



**Enantioselektive Synthese von Tetrahydroprotoberberinen  
und anderen Benzylisochinolinalkaloiden  
aus  $\alpha$ -Aminonitrilen**

Dissertation zur Erlangung des Grades  
**Doktor der Naturwissenschaften**  
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von  
Nancy Blank  
geboren in Zeitz

Mainz  
2011





Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg (04/2008 bis 03/2010) und am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (04/2010 bis 06/2011) unter der Betreuung von Prof. Dr. Till Opatz angefertigt. Die experimentellen Arbeiten wurden im Juni 2011 an der Universität Mainz abgeschlossen.

Tag der Disputation: 21.10.2011

Dekan:

Erstprüfer: Prof. Dr. Till Opatz

Zweitprüfer:



*Es ist nicht genug zu wissen, man muss es auch anwenden;  
es ist nicht genug zu wollen, man muss es auch tun.*

---

Johann Wolfgang von Goethe

*In Erinnerung an meinen Opa Günther*



# **Danksagung**



# Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iii
Verzeichnis der Schemata.....	v
Tabellenverzeichnis .....	vii
Abkürzungsverzeichnis .....	ix
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Isochinolinalkaloide .....	1
1.1.1 Alkaloide – Definition und Einteilung.....	1
1.1.2 Literaturbekannte Isochinolinsynthesen .....	4
1.2 Natürliche Reaktivität und Umpolung .....	7
1.2.1 Polaritätsumkehr am Kohlenstoffatom .....	7
1.2.2 Umpolung an Aldiminen .....	9
<b>2 Zielsetzung.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Resultate und Diskussion.....</b>	<b>17</b>
3.1 Isochinolinalkaloide .....	17
3.1.1 Darstellung der Benzylbromide .....	17
3.1.2 Darstellung der $\alpha$ -Aminonitrile .....	18
3.1.3 Enantioselektive Synthese von Isochinolinalkaloiden.....	20
3.1.4 Darstellung von ( <i>S</i> )-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-alkaloiden und Tetrahydroprotoberberinen .....	23
3.1.5 Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse .....	27
3.1.6 Gescheiterte Experimente zur Aporphin-Synthese.....	29
3.2 Bisbenzylisochinoline durch <i>Ullmann</i> -Kupplung .....	30
3.2.1 Diarylethersynthesen .....	30
3.2.1.1 <i>Ullmann</i> -Kupplung.....	30
3.2.1.2 <i>Chan-Lam-Evans</i> modifizierte <i>Ullmann</i> -Kupplung.....	32
3.2.1.3 <i>Buchwald-Hartwig</i> -Kupplung.....	32
3.2.2 Darstellung von (+)- <i>O</i> -Methylthalibrin und (+)- <i>O</i> -Tetramethylmagnolamin .....	34
3.2.3 Versuche zur Darstellung von (+)- <i>O</i> -Methylthalibrin über eine verkürzte Syntheseroute.....	48
3.3 [1,3]-Benzyl-Umlagerung in Iminium Ionen.....	52

3.3.1	Unvorhergesehene [1,3]-Benzyl-Umlagerung .....	52
3.3.2	Anwendung der [1,3]-Benzyl-Umlagerung .....	61
3.3.3	<i>Knabe</i> -Umlagerung .....	64
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>73</b>
5.1	Allgemeine Methoden und Messgeräte .....	73
5.2	Isochinolinalkaloide .....	77
5.2.1	Darstellung der Edukte .....	77
5.2.2	Darstellung von ( <i>S</i> )-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-alkaloiden .....	88
5.3	Bisbenzylisochinolinalkaloide durch <i>Ullmann</i> -Kupplung.....	104
5.3.1	Darstellung der Kupplungspartner ( <i>racemisch</i> ).....	104
5.3.2	Darstellung der Kupplungspartner ( <i>enantiomerenrein</i> ).....	124
5.3.3	Darstellung von Bisbenzylisochinolininen .....	133
5.3.4	Edukte zu Kapitel 3.2.3.....	139
5.4	[1,3]-Benzyl-Umlagerung in Iminium Ionen.....	141
5.4.1	Darstellung der Edukte .....	141
5.4.2	[1,3]-Benzyl-Umlagerungen .....	171
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>177</b>
A.1	Spektrenanhang .....	189
A.2	HPLC-Spektren.....	260
<b>B</b>	<b>Persönliches .....</b>	<b>267</b>



# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.1:</i>	Pflanzensäuren .....	1
<i>Abbildung 1.2:</i>	Hauptklassifizierung und Vorkommen der Alkaloide anhand einiger Beispiele .....	2
<i>Abbildung 1.3:</i>	Stammheterocyclen der Isochinolinalkaloide .....	2
<i>Abbildung 1.4:</i>	1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline in der Natur .....	3
<i>Abbildung 3.1:</i>	Bisphosphin-Liganden .....	21
<i>Abbildung 3.2:</i>	Kristallstruktur von (S,S)-TsDPEN .....	21
<i>Abbildung 3.3:</i>	Synthetisierte 1-Benzylisochinolinalkaloide.....	26
<i>Abbildung 3.4:</i>	Mechanismus der <i>Ullmann</i> -Kupplung .....	31
<i>Abbildung 3.5:</i>	Liganden für palladiumkatalysierte Reaktionen .....	33
<i>Abbildung 3.6:</i>	Mechanismus der <i>Buchwald-Hartwig</i> -Kupplung.....	33
<i>Abbildung 3.7:</i>	Bisbenzylisochinoline in der Natur .....	34
<i>Abbildung 3.8:</i>	Verwendete Benzylalkohole .....	51
<i>Abbildung 3.9:</i>	Massenspektrum der Rohproduktmischung.....	58
<i>Abbildung 3.10:</i>	Ergebnis der DFT-Berechnungen für die Fortpflanzung des Radikal- Ketten-Mechanismus.....	60
<i>Abbildung 3.11:</i>	Synthetisierte 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline.....	61



