1225, 1200, 1138, 1090, 1029, 985, 838

HRMS (EI): m/z (%) = 321.0995 (berechnet für C₁₉H₁₅NO₄: 321.1001)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

4,5,6,9-Tetramethoxy-7*H*-dibenzo[*de,h*]chinolin-7-on (113; Dauriporphin)



$C_{20}H_{17}NO_5$

$M_r = 351.36$

Die Darstellung von **113** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift I aus **159** (0.170 g, 0.504 mmol), Ag_2O (0.811 g, 3.50 mmol) und Iodmethan (7.5 mL, 120 mmol). **113** wurde bei der FSC als erstes Produkt eluiert ($R_f = 0.3$; Dichlormethan/Aceton 98 : 2).

Ausbeute: 0.086 g (49 %), gelbe Nadeln

Schmelzpunkt/-bereich: 159 – 161 °C (Lit.¹³⁰ 161 – 163 °C)

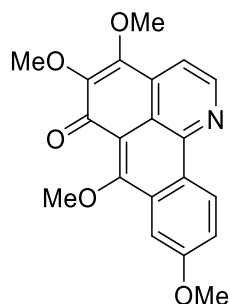
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 11-H), 8.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 2-H), 7.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 8-H), 7.32 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, 10-H), 4.27 (s, 3H, 4-OCH₃), 4.17 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.05 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.98 (s, 3H, 9-OCH₃)
 ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 181.6 (C=O), 161.6 (C-9), 161.0 (C-6), 153.2 (C-4), 147.5 (C-11b), 146.5 (C-5), 143.2 (C-2), 135.2 (C-7a), 129.6 (C-11a), 128.6 (C-3a), 127.1 (C-11), 121.8 (C-10), 120.2 (C-3a¹), 116.6 (C-6a), 114.6 (C-3), 109.0 (C-8), 62.0 (2C, 5-, 6-OCH₃), 61.9 (4-OCH₃), 55.8 (9-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2946, 2363, 2345, 1645, 1602, 1572, 1487, 1467, 1458, 1396, 1352, 1336, 1280, 1214, 1126, 1022, 830, 734, 636

HRMS (EI): m/z (%) = 351.1099 (berechnet für $C_{20}H_{17}NO_5$: 351.1107)

HPLC-Reinheit: 99 % (210 nm; Methode 6), 99 % (254 nm; Methode 6)

Das Isomer **4,5,7,9-Tetramethoxy-6H-dibenzo[de,h]chinolin-6-on (161)** wurde beim oben beschriebenen Ansatz als zweites Produkt erhalten ($R_f = 0.2$; Dichlormethan/Aceton 98 : 2)



Ausbeute: 0.051 g (29 %), gelbe Nadeln

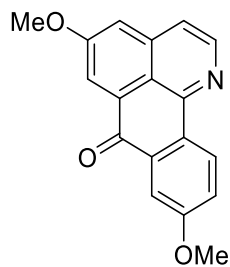
Schmelzpunkt/-bereich: 194 – 196 °C (Lit.¹³⁰ 159 – 161.5 °C)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 11-H), 8.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 2-H), 7.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 8-H), 7.50 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H, 10-H), 4.30 (s, 3H, 4-OCH₃), 4.22 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.03 (s, 3H, 9-OCH₃), 4.02 (s, 3H, 5-OCH₃)
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 180.3 (C=O), 162.9 (C-7), 160.6 (C-9), 152.3 (C-4), 147.9 (C-2), 143.0 (C-5), 142.3 (C-11b), 133.5 (C-3a), 131.9 (C-7a), 129.8 (C-11a), 126.9 (C-11), 121.7 (C-10), 117.9 (C-3a¹), 116.9 (C-3), 115.5 (C-6a), 104.9 (C-8), 62.6 (7-OCH₃), 61.2 (4-OCH₃), 61.1 (5-OCH₃), 55.8 (9-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2936, 1622, 1615, 1560, 1521, 1455, 1419, 1373, 1355, 1302, 1271, 1228, 1204, 1127, 1088, 1069, 1019, 989, 935, 830

HRMS (EI): m/z (%) = 351.1108 (berechnet für C₂₀H₁₇NO₅: 351.1107)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

5,9-Dimethoxy-7*H*-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-one (162; Bianfugecin) $C_{18}H_{13}NO_3$ $M_r = 291.31$

Die Darstellung von **162** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift H aus **157** (0.120 g, 0.371 mmol) mit konzentrierter Salzsäure (5 mL), Wasser (50 mL) und zur Extraktion mit *n*-Butanol (4 × 100 mL). Die unaufgereinigte Carbonsäure wurde weiter mit Eatons Reagenz (4 mL) umgesetzt, in 10%iger Ammoniak-Lösung (50 mL) aufgenommen und mit Dichlormethan (4 × 50 mL) extrahiert.

Ausbeute: 0.008 g (7 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 196 – 198 °C (Lit.¹⁵¹ 199 – 201 °C)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)

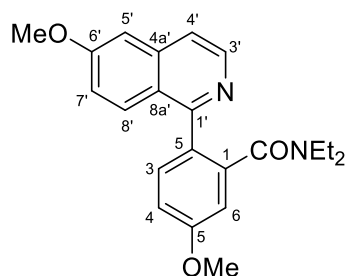
Die ¹H NMR-Daten stimmen mit Literaturangaben überein.¹⁵¹

¹³C NMR: zu geringe Signalstärke

HRMS (EI): *m/z* (%) = 291.0895 (berechnet für C₁₈H₁₃NO₃: 291.0895)

HPLC-Reinheit: nicht bestimmt

***N,N*-Diethyl-5-methoxy-2-(6-methoxyisochinolin-1-yl)benzamid (163)**



$C_{22}H_{24}N_2O_3$

$M_r = 364.45$

Die Darstellung von **163** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift J aus Diethylamin (0.082 g, 1.12 mmol), Trimethylaluminium (2.0 M in Toluol; 0.56 mL, 1.12 mmol) und **157** (0.181 g, 0.560 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 2 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.064 g (31 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 156 – 157 °C

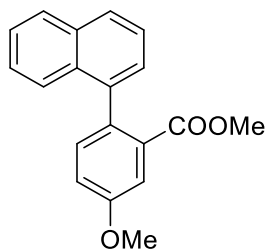
1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, 3'-H), 7.81 – 7.78 (m, 1H, 8'-H), 7.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, 4'-H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.13 – 7.11 (m, 2H, 7'-, 5'-H), 7.04 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 6.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 6-H), 3.94 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.90 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.45 – 2.86 (br m, 4H, 2 x CH₂), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 0.59 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃)

^{13}C NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 170.0 (C=O), 161.2 (C-5), 160.1 (C-6'), 159.1 (C-4a'), 142.9 (C-3'), 140.2 (C-1), 139.0 (C-1'), 132.2 (C-3), 130.1 (C-8'), 129.9 (C-2), 123.6 (C-8a'), 120.1 (C-7'), 119.7 (C-4'), 114.3 (C-4), 112.4 (C-6), 104.9 (C-5'), 56.1 (5-OCH₃), 56.0 (6'-OCH₃), 43.4 (CH₂), 38.4 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.0 (CH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2963, 2933, 2361, 1625, 1601, 1560, 1475, 1376, 1361, 1269, 1234, 1128, 1029, 974, 880, 868, 826

HRMS (EI): m/z (%) = 364.1752 (berechnet für $C_{22}H_{24}N_2O_3$: 364.1787)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

5-Methoxy-2-(naphthalin-1-yl)benzoesäuremethylester (164)C₁₉H₁₆O₃M_r = 292.33

Zu einer Lösung von 2-Brom-5-methoxybenzoesäuremethylester (**145**; 0.980 g, 4.00 mmol), Naphthalin-1-boronsäure (**165**; 0.826 g, 4.80 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (0.231 g, 0.200 mmol) in THF (24 mL) wurde eine K₂CO₃-Lösung (1.0 M in Wasser; 12.0 mL, 12.00 mmol) zugegeben. Der Ansatz wurde unter N₂-Atmosphäre 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz in Wasser (50 mL) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels FSC (*i*-Hexan/Ethylacetat = 9 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.791 g (68 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 129 – 130 °C

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 8'-H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 2'-H), 7.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 6-H), 7.52 – 7.44 (m, 3H, 7'-, 5'-, 3'-H), 7.37 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.33 – 7.27 (m, 2H, 4'-, 3-H), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H, 4-H), 3.92 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.39 (s, 3H, COOCH₃)

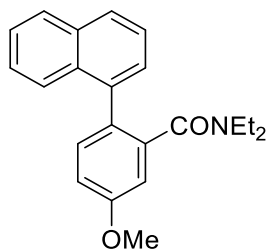
¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 167.9 (C=O), 159.5 (C-5), 140.1 (C_{ar}), 134.1 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 133.6 (C-4'), 133.0 (C_{ar}), 133.0 (C_{ar}), 128.7 (C-8'), 127.8 (C-2'), 126.8 (C-3'), 126.4 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 118.1 (C-4), 115.3 (C-6), 56.2 (5-OCH₃), 52.2 (COOCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3015, 2950, 1719, 1602, 1559, 1495, 1430, 1395, 1283, 1248, 1214, 1118, 1075, 1055, 1033, 881, 834, 806, 787

HRMS (EI): *m/z* (%) = 292.1086 (berechnet für C₁₉H₁₆O₃: 292.1099)

HPLC-Reinheit: 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

***N,N*-Diethyl-5-methoxy-2-(naphthalin-1-yl)benzamid (166)**



$C_{22}H_{23}NO_2$

$M_r = 333.43$

Die Darstellung von **166** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift J aus Diethylamin (0.100 g, 1.37 mmol), Trimethylaluminium (2.0 M in Toluol; 0.68 mL, 1.37 mmol) und **164** (0.200 g, 0.684 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 1 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.133 g (58 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 107 – 109 °C

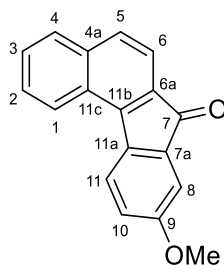
1H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$, 333 K): δ (ppm) = 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 8'-H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 2'-H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5'-H), 7.52 – 7.41 (m, 3H, 6'-, 3'-, 7'-H), 7.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, 4'-H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.11 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H, 4-H), 6.95 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 6-H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.16 – 2.57 (br m, 4H, 2 x CH_2), 0.95 – 0.54 (m, 3H, CH_3), 0.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, $(CD_3)_2SO$, 333K): δ (ppm) = 168.0 (C=O), 158.4 (C-5), 138.8 (C-1'), 136.3 (C-8a'), 133.0 (C-1), 131.9 (C-3), 131.4 (C-4a'), 128.3 (C-2), 127.8 (C-8'), 127.3 (C-2'), 127.0 (C-4'), 125.5 (C-3'), 125.3 (C-5'), 124.6 (2C, C-6', -7'), 113.7 (C-4), 111.5 (C-6), 55.2 (OCH_3), 41.8 (CH_2), 36.9 (CH_2), 13.1 (CH_3), 11.2 (CH_3)

IR (KBr Pressling): ν (cm^{-1}) = 3056, 2970, 2933, 2836, 1630, 1607, 1564, 1473, 1460, 1432, 1393, 1314, 1290, 1271, 1230, 1169, 1074, 1035, 803, 780

HRMS (EI): m/z (%) = 333.1719 (berechnet für $C_{22}H_{23}NO_2$: 333.1729)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 6), > 99 % (254 nm; Methode 6)

9-Methoxy-7*H*-benzo[*c*]fluoren-7-on (167) $C_{18}H_{12}O_2$ $M_r = 260.29$

166 (0.060 g, 0.180 mmol) wurde in wasserfreiem THF (2 mL) gelöst in einem trockenen und stickstoffgefluteten 10 mL-Schlenkrohr vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurde LDA (2.0 M in THF/Heptan/Ethylbenzol; 0.36 mL, 0.720 mmol) tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde weitergerührt. Die Mischung wurde mit D₂O (0.30 mL) versetzt und 20 Minuten gerührt. Gesättigte NH₄Cl-Lösung (3 mL) wurde zugegeben und die Mischung wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/*i*-Hexan = 1 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.018 g (38 %), roter Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 133 – 134 °C

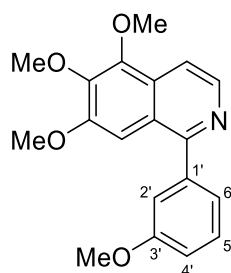
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.42 – 8.39 (m, 1H, 1-H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 11-H), 7.88 – 7.85 (m, 1H, 4-H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 7.62 – 7.55 (m, 2H, 3-, 2-H), 7.20 – 7.19 (m, 1H, 8-H), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H, 10-H), 3.87 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 194.3 (C=O), 161.0 (C-9), 144.0 (C-11b), 138.5 (C-6a), 137.3 (C-11a), 137.0 (C-7a), 132.1 (C-4a), 129.9 (C-4), 129.0 (C-5), 128.8 (C-11c), 128.7 (C-2), 127.9 (C-3), 125.4 (C-1), 124.7 (C-11), 120.0 (C-6), 118.7 (C-10), 110.6 (C-8), 56.2 (OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2903, 1714, 1606, 1573, 1483, 1465, 1386, 1369, 1282, 1265, 1246, 1225, 1017, 1001, 868, 823, 774

HRMS (EI): m/z (%) = 260.0836 (berechnet für $C_{18}H_{12}O_2$: 260.0837)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 3), > 99 % (254 nm; Methode 3)

5,6,7-Trimethoxy-1-(3-methoxyphenyl)isochinolin (173)C₁₉H₁₉NO₄M_r = 325.36

Eine Lösung von **154** (0.104 g, 0.300 mmol) in THF (2 mL) wurde mit 2-(3-Methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**172**; nach Literatur¹⁷² synthetisiert) (0.084 g, 0.360 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0.017 g, 0.015 mmol) und K₂CO₃-Lösung (1.0 M in Wasser; 0.90 mL, 0.900 mmol) wurde der Ansatz 24 Stunden unter N₂-Atmosphäre bei 85 °C in einem geschlossenen Druckrohr erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz in Wasser (20 mL) gegossen und mit Ethylacetat (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 1 : 2) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.059 g (60 %), amorpher hellgelber Feststoff

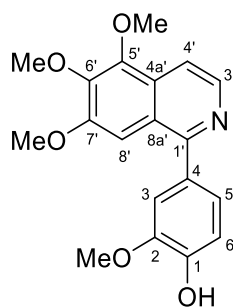
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 3-H), 7.83 (dd, *J* = 5.7, 0.8 Hz, 1H, 4-H), 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.25 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.23 – 7.21 (m, 2H, 8-, 2'-H), 7.03 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H, 4-H), 4.06 (s, 3H, 6-OCH₃), 3.99 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.86 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.82 (s, 3H, 3'-OCH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 160.3 (C-3'), 158.7 (C-1), 154.2 (C-7), 147.3 (C-6), 144.4 (C-5), 142.1 (C-1'), 141.2 (C-3), 129.8 (C-5'), 129.4 (C-4a), 124.3 (C-8a), 122.5 (C-6'), 115.4 (C-2'), 114.9 (C-4'), 114.4 (C-4), 102.4 (C-8), 62.1 (6-OCH₃), 61.5 (7-OCH₃), 56.3 (3'-OCH₃), 55.9 (5-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2937, 2833, 1581, 1557, 1474, 1426, 1404, 1376, 1317, 1289, 1250, 1195, 1125, 1100, 1040, 1008, 959, 836, 750, 703

HRMS (EI): *m/z* (%) = 325.1325 (berechnet für C₁₉H₁₉NO₄: 325.1314)