# Verzeichnis der Schemata

<i>Schema 1.1:</i>	Isochinolin-Synthese nach <i>Bischler-Napieralski</i> bzw. <i>Pictet-Spengler</i> .....	4
<i>Schema 1.2:</i>	Cyclisierung nach <i>Pomeranz</i> und <i>Fritsch</i> .....	4
<i>Schema 1.3:</i>	Moderne Syntheserouten zur Darstellung von Isochinolinen.....	5
<i>Schema 1.4:</i>	Goldkatalysierte Isochinolin-Synthese nach <i>Yamamoto</i> .....	5
<i>Schema 1.5:</i>	Kupferkatalysierte Synthese von Isochinolinen .....	6
<i>Schema 1.6:</i>	Isochinoline aus Indenen .....	6
<i>Schema 1.7:</i>	Aufbau des Isochinolin-Gerüsts durch <i>Aza-Wittig</i> -Reaktion.....	7
<i>Schema 1.8:</i>	Bildung von Organometall-Verbindungen umgepolter Reaktivität.....	7
<i>Schema 1.9:</i>	<i>Corey-Seebach</i> -Dithianmethode .....	8
<i>Schema 1.10:</i>	Mechanismus der Benzoin-Kondensation.....	8
<i>Schema 1.11:</i>	Umpolung von Iminen zu $\alpha$ -Aminocarbanionen .....	9
<i>Schema 1.12:</i>	Benzylierung von $\alpha$ -(Dimethylaminophenyl)acetonitril nach <i>Hauser</i> ....	9
<i>Schema 1.13:</i>	Prinzip der Reaktivitätsumpolung an $\alpha$ -Aminonitrilen.....	10
<i>Schema 1.14:</i>	Aus deprotonierten $\alpha$ -Aminonitrilen dargestellte Produkte.....	11
<i>Schema 2.1:</i>	Darstellung von 1-Benzylisochinolinen.....	14
<i>Schema 2.2:</i>	Darstellung von Bisbenzylisochinolin-Alkaloiden mittels <i>Ullmann</i> - Kupplung .....	14
<i>Schema 2.3:</i>	Geplante Aporphin-Synthese .....	15
<i>Schema 2.4:</i>	Geplante Protoberberin-Synthese .....	15
<i>Schema 3.1:</i>	Darstellung der $\alpha$ -Aminonitrile .....	19
<i>Schema 3.2:</i>	Enantioselektive Synthese nach <i>Yamada</i> .....	20
<i>Schema 3.3:</i>	Transferhydrierung mittels chiralem Titanocen-Katalysator.....	20
<i>Schema 3.4:</i>	Bildung und Wirkungsweise von <i>Noyori</i> s Katalysator.....	22
<i>Schema 3.5:</i>	<i>N</i> -Methylierung von ( <i>S</i> )-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen .....	25
<i>Schema 3.6:</i>	Synthetisierte Alkaloide vom Protoberberin-Typ.....	27
<i>Schema 3.7:</i>	Darstellung der Harnstoff-Derivate .....	28
<i>Schema 3.8:</i>	Darstellung der racemischen Tetrahydroisochinoline .....	28
<i>Schema 3.9:</i>	Versuche zur Darstellung von (+)-Glaucin.....	29
<i>Schema 3.10:</i>	Palladium-katalysierte Versuche zur Darstellung von (+)-Glaucin.....	30
<i>Schema 3.11:</i>	<i>Ullmann</i> -Kupplung.....	31
<i>Schema 3.12:</i>	Mechanismus der <i>Chan-Lam-Evans</i> modifizierten <i>Ullmann</i> -Kupplung	32
<i>Schema 3.13:</i>	Retrosynthetische Betrachtung von Bisbenzylisochinolinen.....	35

Schema 3.14:	Geplante Synthese der Bisbenzylisochinoline .....	36
Schema 3.15:	Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe.....	38
Schema 3.16:	Einführung von Brom in 2'-Position.....	39
Schema 3.17:	Geplante Darstellung von Bisbenzylisochinolinene .....	40
Schema 3.18:	Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe.....	41
Schema 3.19:	Darstellung von 2'-Bromlaudanosin .....	42
Schema 3.20:	Darstellung von (±)- <i>O</i> -Methylthalibrin (+ Diastereomer) .....	45
Schema 3.21:	Darstellung von (±)- <i>O</i> -Tetramethylmagnolamin (+ Diastereomer).....	45
Schema 3.22:	Synthese der Vorstufen von (+)- <i>O</i> -Methylthalibrin und (+)- <i>O</i> - Tetramethylmagnolamin .....	47
Schema 3.23:	Darstellung von (+)- <i>O</i> -Methylthalibrin und (+)- <i>O</i> - Tetramethylmagnolamin .....	48
Schema 3.24:	Geplante Synthese von (+)- <i>O</i> -Methylthalibrin .....	49
Schema 3.25:	Versuche zur Synthese von <b>101</b> mit Hilfe der <i>Chan-Lam-Evans</i> - Kupplung.....	51
Schema 3.26:	Geplante Synthese von (-)-Tetrahydropalmatin .....	53
Schema 3.27:	Versuche zur <i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung von <b>112</b> .....	54
Schema 3.28:	Versuche zum Einbau von Deuterium .....	54
Schema 3.29:	Darstellung der Edukte.....	56
Schema 3.30:	Darstellung des 1-Benzylisochinolins <b>123</b> .....	56
Schema 3.31:	Statistischer Fragment-Austausch im Crossover-Experiment.....	57
Schema 3.32:	Postulierter Mechanismus .....	59
Schema 3.33:	Versuche zur Darstellung von 1-Allylisochinolin <b>134</b> .....	62
Schema 3.34:	Verlauf der [3,3]-sigmatropen Umlagerung von <b>134</b> .....	62
Schema 3.35:	<i>Knabe</i> -Reaktion.....	65
Schema 3.36:	<i>Knabe</i> -Umlagerung und postulierter anionischer Mechanismus .....	66
Schema 3.37:	Mechanismus der <i>Knabe</i> -Umlagerung postuliert von <i>Langhals</i> .....	67
Schema 3.38:	Anwendung der <i>Knabe</i> -Reaktion .....	68
Schema 4.1:	Darstellung von 1-Benzylisochinolinene.....	69
Schema 4.2:	Synthetisierte Isochinolinalkaloide.....	70
Schema 4.3:	Darstellung von Bisbenzylisochinolinalkaloiden .....	71
Schema 4.4:	[1,3]-Benzyl-Umlagerung.....	72

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 3.1:</i>	Synthetisierte Benzylbromide.....	17
<i>Tabelle 3.2:</i>	Versuche zur Addition von HCN.....	19
<i>Tabelle 3.3:</i>	Darstellung von ( <i>S</i> )-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen.....	24
<i>Tabelle 3.4:</i>	Darstellung von racemischen 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen .	37
<i>Tabelle 3.5:</i>	<i>N</i> -Formylierung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen.....	38
<i>Tabelle 3.6:</i>	<i>N</i> -Methylierung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen .....	41
<i>Tabelle 3.7:</i>	Optimierung der Bisbenzylether-Synthese .....	44
<i>Tabelle 3.8:</i>	Versuche zur Darstellung von <b>101</b> .....	50
<i>Tabelle 3.9:</i>	Untersuchung der Umlagerungsfähigkeit unterschiedlicher 1-Benzylisochinoline.....	63



# Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl-
aq.	wässrige Lösung
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl-
br	breit
Bu	Butyl-
C-1	Kohlenstoffatom 1
CIDNP	Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization
COSY	Correlated Spektroskopie
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatogramm
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
DEPTQ	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer Including the Detection of Quaternary Nuclei
DIBAL-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPEN	Diphenylethylendiamin
dt	Dublett von Triplett
ee	enantiomeric excess
EI-MS	Electron Impact Ionization Mass Spectrometry
er	enantiomeric ratio
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
ESR	Elektronenspinresonanz
Et	Ethyl-
et al.	et alii
FAB-MS	Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry
FD-MS	Field Desorption Mass Spectrometry
Fp	Schmelzpunkt
FT	Fourier-Transformation
GITC	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-D-glycopyranosylisothiocyanat