HPLC-Reinheit: 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

2-Methoxy-4-(5,6,7-trimethoxyisochinolin-1-yl)phenol (174)C₁₉H₁₉NO₅M_r = 341.36

Eine Lösung von **154** (0.138 g, 0.400 mmol) in THF (2.5 mL) wurde mit 2-Methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (**175**; nach Literatur¹⁷³ synthetisiert) (0.120 g, 0.480 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0.023 g, 0.020 mmol) und K₂CO₃-Lösung (1.0 M in Wasser; 1.2 mL, 1.20 mmol) wurde der Ansatz 24 Stunden unter N₂-Atmosphäre bei 85 °C in einem geschlossenen Druckrohr erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz in Wasser (20 mL) gegossen und mit Ethylacetat (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 1 : 2) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.053 g (39 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 133 – 134 °C

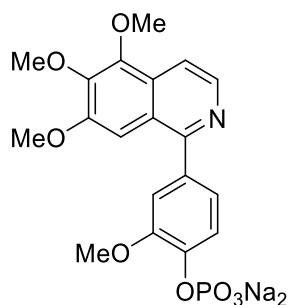
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, 3'-H), 7.79 (dd, *J* = 5.7, 0.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.27 (s, 1H, 8'-H), 7.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 3-H), 7.19 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H, 5-H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 6-H), 6.20 (b rs, 1H, OH), 4.05 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.99 (s, 3H, 5'-OCH₃), 3.92 (s, 3H, 6'-OCH₃), 3.84 (s, 3H, 7'-OCH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 158.7 (C-1'), 154.1 (C-7'), 147.4 (C-5'), 147.3 (C-2), 146.8 (C-1), 144.3 (C-6'), 141.1 (C-3'), 132.8 (C-4), 129.4 (C-4a'), 124.3 (C-8a'), 123.4 (C-5), 114.5 (C-6), 114.0 (C-4'), 113.1 (C-3), 102.6 (C-8'), 62.1 (2-OCH₃), 61.5 (6'-OCH₃), 56.6 (5'-OCH₃), 56.3 (7'-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3421, 2934, 2832, 1741, 1701, 1610, 1589, 1557, 1518, 1476, 1422, 1404, 1376, 1312, 1258, 1218, 1192, 1124, 1095, 1037, 1007, 960, 874, 827, 746

HRMS (EI): m/z (%) = 341.1276 (berechnet für $C_{19}H_{19}NO_5$: 341.1263)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

Dinatrium[2-methoxy-4-(5,6,7-trimethoxyisochinolin-1-yl)phenylphosphat] (176)C₁₉H₁₈NNa₂O₈PM_r = 465.31

Eine Lösung von POCl₃ (0.115 g, 0.750 mmol) wurde in wasserfreiem Dichlormethan (1 mL) in einem trockenen und stickstoffgefluteten 10 mL-Schlenk Kolben vorgelegt. Bei 0 °C wurde eine Lösung von **174** (0.085 g, 0.249 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (1 mL) zugegeben. Anschließend wurde eine Lösung von wasserfreiem Triethylamin (0.114 g, 1.13 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (1 mL) langsam zugetropft und es wurde zehn Minuten bei 0 °C weiter gerührt. Nach Zugabe von Wasser (5 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser (5 mL) suspendiert und mit 0.5 M NaOH-Lösung auf pH ~10 eingestellt. Die Suspension wurde acht Stunden bei 70 °C gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat (3 × 10 mL) gewaschen. Das wässrige Filtrat wurde mit Acetonitril (5 mL) versetzt und im Vakuum eingeeengt. Dieser Vorgang wurde zwei weitere Male wiederholt um restliches Wasser zu entfernen. Der gelbe Rückstand wurde mittels RP-18-FSC aufgereinigt. Dazu wurde das Rohprodukt in Wasser gelöst auf die Säule aufgebracht. Verunreinigungen wurden mit Wasser (dreifaches Säulenvolumen) von der Säule gespült. Anschließend wurde das Produkt mit Methanol eluiert. Das Methanol-Eluat wurde im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 0.048 g (41 %), beiger Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 99 – 102 °C

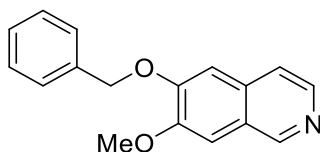
¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ (ppm) = 8.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, 3'-H), 7.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 7.25 – 7.20 (m, 1H, 3-H), 7.17 (s, 1H, 8'-H), 7.15 – 7.09 (m, 1H, 5-H), 3.98 (s, 3H, 7'-OCH₃), 3.95 (s, 3H, 5'-OCH₃), 3.91 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.79 (s, 3H, 6'-OCH₃)

¹³C NMR (126 MHz, D₂O): δ (ppm) = 157.3 (C-1'), 152.9 (C-6'), 149.9 (d, J_{C-P} = 6.1 Hz, C-2), 145.4 (C-5'), 144.2 (~d, J_{C-P} = 5.6 Hz, C-1), 144.1 (C-7'), 137.8 (C-3'), 131.5 (C-4), 129.0 (C-4a'), 123.3 (C-8a'), 122.7 (C-5), 120.2 (d, J_{C-P} = 1.8 Hz, C-6), 114.4 (C-4'), 114.1 (C-3), 103.0 (C-8'), 61.9 (7'-OCH₃), 61.2 (5'-OCH₃), 56.2 (2-OCH₃), 55.8 (6'-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2939, 2360, 2342, 1585, 1557, 1516, 1488, 1476, 1416, 1402, 1377, 1321, 1258, 1217, 1177, 1127, 1097, 1040, 988, 883, 830, 749, 713

HRMS (ESI): m/z (%) = 420.08597 [M - H]⁻ (berechnet für C₁₉H₁₉NO₈P⁻: 420.08538)

HPLC-Reinheit: keine praktikable Methode gefunden

6-Benzoyloxy-7-methoxyisochinolin (179) $C_{17}H_{15}NO_2$ $M_r = 265.31$

4-Benzoyloxy-3-methoxybenzaldehyd (**180**; 4.99 g, 20.6 mmol) wurde in Toluol (50 mL) gelöst, mit Aminoacetaldehyddimethylacetal (**181**; 2.38 g, 22.7 mmol) versetzt und 16 Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol (100 mL) aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und portionsweise über 30 Minuten mit $NaBH_4$ (1.56 g, 41.2 mmol) versetzt. Nach kompletter Zugabe wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und vier Stunden weiter gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser (100 mL) aufgenommen und mit Dichlormethan (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der verbliebene Rückstand wurde in Dichlormethan (100 mL) gelöst, mit festem NaOH (1.40 g, 35.0 mmol) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0.490 g, 1.44 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann wurde eine Lösung von *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (4.71 g, 24.7 mmol) in Dichlormethan (60 mL) über eine Stunde zugetropft. Anschließend wurde die Mischung eine Stunde weiter gerührt und danach mit Wasser (100 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (2 × 100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 1,4-Dioxan (150 mL) gelöst, mit wässriger 6 M Salzsäure (30 mL) versetzt und 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz in Wasser (150 mL) gegossen und mit Diethylether (2 × 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit 6 M NaOH-Lösung auf pH > 9 eingestellt und mit Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.294 g (24 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 140 – 141 °C (Lit.¹⁹¹ 138 – 139 °C)

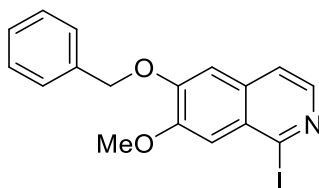
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.04 (s, 1H, 1-H), 8.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 7.51 – 7.47 (m, 2H, 2'-, 6'-H), 7.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 7.43 – 7.38 (m, 2H, 3'-, 5'-H), 7.36 – 7.31 (m, 1H, 4'-H), 7.21 (s, 1H, 8-H), 7.10 (s, 1H, 5-H), 5.29 (s, 2H, CH₂), 4.03 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.3 (C-6), 150.8 (C-7), 150.1 (C-1), 142.1 (C-3), 136.2 (C-1'), 132.5 (C-4a), 128.9 (2C, C-3',-5'), 128.3 (C-4'), 127.4 (2C, C-2',-6'), 125.0 (C-8a), 119.4 (C-4), 106.5 (C-5), 105.7 (C-8), 70.9 (CH₂), 56.2 (OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 3004, 1622, 1504, 1463, 1416, 1383, 1337, 1260, 1246, 1209, 1139, 1016, 997, 989, 868, 754

HRMS (ESI): *m/z* (%) = 265.1110 (berechnet für C₁₇H₁₅NO₂: 265.1103)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

6-Benzoyloxy-1-iod-7-methoxyisochinolin (182)C₁₇H₁₄INO₂M_r = 391.21

6-Benzoyloxy-7-methoxyisochinolin (**179**; 0.531 g, 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von TMPMgCl·LiCl (**38**; 1.0 M in THF/Toluol; 3.0 mL, 3.00 mmol) in wasserfreiem THF (8 mL) metalliert. Nach der Metallierungsperiode wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Iod (0.761 g, 3.00 mmol) in wasserfreiem THF (3 mL) wurde zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und eine Stunde weiter gerührt bevor gesättigte NH₄Cl-Lösung (4 mL) und gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung (4 mL) zugegeben wurde. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat = 5 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.482 g (62 %), brauner Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 139 – 140 °C

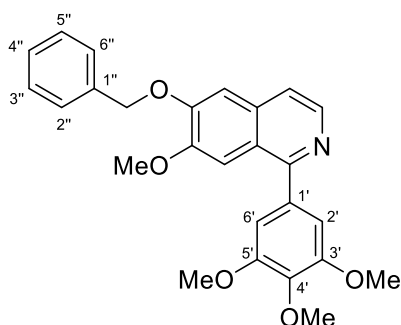
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.09 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 3-H), 7.50 – 7.46 (m, 2H, 2'-,6'-H), 7.43 – 7.34 (m, 5H, 3'-,4'-,5'-, 4-, 8-H), 7.04 (s, 1H, 5-H), 5.30 (s, 2H, CH₂), 4.08 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.7 (C-6), 152.0 (C-7), 142.0 (C-3), 135.9 (C-1'), 132.5 (C-1), 128.9 (2C, C-3', -5'), 128.5 (C-4'), 128.3 (C-8a), 127.5 (2C, C-2', -6'), 124.9 (C-4a), 120.3 (C-4), 111.4 (C-8), 106.9 (C-5), 71.1 (CH₂), 56.4 (OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2941, 1614, 1551, 1501, 1462, 1442, 1391, 1370, 1284, 1246, 1229, 1143, 1014, 988, 919, 877, 855, 783, 761, 703, 581

HRMS (EI): *m/z* (%) = 391.0070 (berechnet für C₁₇H₁₄INO₂: 391.0069)

HPLC-Reinheit: 97 % (210 nm; Methode 6), 99 % (254 nm; Methode 6)

6-Benzyloxy-7-methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isochinolin (184)C₂₆H₂₅NO₅M_r = 431.49

Eine Lösung von **182** (0.391 g, 1.00 mmol) in THF (6 mL) wurde mit 3,4,5-Trimethoxyphenylboronsäure (**183**; 0.254 g, 1.20 mmol) versetzt. Nach der Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (0.059 g, 0.050 mmol) und K₂CO₃-Lösung (1.0 M in Wasser; 3.0 mL, 3.00 mmol) wurde der Ansatz 16 Stunden unter N₂-Atmosphäre bei 90 °C in einem geschlossenen Druckrohr erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz in Wasser (50 mL) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan = 2 : 1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.395 g (92 %), gelber Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 152 – 153 °C

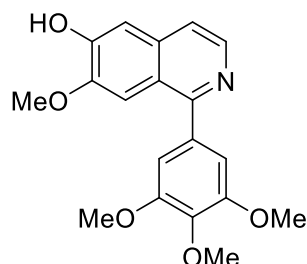
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 3-H), 7.52 – 7.48 (m, 3H, 2''-, 6''-, 4-H), 7.47 (s, 1H, 8-H), 7.46 – 7.41 (m, 2H, 3''-, 5''-H), 7.40 – 7.35 (m, 1H, 4''-H), 7.23 (s, 1H, 5-H), 6.93 (s, 2H, 2'-, 6'-H), 5.24 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 6H, 3'-, 5'-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.86 (s, 3H, 7-OCH₃)

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 158.5 (C-1), 153.8 (2C, C-3', -5'), 152.4 (C-6), 151.0 (C-7), 141.7 (C-3), 138.8 (C-4'), 136.7 (C-1''), 136.2 (C-1'), 134.2 (C-4a), 129.2 (2C, C-3'', -5''), 128.9 (C-4''), 128.5 (2C, C-2'', -6''), 123.0 (C-8a), 119.2 (C-4), 107.5 (2C, C-2', -6'), 107.0 (C-5), 106.3 (C-8), 71.3 (CH₂), 61.1 (4'-OCH₃), 56.7 (2C, 3'-, 5'-OCH₃), 56.4 (7-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2998, 2934, 2834, 1620, 1584, 1558, 1505, 1463, 1415, 1360, 1260, 1237, 1206, 1162, 1125, 1012, 851, 737, 699

HRMS (EI): *m/z* (%) = 431.1729 (berechnet für C₂₆H₂₅NO₅: 431.1733)

HPLC-Reinheit: 98 % (210 nm; Methode 2), 99 % (254 nm; Methode 2)

7-Methoxy-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)isochinolin-6-ol (177) $C_{19}H_{19}NO_5$ $M_r = 341.36$

Die Darstellung von **177** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift D aus **184** (0.341 g, 0.790 mmol) in Methanol (30 mL). Weitere Aufreinigung war nicht nötig.

Ausbeute: 0.220 g (82 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt/-bereich: 223 – 224 °C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (ppm) = 10.29 (s, 1H, OH), 8.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.44 (s, 1H, 8-H), 7.22 (s, 1H, 5-H), 6.99 (s, 2H, 2'-, 6'-H), 3.84 (s, 6H, 3'-, 5'-OCH₃), 3.82 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.76 (s, 3H, 4'-OCH₃)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (ppm) = 156.9 (C-1), 152.7 (2C, C-3', -5'), 150.8 (C-6), 149.6 (C-7), 140.4 (C-3), 137.6 (C-4'), 135.3 (C-1'), 133.6 (C-4a), 121.1 (C-8a), 118.1 (C-4), 108.5 (C-5), 107.0 (2C, C-2', -6'), 105.3 (C-8), 60.1 (4'-OCH₃), 56.0 (2C, 3'-, 5'-OCH₃), 55.4 (7-OCH₃)

IR (KBr Pressling): ν (cm⁻¹) = 2999, 2931, 2829, 1610, 1585, 1469, 1417, 1371, 1269, 1237, 1211, 1167, 1118, 1023, 1005, 905, 856, 650

HRMS (EI): m/z (%) = 341.1256 (berechnet für $C_{19}H_{19}NO_5$: 341.1263)

HPLC-Reinheit: > 99 % (210 nm; Methode 2), > 99 % (254 nm; Methode 2)

6.4 Biologische Testmethoden

Die Testungen auf antimikrobielle Aktivität im Agar-Diffusionstest und auf Zytotoxizität im MTT-Assay wurden im Bereich Biologische Prüfung des AK Bracher von Frau Martina Stadler durchgeführt.