H-1	Wasserstoffatom 1
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>J</i> <sub>app</sub>	scheinbare Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
L	Liter
M	Molarität (mol/L)
m	Multipllett
<i>m</i>	meta-
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
min.	Minute
MW	Mikrowellen
<i>N,N</i> -DMG	<i>N,N</i> -Dimethylglycin
nm	Nanometer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (kernmagnetische Resonanz)
Nu	Nucleophil
<i>o</i>	ortho-
<i>p</i>	para-
p.a.	pro analysi
PENDANT	Polarization Enhancement During Attached Nucleus Testing
Ph	Phenyl-
PIFA	Phenyliodonium(III)-bis(trifluoracetat)
ppm	parts per million
q	Quartett
quant.	quantitativ
Raumtemp.	Raumtemperatur
R <sub>f</sub>	ratio of fronts
s	Singulett
SG	Schutzgruppe
Std.	Stunde
t	Tripllett
Tab	Tabelle
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid



TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
Tf	Triflat-
TFA	Trifluoressigsäure
TFFA	Thallium(III)-trifluoracetat
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl-
TMS	Trimethylsilyl-
Ts	Tosyl-
UV	Ultraviolett
$\delta$	chemische Verschiebung



# 1 Einleitung

## 1.1 Isochinolinalkaloide

### 1.1.1 Alkaloide – Definition und Einteilung

Alkaloide sind niedermolekulare Verbindungen mit in der Regel heterocyclisch gebundenem Stickstoff, die meistens basisch reagieren und sich durch charakteristische toxikologische und pharmazeutische Eigenschaften auszeichnen. Der Begriff des „Alkaloid“ wurde 1819 von dem Apotheker *Carl Friedrich Wilhelm Meißner* geprägt und besagt, dass diese Substanzen alkali-ähnlich (aus arab. kalaja = brennen und griech. Eidos = Aussehen) sind. Bis heute sind mehr als 12000 Alkaloide bekannt, von denen über 20 % in Pflanzen akkumuliert werden und so als Schutz vor Fressfeinden oder gegen pathogene Mikroorganismen dienen.<sup>[1]</sup> Die Sekundärmetabolite liegen fast immer salzartig gebunden an Pflanzensäuren wie zum Beispiel Äpfel- (1), Citronen- (2), Aconit- (3) und Chinasäure (4) (Abbildung 1.1) vor. Sie werden zum größten Teil biosynthetisch über den Aminosäurestoffwechsel hergestellt.<sup>[2]</sup> Dabei leiten sich die meisten Alkaloide von Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Lysin und Ornithin ab. Eine Einteilung erfolgt jedoch nach dem ihnen zugrunde liegenden Strukturelement und ermöglicht folgende Hauptklassifizierungen (Abbildung 1.2)<sup>[3]</sup>:

1. Heterocyclische Alkaloide (Einteilung nach stickstoffhaltigem Heterocyclus z.B. Pyridin-, Indol-, Isochinolin-Alkaloide)
2. Alkaloide mit exocyclisch angeordnetem Stickstoff und aliphatische Amine
3. Putrescin-, Spermidin- und Spermin-Alkaloide
4. Terpen- und Steroid-Alkaloide
5. Peptid-Alkaloide

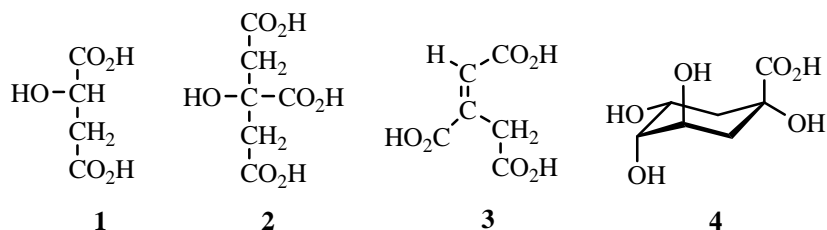


Abbildung 1.1: Pflanzensäuren

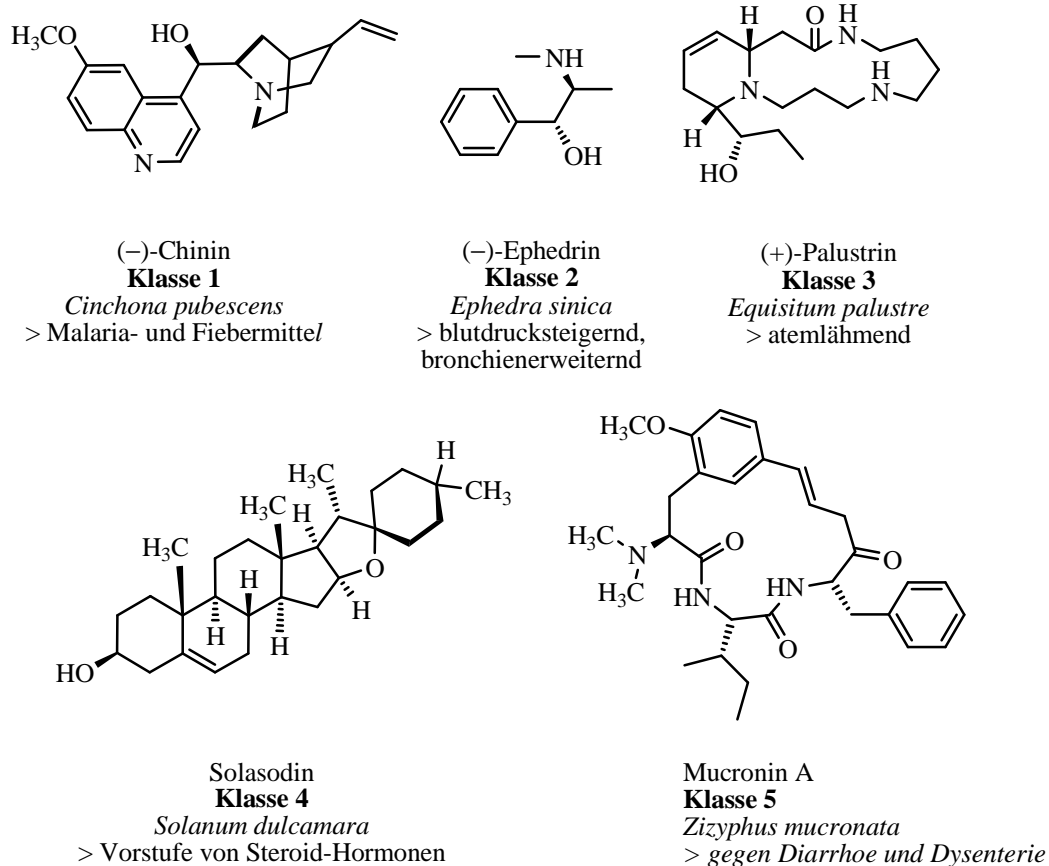


Abbildung 1.2: Hauptklassifizierung und Vorkommen der Alkaloide anhand einiger Beispiele

Die weitaus größte Gruppe unter den heterocyclischen Alkaloiden bilden die Isochinolinalkaloide. Sie stammen biogenetisch von Phenylalanin und Tyrosin ab und enthalten eine Phenethylamin-Gruppe als Struktur-Prinzip.<sup>[4]</sup> Das Grundgerüst leitet sich von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**5**), Hexahydrobenzo[*a*]chinolizin (**6**) und 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**7**) ab (Abbildung 1.3).