6.4.1 Agar-Diffusionstest

Es wurden 1%ige (m/V) Stammlösungen in Dimethylsulfoxid von den zu testenden Verbindungen hergestellt. Von diesen wurden jeweils 3.0 µL auf Filterplättchen (d = 6 mm) der Fa. Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) aufgetragen. Dies entsprach einer Menge von 30 µg Substanz pro Filterplättchen. Das Antimykotikum Clotrimazol (**186**) und das antibiotisch wirkende Tetracyclin (**185**) wurden dabei als Referenzsubstanzen verwendet. Ebenso wurden von den Referenzsubstanzen 1%ige (m/V) Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt und davon wurden jeweils 3.0 µL auf die Filterplättchen aufgetragen. Dies entsprach einer Menge von 30 µg Substanz pro Filterplättchen. Die Blindwerte wurden durch Auftragen von 3.0 µL Dimethylsulfoxid pro Filterplättchen ermittelt. Vor Aufbringen auf die Testplatten, wurden die Filterplättchen 24 h zum Trocknen ausgelegt.

Die Pilze und Bakterien wurden von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DMSZ) in Braunschweig bezogen und entsprechend der mitgelieferten Vorschriften in Flüssigkultur angezüchtet. Als Nährmedium wurde für *Candida glabrata*, *Hyphopichia burtonii*, *Yarrowia lipolytica*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas marginalis*, ein All-Culture Agar (AC-Agar) der Fa. Sigma verwendet. Für die Herstellung des Nährmediums wurden 35.2 g AC-Agar und 20 g Agar in 1.0 L Wasser suspendiert und anschließend autoklaviert. Für *Streptococcus entericus* wurde ein Agar aus 10.0 g Caseinpepton, 5.0 g Hefeextrakt, 5.0 g Glucose und 5.0 g NaCl in 1.0 L Wasser genutzt, welcher ebenfalls autoklaviert wurde. Unter sterilen Arbeitsbedingungen wurden je 15 mL des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und anschließend mindestens 1 h bei 8 °C gekühlt, bis der Agar erstarrt. Für den Schimmelpilz *Aspergillus niger* dient ein Potato Agar als Nährmedium. Hierzu wurden zur Herstellung 32 g Potato Dextrose Agar und 20 g Agar in 1.0 L Wasser suspendiert und autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen wurden ebenfalls je 15 mL des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und mindestens 1 h bei 8 °C gekühlt. Die erstarrten Agar-Böden wurden mit einem in der Flüssigkultur des jeweiligen Keims getränkten Wattestäbchen bestrichen und sofort mit vier Substanzplättchen, sowie dem als Blindwert und dem als Referenz präparierten Plättchen belegt.

Anschließend wurden die präparierten Agar-Platten 36 h bei 32.1 °C (für Bakterien), bzw. bei 28.0 °C (für Pilze) inkubiert. Der Durchmesser der Hemmhöfe wurde manuell ausgemessen.

6.4.2 MTT-Test an der HL-60 Zelllinie

Der MTT-Test wurde an Zellen der humanen Leukämiezelllinie HL-60 durchgeführt. Die Zellzahl pro Milliliter wurde auf 9×10^5 Zellen eingestellt. Hierzu wurde die aktuelle Zelldichte der Kultur mittels Hämocyten-Zählkammer (Fuchs-Rosenthal) bestimmt und die Zellsuspension auf die erforderliche Zelldichte mit Medium verdünnt. Anschließend wurden in einer 96-Wellplatte je 99 μL Zellsuspension pro Well ausgesät und 24 h bei 37 °C im Brutschrank inkubiert. Von den zu untersuchenden Testsubstanzen wurden jeweils 10 mM Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt, welche anschließend mindestens sechsmal nacheinander im Verhältnis 1:2 verdünnt wurden. Das Well zur Nullwertbestimmung enthält 1 μL Dimethylsulfoxid. Die Kontrollzellen wurden mit reinem Nährmedium versetzt. Als Positivkontrolle wurde eine Triton[®] X-100-Lösung in einer Endkonzentration von 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ zugesetzt. Von jeder Testlösung bzw. von reinem Dimethylsulfoxid und von der Triton[®] X-100-Stammlösung wurden je 1 μL in je ein Well, welches zuvor mit 99 μL der HL-60 Zellsuspension befüllt wurde, pipettiert und 24 h bei 37 °C und 5 % CO_2 inkubiert. Danach wurde jedes Well mit 10 μL MTT-Lösung (5 mg MTT in 1.0 mL PBS) versetzt und weitere 2 h unter den oben angeführten Bedingungen inkubiert. Nach der Inkubationsperiode wurden 190 μL Dimethylsulfoxid pro Well zugesetzt. Nach 1 h unter gelegentlichem Rütteln wurde die 96-Wellplatte photometrisch bei einer Wellenlänge von 570 nm (Referenzwellenläng 630 nm) mit einem MRX Microplate Reader (DYNEX Technologies, Chantilly, USA) vermessen. Die statistische Auswertung sowie die Berechnung der IC_{50} -Werte erfolgt mit Hilfe der Prism 4 Software (GraphPad, La Jolla, USA).

6.4.3 MTT-Test an der HeLa-Zelllinie (durchgeführt in der Arbeitsgruppe von Dr. Oliver Thorn-Seshold am Department für Pharmazie der LMU)

Der MTT-Test wurde an Zellen der humanen Zervixkarzinomzelllinie HeLa durchgeführt. HeLa Zellen wurden in „Dulbecco's modified Eagle's medium“ (DMEM, PAN-Biotech P04-03550) unter Zusatz von 10 % hitze-inaktivierten fetalem Kälberserum, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Penicillin und 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Streptomycin (Sigma Aldrich, P4333) in Kultur gehalten. Das Vorgehen des MTT-Tests beruhte auf dem Standardprotokoll nach Cushman *et al.*¹⁹² Die Zellen wurden in einer 96-Wellplatte ausgesät und 24 h bei 37 °C und 10 % CO_2 -Atmosphäre inkubiert. Lösungen der

zu untersuchenden Testsubstanzen wurden in die jeweiligen Wells pipettiert und anschließend 48 h bei 37 °C und 10 % CO₂-Atmosphäre inkubiert. Danach wurde jedes Well mit 0.5 mg/mL MTT versetzt und 3 h bei 37 °C inkubiert. Die gebildeten Formazan-Kristalle wurden dann in Dimethylsulfoxid suspendiert und bei einer Wellenlänge von 550 nm mit einem FLUOstar Omega Microplate Reader (BMG Labtech, Ortenberg, Deutschland). Die ermittelten IC₅₀-Werte sind als Mittelwert +/- SD angegeben und sind proportional zur Zellzahl.

6.4.4 Immunofluoreszenz-Assay über Konfokalmikroskopie fixierter Zellen

(durchgeführt in der Arbeitsgruppe von Dr. Oliver Thorn-Seshold am Department für Pharmazie der LMU)

HeLa Zellen wurden auf Deckgläser ausgesät und nach Adhäsion mit der zu untersuchenden Substanz **177** 20 h bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurden die Zellen mit vorgewärmter PBS gewaschen und Zellextraktionspuffer (80 mM PIPES pH 6.8, 1 mM MgCl₂, 5 mM EGTA-Dikaliumsalz und 0.5 % Triton[®] X-100) wurde zugesetzt um monomere und dimere Tubulin-Untereinheiten zu entfernen. Nach 30-sekündiger Extraktion wurden die Zellen zehn Minuten mit 0.5 % Glutaraldehyd fixiert. Nach Abfangen des Glutaraldehyds mit 0.1 % NaBH₄ in PBS über sieben Minuten wurden die Deckgläser mit PBS + 0.2 % BSA geblockt. Das „Immunostaining“ wurde mit Anti- α -Tubulin Antikörper (ab18251) und AlexaFluor 488 Sekundärantikörper (A 11008) (von Abcam, Cambridge, UK bzw. Invitrogen, Darmstadt, Deutschland) durchgeführt. Hoechst 33342 (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) wurde in einer Konzentration von 1 μ g/mL zur Anfärbung der Zellkerne benutzt. Die Zellen wurden mit FluorSave Reagent (Calbiochem) befestigt und mit einem Zeiss LSM 510 Meta Confocal Microscope (Zeiss, Jena, Deutschland) analysiert. Die erhaltenen Bilder wurden mit der Software ImageJ open-source (National Institutes of Health) ausgewertet.