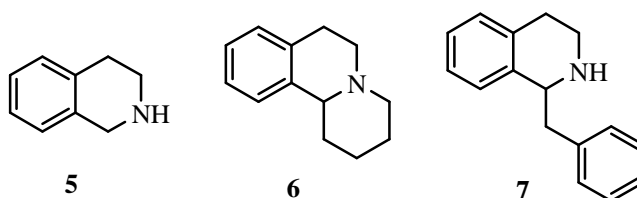


Abbildung 1.3: Stammheterocyclen der Isochinolinalkaloide

Wegen ihrer pharmakologischen Wirksamkeit sind Alkaloide mit 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Struktur (7) von großer Bedeutung. Sie kommen vor allem in den Pflanzenfamilien der *Papaveraceae* (Mohngewächse), *Berberidaceae* (Berberitzen), *Menispermaceae* (Halbmondsamengewächse), *Liliaceae* (Liliengewächse), *Euphorbiaceae* (Wolfsmilchgewächse) und *Fumariaceae* (Erdrauchgewächse) vor. Einige Beispiele und deren medizinische Anwendung sind in Abbildung 1.4 dargestellt.<sup>[3, 4]</sup>

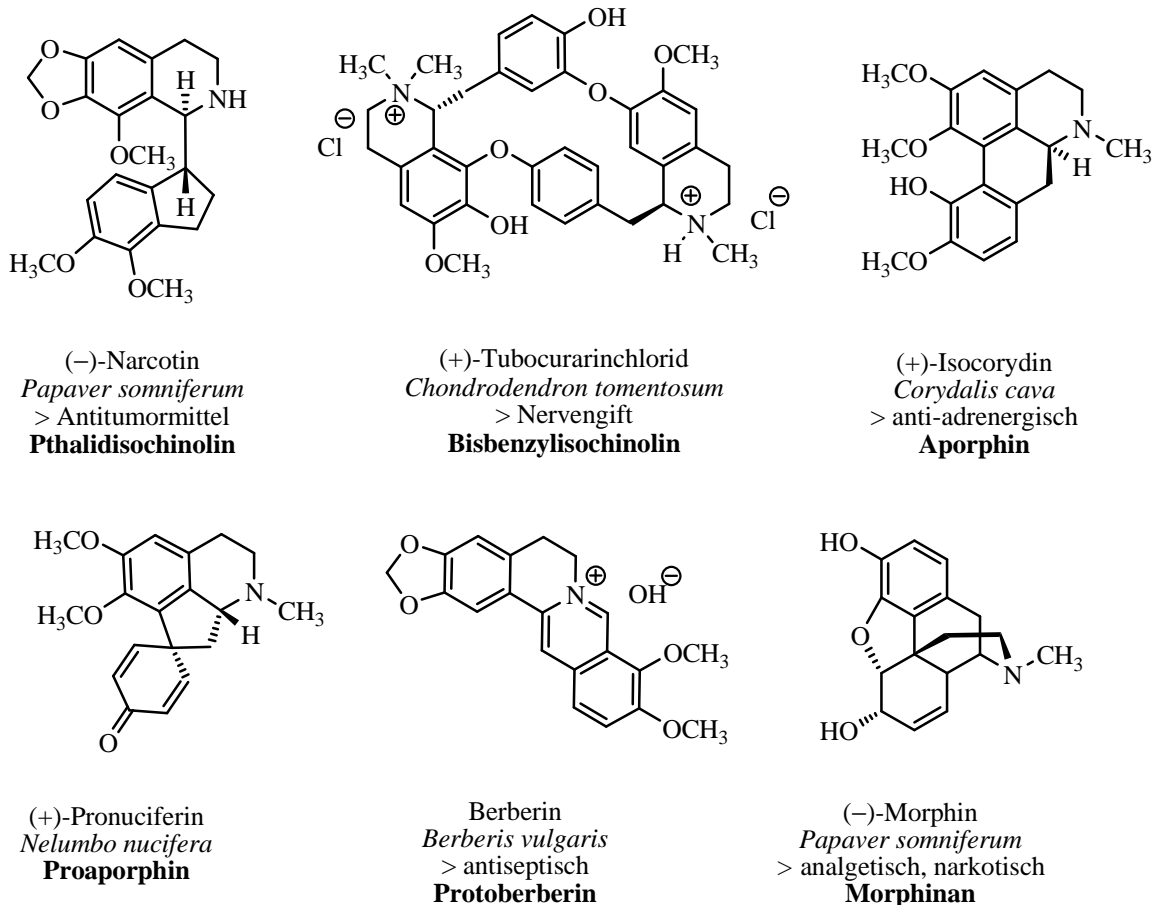
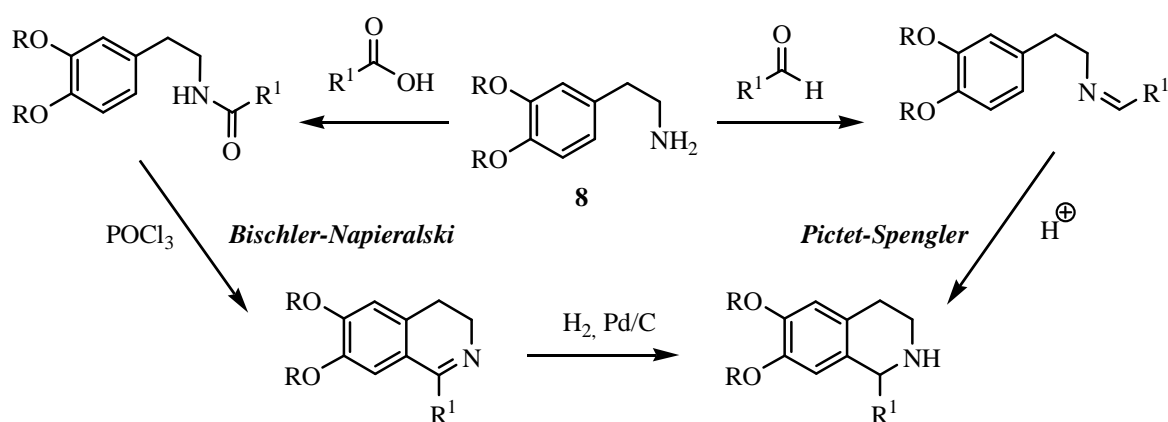


Abbildung 1.4: 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline in der Natur

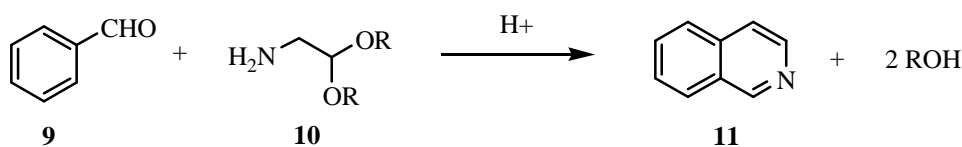
## 1.1.2 Literaturbekannte Isochinolinsynthesen

Durch das Interesse der Medizin an 1-Benzylisochinolinalkaloiden wurden im Laufe der Zeit viele Synthesewege zum Aufbau des Isochinolin-Gerüsts entwickelt. Die klassischen Darstellungsmöglichkeiten nach *Bischler-Napieralski*<sup>[5]</sup> oder *Pictet-Spengler*<sup>[6, 7]</sup> verlaufen über die Cyclisierung eines  $\beta$ -Phenethylamins **8** mit einer entsprechenden Carbonyl-Komponente (Schema 1.1). Vorteil hierbei ist die hohe Flexibilität der Edukte und somit die Möglichkeit zur Synthese vieler unterschiedlicher Isochinolinalkaloide. Nachteilig ist die Verwendung starker Mineralsäuren bei diesen Methoden, so dass der Einsatz säurelabiler Schutzgruppen nicht möglich ist.