7 Verzeichnisse

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
Abb.	Abbildung
Äquiv.	Äquivalent
br	<i>broad</i> (breites Signal im NMR)
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bpin	Pinacolboronsäureester
BSA	<i>Bovine serum albumin</i>
BuLi	Butyllithium
cm	Zentimeter
°C	Grad Celsius
CDI	<i>Colchicine binding domain microtubule inhibitors</i>
δ	chemische Verschiebung [ppm]
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett vom Doppeldublett
dt	Dublett vom Triplett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamiddimethylacetal
DMF-DEA	<i>N,N</i> -Dimethylformamiddiethylacetal
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DoM	directed <i>ortho</i> metalation
DreM	directed remote metalation
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Fa.	Firma

FSC	Flash-Säulenchromatographie
g	Gramm
h	Stunde
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
Hz	Hertz (Sekunde ⁻¹)
<i>i</i> Pr	isopropyl
IC ₅₀	<i>inhibitory concentration</i> (Konzentration an Inhibitor bei 50%iger Zellviabilität im MTT-Assay)
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LTMP	Lithium tetramethylpiperidid
m	Masse
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mM	millimolar
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
µL	Mikroliter
m	Multipllett
<i>m/z</i>	Masse pro Ladungseinheit
M	molar
Me	methyl
MeCN	Acetonitril
Min.	Minute(n)
M _r	relative molare Masse
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
MW	Mikromwelle
<i>v</i>	Wellenzahl [cm ⁻¹]
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernspinresonanz)

OAc	Acetat
ppm	<i>parts per million</i>
PBS	<i>phosphate-buffered saline</i> (Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung)
PIPES	1,4-Piperazinediethansulfonsäure
q	Quartett
ROS	<i>reactive oxygen species</i> (reaktive Sauerstoffspezies)
RP	<i>reversed phase</i> (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SD	Standardabweichung
SEM	(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
t	Triplett
td	Triplett vom Dublett
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TH	Totaler Hemmhof
THF	Tetrahydrofuran
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolett
V	Volumen
W	Watt
WH	Wachstumshemmung

7.2 Literaturverzeichnis

- [1] DeCorte, B. L. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9295-9304.
- [2] Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.
- [3] Duggar, B. M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1948**, *30*, 177-181.
- [4] Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981-987.
- [5] Bergmann, W.; Burke, D. C. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 226-228.
- [6] Bergmann, W.; Stempien, M. F. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1575-1577.
- [7] Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69-85.
- [8] Bracher, F. *Pharm. Unserer Zeit* **1994**, *3*, 147-157.
- [9] Cragg, G. M.; Newmann, D. J. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 313-331.
- [10] Proksch, P.; Edrada-Ebel, R.; Ebel, R. *Biol. Unserer Zeit* **2006**, *36*, 150-159.
- [11] Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach*, 3. Auflage., John Wiley & Sons, West Sussex, **2009**.
- [12] Cuevas, C.; Francesch, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 322-337.
- [13] Sertürner, F. W. A. F. *J. Pharm. Ärzte Apotheker Chem.* **1806**, *14*, 47-93.
- [14] Hagel, J. M.; Facchini, P. J. *Plant Cell Physiol.* **2013**, *54*, 647-672.
- [15] Krug, E.; Proksch, P. *Biochem. Syst. Ecol.* **1993**, *21*, 749-756.
- [16] Shields, V. D. C.; Smith, K. P.; Arnold, N. S.; Gordon, I. M.; Shaw, T. E.; Waranch, D. *Arthropod Plant Interact.* **2008**, *2*, 101-107.
- [17] Park, I.-K.; Lee, H.-S.; Lee, S.-G.; Park, J.-D.; Ahn, Y.-J. *J. Econ. Entomol.* **2000**, *93*, 331-335.
- [18] Ziegler, J.; Facchini, P. J. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2008**, *59*, 735-769.
- [19] Bessi, I.; Bazzicalupi, C.; Richter, C.; Jonker, H. R.; Saxena, K.; Sissi, C.; Chioccioli, M.; Bianco, S.; Bilia, H. R.; Schwalbe, H.; Gratter, P. *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 1109-1119.
- [20] Hagel, J. M.; MacLeod, B. P.; Facchini, P. J. *Biotechnol. Agric. Forest* **2007**, *61*, 169-187.
- [21] McGuinness, B.; Gandhi, D. *Neurosurg. Clin. N. Am.* **2010**, *21*, 281-290.
- [22] Qian, J. Q. *Acta Pharmacol. Sin.* **2002**, *23*, 1086-1092.
- [23] Sakurai, Y.; Kolokoltsov, A. A.; Chen, C.-C.; Tidwell, M. W.; Bauta, W. E.; Klugbauer, N.; Grimm, C.; Wahl-Schott, C.; Biel, M.; Davey, R. A. *Science* **2015**, *347*, 995-998.
- [24] Shamma, M. *Isoquinoline Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Academic Press Inc., New York and London, **1972**.
- [25] Kershaw, J. R.; Uff, B. C. *Chem. Commun.* **1966**, 331-332.

-
- [26] Cheng, H.-Y.; Doskotch, R. W. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 151-156.
- [27] Al-Khalil, S.; Schiff, P. L. Jr. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 989-991.
- [28] Jacobs, J.; van Tuyen, N.; Markusse, P.; Stevens, C. V.; Maat, L.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1188-1192.
- [29] Awuah, E.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5627-5634.
- [30] Shankar, R.; More, S. S.; Madhubabu, M.; Vembu, N.; Syam Kumar, U. K. *Synlett* **2012**, *23*, 1013-1020.
- [31] Madhubabu, M. V.; Shankar, R.; Akula, R.; Syam Kumar, U. K.; Basaveswara Rao, M. V. *Der Pharma Chem.* **2014**, *6*, 50-56.
- [32] Birch, A. J.; Jackson, A. H.; Shannon, P. V. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1974**, 2190-2194.
- [33] Kido, K.; Watanabe, Y. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1151-1154.
- [34] Matcha, K.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2082-2086.
- [35] Siddaraju, Y.; Lamani, M.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3856-3865.
- [36] Chuang, T. H.; Li, C. F.; Lee, H. Z.; Wen, Y. C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4974-4984.
- [37] Krasovskiy, A.; Malakhov, A. G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040-6044.
- [38] Ruggieri, G. D. *Science* **1973**, *194*, 491-497.
- [39] Munro, M. H.; Blunt, J. W.; Dumdei, E. J.; Hickford, S. J.; Lill, R. E.; Li, S.; Battershill, C. N.; Duckworth, A. R. *J. Biotechnol.* **1999**, *70*, 15-25.
- [40] Pomponi, S. A. *Oceanography* **2001**, *14*, 78-87.
- [41] Jimeno, J.; Faircloth, G.; Fernández Sousa-Faro, J. M.; Scheuer, P.; Rinehart, K. *Mar. Drugs* **2004**, *2*, 14-29.
- [42] Schmitz, F. J.; Agarwal, S. K.; Gunasekra, S. P.; Schmidt, P. G.; Shoolery, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4835-4836.
- [43] Bontemps, N.; Bry, D.; López-Legentil, S.; Simon-Levert, A.; Long, C.; Banaigs, B. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1044-1048.
- [44] Skyler, D.; Heathcock, C. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1573-1581.
- [45] Marshall, K. M.; Barrows, L. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 731-751.
- [46] Guittat, L.; De Cian, A.; Rosu, F.; Gabelica, V.; De Pauw, E.; Delfourne, E.; Mergny, J. L. *Biochim. Biophys. Acta* **2005**, *1724*, 375-384.
- [47] Appleton, D. R.; Pearce, A. N.; Copp, B. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4977-4986.
- [48] Plodek, A.; Bracher, F. *Marine drugs* **2016**, *14*, 26.
- [49] Brahic, C.; Darro, F.; Belloir, M.; Bastide, J.; Kiss, R.; Delfourne, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2845-2853.
- [50] Melzer, B.; Plodek, A.; Bracher, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7239-7242.