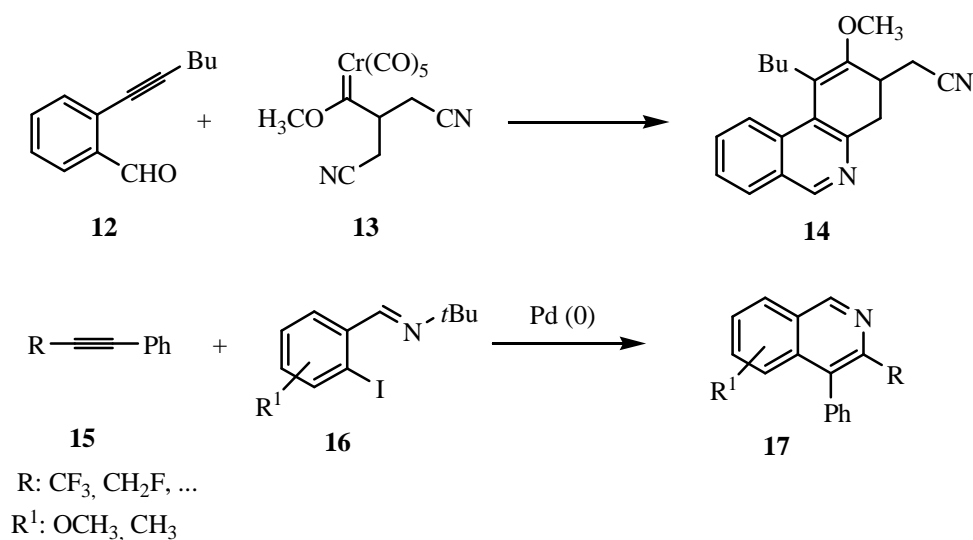
Schema 1.1: Isochinolin-Synthese nach *Bischler-Napieralski* bzw. *Pictet-Spengler*

Die im Jahre 1893 von *Pomeranz* und *Fritsch* gefundene Synthesemöglichkeit geht von Benzaldehyd (**9**) und 2-Aminoacetaldehyd-Diacetal **10** aus.<sup>[6, 8, 9]</sup> Das im Zwischenschritt gebildete Benzylidenamino-acetaldehyd-dialkylacetal wird säurekatalysiert in den unsubstituierten Isochinolin-Grundkörper **11** umgewandelt (Schema 1.2).



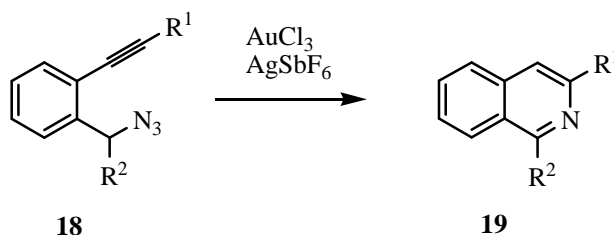
Schema 1.2: Cyclisierung nach *Pomeranz* und *Fritsch*

Aber auch moderne Syntheserouten stellen effiziente Verfahren zur Herstellung des Isochinolin-Grundkörpers dar (Schema 1.3). So führt zum Beispiel die Kupplung von 2-(Hex-1-ynyl)benzaldehyd (**12**) mit  $\beta$ -Cyanocarben-Komplexen **13** nach Bildung eines Isobenzofurans und anschließender intramolekularer Diels-Alder-Reaktion zum Isochinolin **14**.<sup>[10]</sup> Die ebenfalls in Schema 1.3 abgebildete Eintopf-Synthese nach *Konno*<sup>[11]</sup> erzeugt fluoralkylierte Isochinoline **17** nach palladiumkatalysierter Anellierung des entsprechenden Alkins **15** an *N*-(2-Iodbenzyliden)butylamin (**16**).



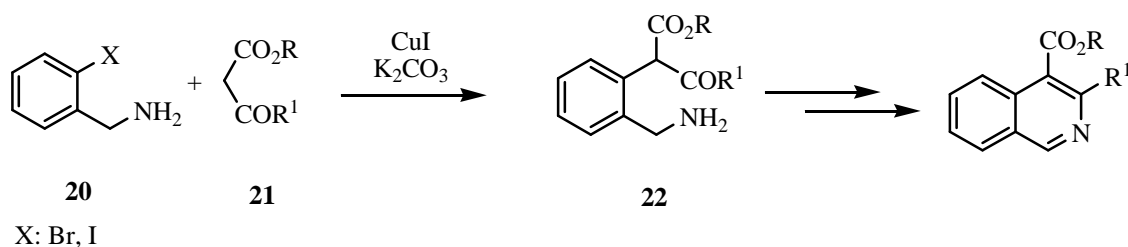
Schema 1.3: Moderne Syntheserouten zur Darstellung von Isochinolinen

In einer intramolekularen Cyclisierung von 2-Alkynylbenzylaziden **18** in Gegenwart von AuCl<sub>3</sub> und AgSbF<sub>6</sub> bildet sich **19** (Schema 1.4). Diese von *Huo*<sup>[12]</sup> gefundene Reaktion wird unter Druck und hohen Temperaturen durchgeführt und eignet sich auch für die Darstellung von Isochinolinen mit Alkyloxy-Substituenten in 6- und 7-Position.



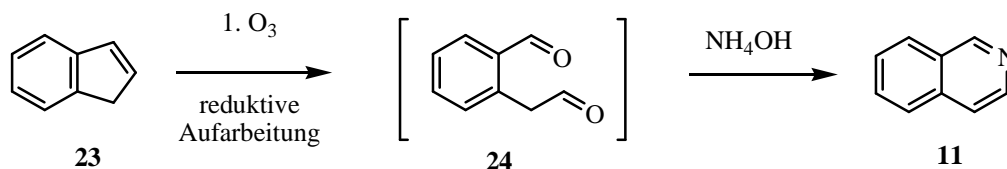
Schema 1.4: Goldkatalysierte Isochinolin-Synthese nach *Yamamoto*

Die Synthese von Isochinolinen über eine kupferkatalysierte Kupplung von 2-Halobenzylaminen **20** mit  $\beta$ -Ketoestern **21**, gefolgt von intramolekularer Kondensation und Dehydratisierung des Kupplungsprodukts **22** ist ebenfalls möglich (Schema 1.5).<sup>[13]</sup>



Schema 1.5: Kupferkatalysierte Synthese von Isochinolinen

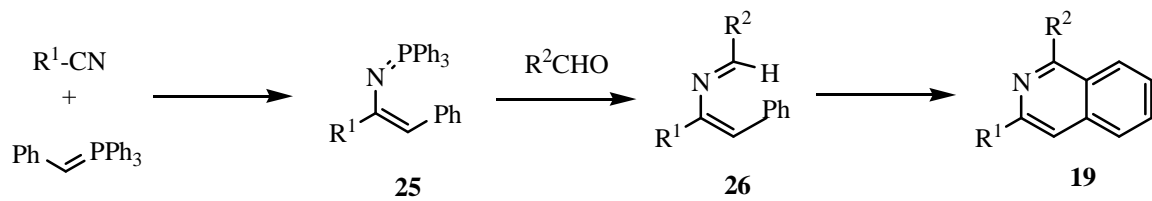
Die Methode von *Miller* und *Frincke* zeigt, dass man auch ausgehend von Indenen Isochinoline herstellen kann (Schema 1.6).<sup>[14]</sup> Die Durchführung erfolgt in einer Eintopf-Drei-Stufen-Reaktion bei der das Inden (**23**) nach Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung in den Homophthalaldehyd **24** umgewandelt wird. Dieser wird anschließend mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  versetzt und führt so zum gewünschten Produkt **11**.



Schema 1.6: Isochinoline aus Indenen

Die Arbeitsgruppe von *Palacios*<sup>[15]</sup> zeigt eine Möglichkeit das Isochinolin-Grundgerüst über N-Vinyl-phosphazene **25** aufzubauen. Verbindung **25** wird durch Reaktion eines Phosphorylids mit dem entsprechenden Nitril erzeugt und anschließend in einer *Aza-Wittig*-Reaktion<sup>[16]</sup> in das Isochinolin **19** umgewandelt (Schema 1.7).



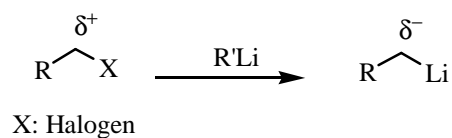


Schema 1.7: Aufbau des Isochinolin-Gerüsts durch Aza-Wittig-Reaktion

## 1.2 Natürliche Reaktivität und Umpolung

### 1.2.1 Polaritätsumkehr am Kohlenstoffatom

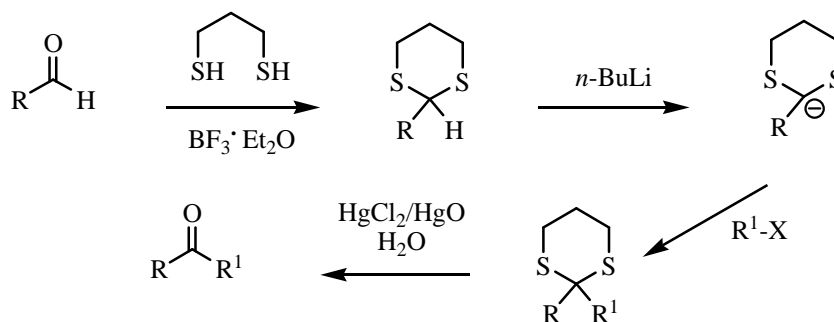
Reaktionen finden in der organischen Synthese oft an polaren Zentren statt. Wird nun die intrinsische Polarität einer funktionellen Gruppe formal umgekehrt, so spricht man von einer Umpolung.<sup>[17]</sup> Für heterolytisch verlaufende Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsbildungen ist die Verwendung maskierter funktioneller Gruppen unumgänglich. Das wohl einfachste und älteste Beispiel hierfür sind Organometall-Verbindungen, bei denen ein ursprünglich elektrophiles  $\alpha$ -Kohlenstoffatom durch Reaktion mit einem Metall, in ein nucleophiles  $\alpha$ -Kohlenstoffatom umgewandelt wurde (Schema 1.8).<sup>[18]</sup>



Schema 1.8: Bildung von Organometall-Verbindungen umgepolter Reaktivität

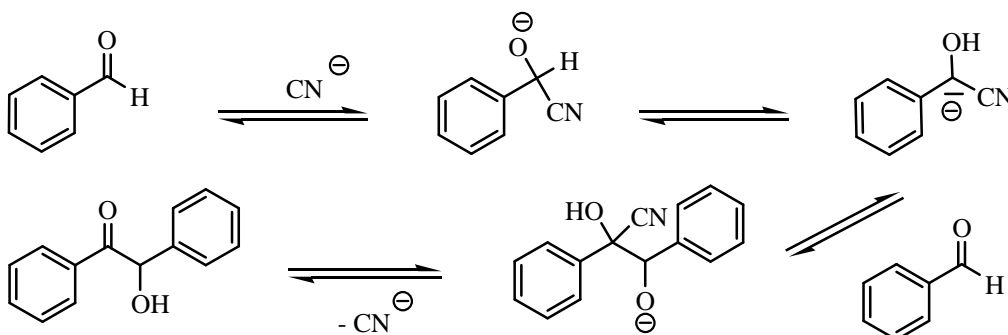
Auch der Austausch des Heteroatoms durch Elemente wie Phosphor und Schwefel kann eine Umkehr der Reaktivität bewirken. Die *Corey-Seebach-Methode*<sup>[19]</sup> zur Umwandlung von Aldehyden in Ketone bildet hierfür das bekannteste Beispiel (Schema 1.9). Ziel dieser Reaktion ist es, einen Reaktionspartner zu erzeugen, der wie ein Acylanion wirkt. Die

verwendeten Schwefelatome eignen sich besonders gut zur Stabilisierung der negativen Ladung in  $\alpha$ -Stellung, weil diese sehr leicht polarisierbar sind und über freie d-Orbitale verfügen. Wird die Carbonylgruppe des Aldehyds mit 1,3-Propanedithiol in ein 1,3-Dithian überführt, ist es möglich, mit Hilfe einer sehr starken Base wie Butyllithium ein Anion zu erzeugen. Das so gebildete nucleophile Zentrum kann durch Reaktion mit einem Alkylhalogenid in einer  $S_N2$ -Reaktion und anschließender Hydrolyse mit Hilfe von  $HgCl_2/HgO$  in ein Keton umgewandelt werden.



Schema 1.9: Corey-Seebach-Dithianmethode

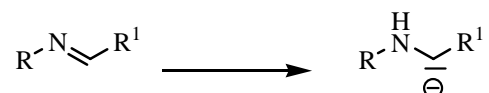
Die Stabilisierung des gebildeten Anions kann aber auch durch die Einführung einer funktionellen Gruppe am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom gewährleistet werden, wie zum Beispiel bei der Benzoin-Kondensation<sup>[20]</sup> durch Addition einer Nitrilgruppe (Schema 1.10).