-
- [51] Nakamura, H.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5555-5558.
- [52] Nakamura, H.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 173-176.
- [53] Larghi, E. L.; Bohn, M. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4257-4282.
- [54] Pelletier, J. C.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1259-1260.
- [55] Pelletier, J. C.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 616-622.
- [56] Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 171-213.
- [57] Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414-4435.
- [58] Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794-9824.
- [59] Grignard, V. *Ann. Chim.* **1901**, *24*, 433-490.
- [60] Holm, T.; Crossland, I.: Mechanistic Features of the Reaction of Organomagnesium Compounds. In: Richey, H. G. Jr.: *Grignard Reagents: New Developments*, John Wiley, New York, **2000**, 1-27.
- [61] Schlenk, W.; Schlenk, W. Jr. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 920-924.
- [62] Piller, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802-6806.
- [63] Hauk, D.; Lang, S.; Murso, A. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 733-738.
- [64] Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701-1703.
- [65] Jensen, A. E.; Dohle, W.; Sapountzis, I.; Lindsay, D. M.; Vu, V. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, 565-569.
- [66] Sapountzis, I.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610-1611.
- [67] Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336.
- [68] Barl, N. M.; Werner, V.; Sämann, C.; Knochel, P. *Heterocycles* **2014**, *88*, 827-844.
- [69] Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [70] Schlecker, W.; Huth, A.; Ottow, E.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8414-8416.
- [71] Krasovskiy, A. Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958-2961.
- [72] Jaric, M.; Haag, B. A.; Unsinn, A.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5582-5586.
- [73] Metzger, A.; Schade, M. A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107-1110.
- [74] Dissertation Plodek, A., LMU München, **2015**.
- [75] Masterarbeit Melzer, B., LMU München, **2013**.

-
- [76] Marquise, N.; Harford, P. J.; Chevallier, F.; Roisnel, T.; Wheatley, A. E. H.; Gros, P. C.; Mongin, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3154-3157.
- [77] Dobbs, A. P.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5379-5382.
- [78] Kupchan, S. M.; O'Brien, P. F. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1973**, 915-916.
- [79] Castedo, L.; Saá, J. M.; Suau, R.; Villaverde, C. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1131-1134.
- [80] Kessar, S. V.; Gupta, Y. P.; Yadav, V. S.; Narula, M.; Mohammed, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3307-3308.
- [81] Orito, K.; Uchiito, S.; Satoh, Y.; Tatsuzawa, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 307-310.
- [82] Cuny, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5167-5170.
- [83] Chaudhary, S.; Pecic, S.; LeGendre, O.; Harding, W. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2437-2439.
- [84] Bassoli, A.; Maddinelli, G.; Rindone, B.; Tollari, S.; Chioccare, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 150-151.
- [85] Severin, T.; Scheel, D.; Adhikary, P. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2966-2971.
- [86] Boger, D. L.; Brotherton, C. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4050-4055.
- [87] Roberts, J. L.; Borromeo, P. S.; Poulter, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *15*, 1299-1302.
- [88] Gay, R. L.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2297-2303.
- [89] Desjardins, S.; Jacquemot, G.; Canesi, S. *Synlett* **2012**, *23*, 1497-1500.
- [90] Gong, J. L.; Qi, X.; Wei, D.; Feng, J. B.; Wu, X. F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7486-7488.
- [91] Paul, S.; Samanta, S.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5604-5608.
- [92] Kessar, S. V.; Singh, P.; Singh, K. N.; Dutt, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 570-571.
- [93] Dissertation Jaric, M., LMU München, **2011**.
- [94] Axford, L. C.; Holden, K. E.; Hasse, K.; Banwell, M. G.; Steglich, W.; Wagler, J.; Willis, A. C. *Aus. J. Chem.* **2008**, *61*, 80-93.
- [95] Kristensen, J. L.; Vedsø, P.; Begtrup, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4091-4092.
- [96] Boger, D. L.; Brotherton, C. E.; Kelley, M. D. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3977-3980.
- [97] Reimann, E.; Renz, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, *326*, 253-258.
- [98] Goldschmiedt, G. *Monatsh. Chem.* **1885**, *6*, 954-975.
- [99] Baser, K. H. C. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 704-706.
- [100] Mahboobi, S.; Pongratz, H.; Wiegrebe, W. *Pharmazie* **1997**, *52*, 399-400.
- [101] Slavik, J.; Slaviková, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1047-1052.
- [102] Chen, C.-Y.; Chang, F.-R.; Pan, W.-B.; Wu, Y.-C. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 753-757.
- [103] Merck, G. *Ann. d. Chem. u. Pharm.* **1848**, *66*, 125-128.
- [104] Pictet, A.; Gams, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2943-2952.
- [105] Brochmann-Hanssen, E.; Hirai, K.; *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 940-943.

-
- [106] Brossi, A.; Teitel, S. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1684-1687.
- [107] Katsui, N.; Sato, K.; Tobinaga, S.; Takeuchi N. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *50*, 6257-6261.
- [108] Buchanan, M. A.; Dickey, E. E. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1389-1391.
- [109] Bradsher, C. K.; Dutta, N. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2231-2234.
- [110] Späth, E.; Polgar, N. *Monatsh. Chem.* **1929**, *51*, 190-204.
- [111] Meerwein, H.; Florian, W.; Schön, N.; Stopp, G.; *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *641*, 1-39.
- [112] Severin, T.; Brück, B. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 993.
- [113] Severin, T.; Brück, B. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3847-3853.
- [114] Severin, T.; Brück, B.; Adhikary, P. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3097-3102.
- [115] Severin, T.; Schnabel, I. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1707-1714.
- [116] Bracher, F. *Heterocycles* **1989**, *29*, 2093-2095.
- [117] Shubina, L. K.; Kalinovsky, A. I.; Fedorov, S. N.; Radchenko, O. S.; Denisenko, V. A.; Dmitrenok, P. S.; Dyshlovoy, S. A.; Krasokhin, V. B.; Stonik, V. A. *Nat. Prod. Commun.* **2009**, *4*, 1085-1088.
- [118] Shaari, K.; Ling, K. C.; Rashid, Z. M.; Jean, T. P.; Abas, F.; Raof, S. M.; Zainal, Z.; Lajis, N. H.; Mohamad, H.; Ali, A. M. *Mar. drugs* **2009**, *7*, 1-8.
- [119] Chen, J.-J.; Tsai, I.-L.; Ishikawa, T.; Wang, C.-J.; Chen, I.-S. *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1479-1484.
- [120] Teuber, H.-J.; Dietz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 871-872.
- [121] Teuber, H.-J.; Gross, H.-J. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2097-2106.
- [122] Deya, P. M.; Dopica, M.; Garcia Raso, A.; Morey, J.; Saa, J. M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3523-3532.
- [123] Brown, P. E.; Lewis, R. A.; Waring, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2979-2988.
- [124] Ramesh, D.; Kar, G. K.; Chatterjee, B. G.; Ray, J. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 212-214.
- [125] Bracher, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 87-88.
- [126] Kunitomo, J.; Satoh, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2659-2660.
- [127] Tang, H.; Wang, X.-D.; Wei, Y.-B.; Huang, S.-L.; Huang, Z.-S.; Tan, J.-H.; An, L.-K.; Wu, J.-Y.; Chan, A. S.-C.; Gu, L.-Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 973-980.
- [128] Castro-Castillo, V.; Suárez-Rozas, C.; Castro-Loiza, N.; Theoduloz, C.; Cassels, B. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 688-692.
- [129] Kunitomo, J.; Satoh, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3261-365.
- [130] Kunitomo, J.; Kaede, S.; Satoh, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2778-2782.
- [131] Zhang, J.; Chen, J.; Zhang, X.; Lei, X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10682-10688.
- [132] Patel, H. A.; MacLean, D. B. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 7-13.
- [133] Rose-Munch, F.; Gagliardini, V.; Perrotey, A.; Tranchier, J.-P.; Rose, E.; Mangeney, P.; Alexakis, A.; Kanger, T.; Vaissermann, J. *Chem. Commun.* **1999**, 2061-2062.