Schema 1.10: Mechanismus der Benzoin-Kondensation

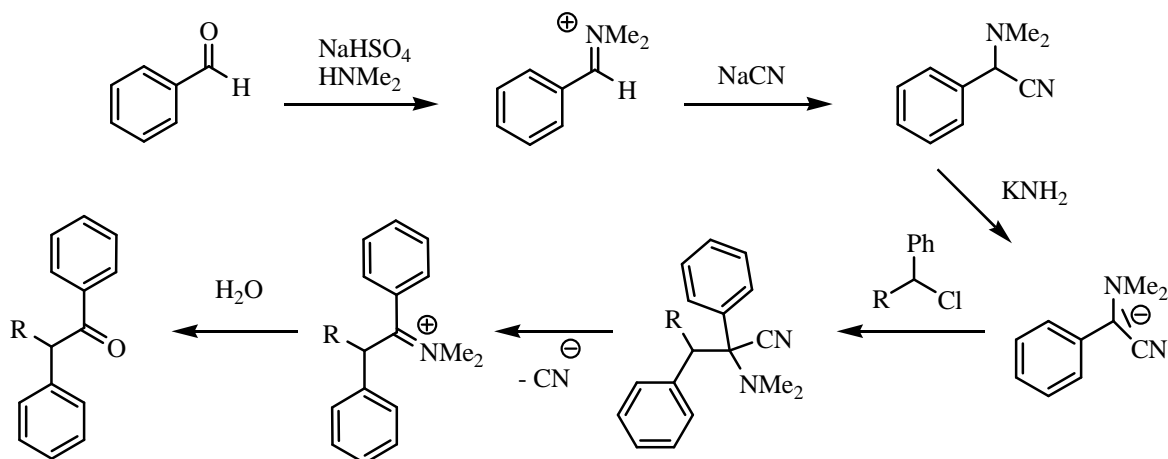
## 1.2.2 Umpolung an Aldiminen

Durch die elektrophile Reaktivität am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom in Iminium-Ionen erfolgt die Darstellung natürlich vorkommender Stickstoff-Heterocyclen oftmals über elektrophile  $\alpha$ -Aminoalkylierungen. Das synthetische Spektrum der synthetisierbaren Produkte kann allerdings durch Umpolung von Iminen mit Akzeptoreigenschaften zu  $\alpha$ -Aminocarbanionen mit Donoreigenschaften erweitert werden (Schema 1.11).



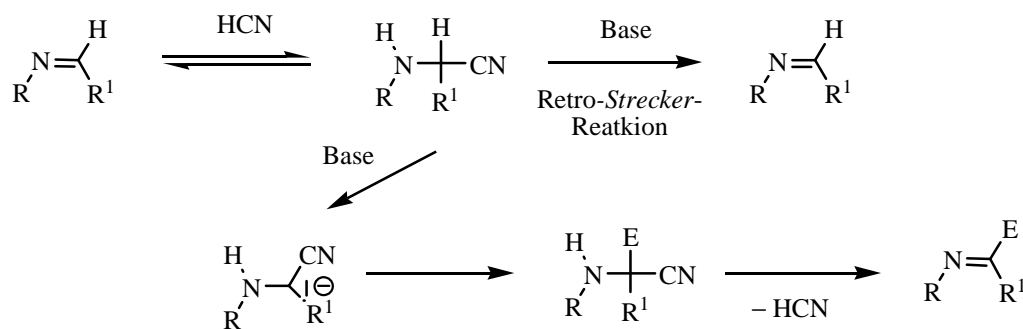
Schema 1.11: Umpolung von Iminen zu  $\alpha$ -Aminocarbanionen

Analog zur Benzoin-Kondensation wird die Bildung einer negativen Ladung am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom durch einen stabilisierenden Substituenten unterstützt. Handelt es sich bei diesem Substituenten um eine potentielle Abgangsgruppe, kann dieser nach Reaktion des  $\alpha$ -Aminocarbanions mit einem Elektrophil abgespalten werden und so ein substituiertes Imin mit wiedergewonnener Reaktivität erzeugen. Dieses Prinzip der reversiblen Reaktivitätsumpolung wurde bereits 1960 von *Hauser*<sup>[21]</sup> angewendet (Schema 1.12). Aus aromatischen Aldehyden wurden in Gegenwart von Dialkylaminen unter Säure-Katalyse Iminium-Salze erzeugt, welche durch Addition von Cyanid-Ionen in  $\alpha$ -(Dialkylamino)nitrile umgewandelt werden. Nach Deprotonierung, Alkylierung, Cyanid-Abspaltung und Hydrolyse konnte das entsprechende Keton erhalten werden.



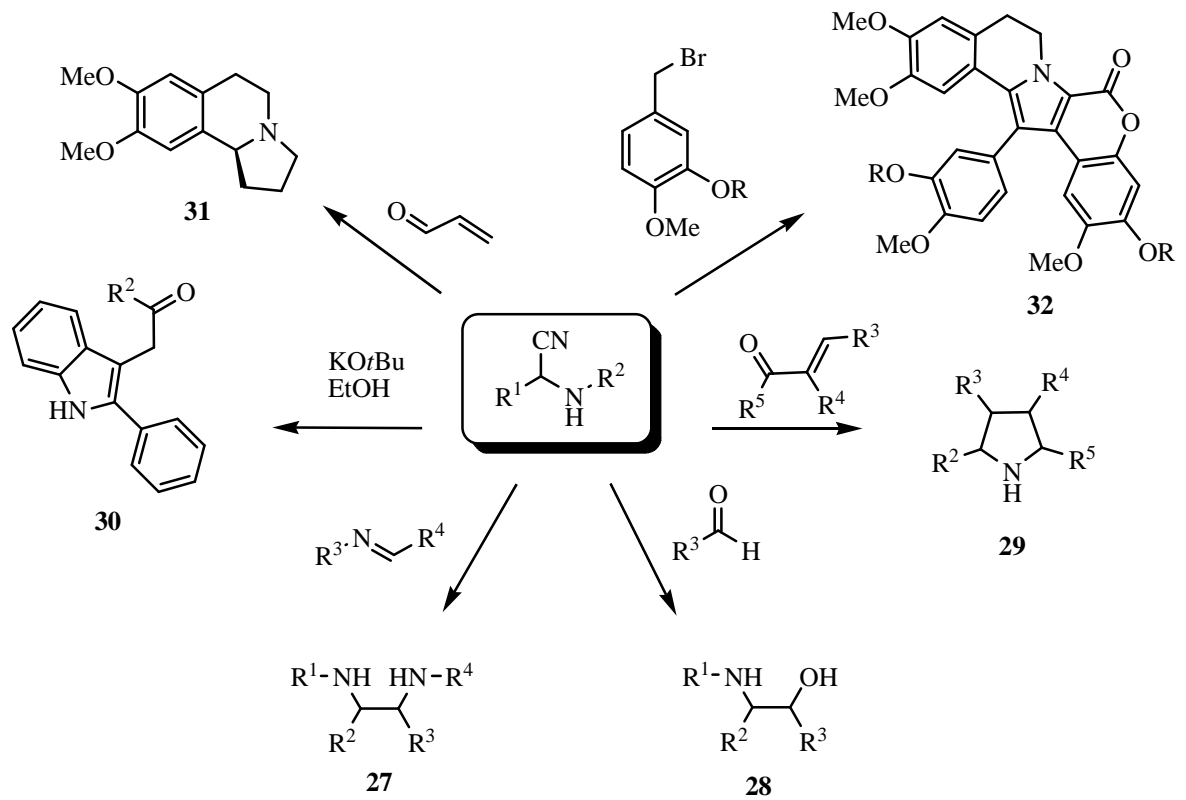
Schema 1.12: Benzoylierung von  $\alpha$ -(Dimethylaminophenyl)acetonitril nach *Hauser*