-
- [134] Wunderlich, S. H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685-7688.
- [135] Dissertation Wunderlich, S., LMU München, **2010**.
- [136] Giordano, C.; Minisci, F.; Vismara, E.; Levi S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 536-537.
- [137] Dissertation Raeder, S., LMU München, **2012**.
- [138] Bernardi, R.; Caronna, T.; Galli, R.; Minisci, F.; Perchinunno, M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *9*, 645-648.
- [139] Boger, D. L.; Brotherton, C. E.; Panek, J. S.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4056-4058.
- [140] Lee, J. C.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3243-3246.
- [141] Sarkar, S.; Jana, M.; Narender, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6491-6495.
- [142] Wan, J.-C.; Huang, J.-M.; Jhan, Y.-H.; Hsieh, J.-C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2742-2745.
- [143] Kuczniarz, R.; Dickhaut, J.; Leinert, H.; Saal, W. v. d. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1617-1625.
- [144] Krätzschar, F.; Kassel, M.; Delony, D.; Breder, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7030-7034.
- [145] Plodek, A.; Raeder, S.; Bracher, F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9857-9864.
- [146] Bracher, F. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, *322*, 293-294.
- [147] Mink, K.; Bracher, F. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2007**, *340*, 429-433.
- [148] Dorow, R. L.; Herrinton, P. M.; Hohler, R. A.; Maloney, M. T.; Mauragis, M. A.; McGhee, W. E.; Moeslein, J. A.; Strohbach, J. W.; Veley, M. F. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 493-499.
- [149] Zewge, D.; Chen, C.; Deer, C.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4276-4279.
- [150] Alves, T.; de Oliveira, A. B.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2135-2136.
- [151] Kunitomo, J.; Miyata, Y. *Heterocycles* **1986**, *24*, 437-440.
- [152] MacNeil, S. L.; Gray, M.; Gusev, D. G.; Briggs, L. E.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9710-9719.
- [153] Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.
- [154] Tilly, D.; Magolan, J.; Mortier, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3804-3820.
- [155] Tilly, D.; Fu, J.; Zhao, B.; Alessi, M.; Castanet, A.-S.; Snieckus, V.; Mortier, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 68-71.
- [156] Fu, J.; Zhao, B.; Sharp, M. J.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1683-1685.
- [157] Siegel, R. L.; Miller, K. D.; Jemal, A. *CA: Cancer J. Clin.* **2015**, *65*, 5-29.
- [158] Zabala, J. C.; Cowan, N. J. *Cell Motil. Cytoskeleton* **1992**, *23*, 222-230.
- [159] Sorger, P. K.; Dobles, M.; Tournebize, R.; Hyman, A. A. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **1997**, *9*, 807-814.
- [160] Horio, T.; Murata, T. *Front. Plant Sci.* **2014**, *5*, 511.
- [161] Kavallaris, M. *Nat. Rev. Cancer* **2010**, *10*, 194-204.

-
- [162] Pellegrini, F.; Budman, D. R. *Cancer Invest.* **2009**, *23*, 264-273.
- [163] Wang, L. G.; Liu, X. M.; Kreis, E.; Budman D. R. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1999**, *44*, 355-361.
- [164] Honore, S.; Pasquier, E.; Braguer, D. *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, *62*, 3039-3056.
- [165] Pettit, G. R.; Cragg, G. M.; Herald, D. L.; Schmidt, J. M.; Lohavanijaya P. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1374-1376.
- [166] Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Hamel, E.; Lin, C. M.; Alberts, D. S.; Garcia-Kendall, D. *Experientia* **1989**, *45*, 209-211.
- [167] Tron, G. C.; Pirali, T.; Sorba, G.; Pagliai, F.; Busacca, S.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3033-3044.
- [168] Tozer, G.M.; Kanthou, C.; Parkins, C. S.; Hill, S. A. *Int. J. Exp. Pathol.* **2002**, *83*, 21-38.
- [169] Bhattacharyya, B.; Panda, D.; Gupta, S.; Banerjee, M. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 155-183.
- [170] Borowiak, M.; Nahaboo, W.; Reynders, M.; Nekolla, K.; Jalinot, P.; Hasserodt, J.; Rehberg, M.; Delattre, M.; Zahler, S.; Vollmar, A.; Trauner, D.; Thorn-Seshold, O. *Cell* **2015**, *162*, 403-411.
- [171] Yan, J.; Pang, Y.; Sheng, J.; Wang, Y.; Chen, J.; Hu, J.; Huang, L.; Li, X. *Biochem. Pharmacol.* **2015**, *97*, 51-61.
- [172] Robbins, J. S.; Schmid, K. M.; Phillips, S. T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3159-3169.
- [173] Tong, Q.; Schwebel, N.; Brocke, C.; Deing, K. C.; Vogt, J.; Meyer, E. US Patent 362606 A1, **2016**.
- [174] Gaspari, R.; Prota, A. E.; Bargsten, K.; Cavalli, A.; Steinmetz, M. O. *Chem* **2017**, *2*, 102-113.
- [175] Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55-63.
- [176] Afzali, M.; Ghaeli, P.; Khanavi, M.; Parsa, M.; Montazeri, H.; Ghahremani, M. H.; Ostad, S. N. *Daru* **2015**, *23*, 16.
- [177] Nakayama, M.; Saito, A.; Kitazawa, H.; Takahashi, M.; Sato, M.; Fuse, K.; Okabe, M.; Hoshino, K.; Tanaka, N.; Yamashina, A.; Aizawa, Y. *Intern. Med.* **2012**, *51*, 351-356.
- [178] Goto, T.; Matsushima, H.; Kasuya, Y.; Hosaka, Y.; Kitamura, T.; Kawabe, K.; Hida, A.; Ohta, Y.; Simizu, T.; Takeda, K. *Int. J. Urol.* **1999**, *6*, 314-319.
- [179] Davila, J. C.; Reddy, C. G.; Davis, P. J.; Acosta, D. *In Vitro Cell. Dev. Biol.* **1990**, *26*, 515-524.
- [180] Cheng, J. J.; Tsai, T. H.; Lin, L. C. *Planta Med.* **2012**, *78*, 1873-1877.
- [181] Planchon, S. M.; Wuerzberger, S.; Frydman, B.; Witiak, D. T.; Hutson, P.; Church, D. R.; Wilding, G.; Boothman D. A. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 3706-3711.
- [182] Plodek, A.; Raeder, S; Bracher, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4693-4700.
- [183] del Mar Blanco, M; Avendano; C.; Menéndez, J. C. *Synlett* **2000**, *5*, 689-691.

-
- [184] Siddaraju, Y.; Prabhu, K. R. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 959-967.
- [185] Al-Howiriny, T. A.; Zemaitis, M. A.; Gao, C.; Hadden, C. E.; Martin, G. E.; Lin, F.; Schiff, P. L. Jr. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 823-826.
- [186] Vitali, T. A., *G. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* **1955**, *31*, 1025-1026.
- [187] Tomita, M.; Yang, T.; Furukawa, H; Yang, H. *Yakugaku Zasshi* **1962**, *82*, 1574.
- [188] Cohen, J.; Von Langenthal. W.; Taylor, W. I. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4143-4144.
- [189] Burchard, F.; Blaschke, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *668*, 145-164.
- [190] Bruderer, H.; Brossi, A. *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1945-1956.
- [191] Jourdan, F.; Kimberley, M.; Leese, M.; Potter, B. V. L.; Purohit, A.; Reed, M. J.; WO Patent 2008117061 A2, **2008**.
- [192] Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D; Chakraborti, A. K.; Lin, C.M.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2579-2588.