Die Umwandlung von Iminium-Ionen in  $\alpha$ -Aminonitrile<sup>[22]</sup> mit freier NH-Funktionalität ist leicht durch Addition von Blausäure möglich. Bei der darauffolgenden Deprotonierung am  $\alpha$ -Kohlenstoff kann es allerdings zur irreversiblen Abspaltung von Cyanid kommen. Von der Arbeitsgruppe *Opatz* wurde jedoch gefunden, dass diese *Retro-Strecker-Reaktion*<sup>[23]</sup> durch Verwendung von KHMDS als Base vermieden werden kann (Schema 1.13).<sup>[24]</sup>



Schema 1.13: Prinzip der Reaktivitätsumpolung an  $\alpha$ -Aminonitrilen

Die Anwendung von  $\alpha$ -Aminonitrilen zum Aufbau substituierter Heterocyclen wurde hierbei unter verschiedenen Gesichtspunkten studiert. So wurden unsymmetrische 1,2-Diamine **27**<sup>[25]</sup>, Aminoalkohole **28**<sup>[26]</sup> und hochsubstituierte Pyrrolidine **29**<sup>[27]</sup> auf diese Weise zugänglich. Auch Naturstoffe wie Indole **30**<sup>[28]</sup>, Derivate von Crispin A **31**<sup>[29]</sup> und Lamellarine **32**<sup>[30]</sup> konnten aus deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrilen dargestellt werden (Schema 1.14).

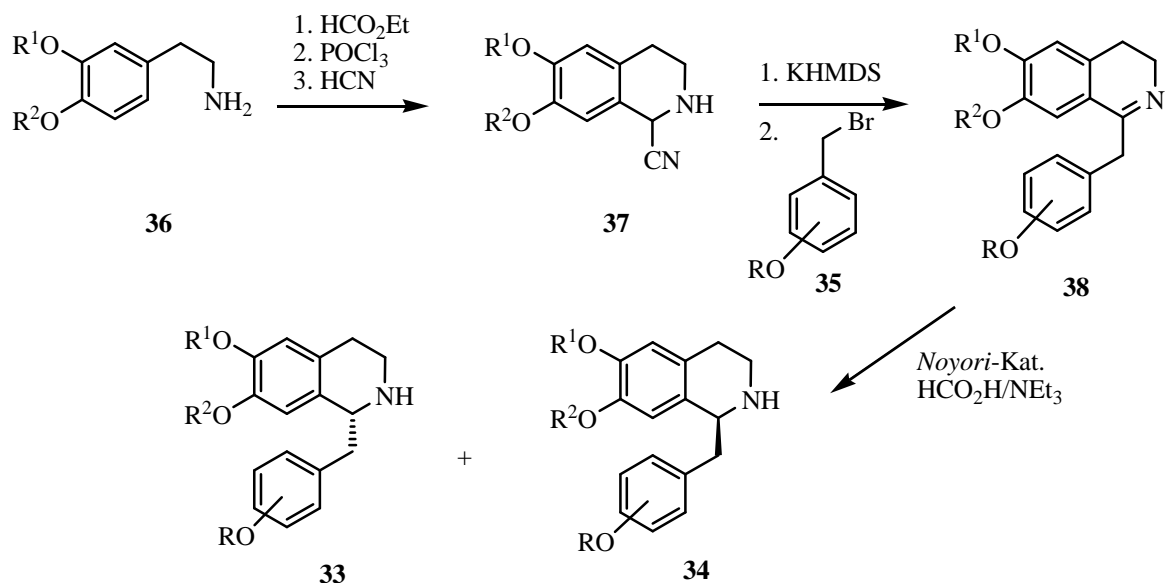


Schema 1.14: Aus deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrilen dargestellte Produkte



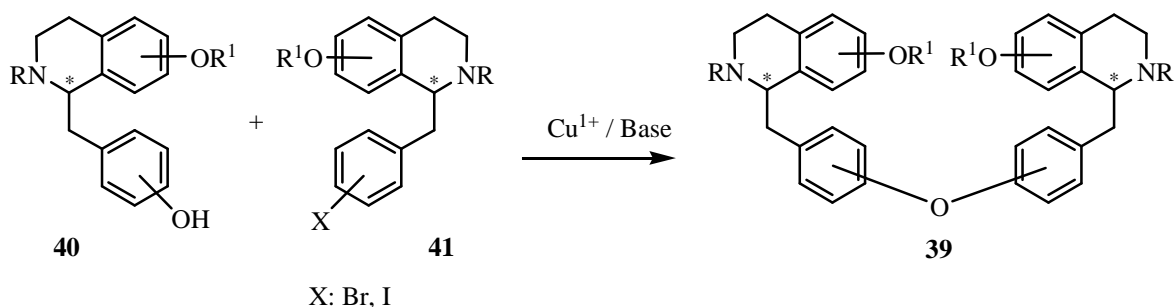
## 2 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten enantiomerenreine, mehrfach substituierter 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline dargestellt werden. Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, dass durch Ausnutzung des Prinzips der Reaktivitätsumpolung aus deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrilen 1-Benzylisochinoline (**33**, **34**) hergestellt werden können (Schema 2.1).<sup>[31]</sup> Die natürlich vorkommenden Isochinolinalkaloide besitzen ein variables Substitutionsmuster an den aromatischen Ringen, deshalb sollte zu Beginn eine gezielte Differenzierung des Substitutionsmusters am Isochinolin-Gerüst und an der 1-Benzylgruppe durch die Einführung säurelabiler Schutzgruppen ermöglicht werden. Als Ausgangsmaterialien sollten hierfür Benzylbromide **35** hergestellt werden, die sich in großer Vielfalt aus dem entsprechend substituierten Benzaldehyd nach Reduktion und nucleophiler Substitution mit Bromid darstellen lassen. Durch *Knoevenagel*-Kondensation<sup>[32]</sup> eines substituierten Benzaldehyds mit  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  und anschließende Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  sollte das entsprechend substituierte Phenethylamin **36** erhalten werden, welches dann nach Formylierung, Cyclisierung und HCN-Addition<sup>[33-35]</sup> in das  $\alpha$ -Aminonitril **37** umgewandelt werden sollte. Der Deprotonierung von **37** am  $\alpha$ -Kohlenstoff und Alkylierung des Carbanions mit **35** folgt spontane HCN-Eliminierung und Reduktion des Dihydroisochinolins **38**. Um die natürlich vorkommenden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline **33** und **34** mit hoher optischer Reinheit zu erhalten, sollte auf das Prinzip der asymmetrischen Transferhydrierung nach *Noyori*<sup>[36]</sup> zurückgegriffen werden.



Schema 2.1: Darstellung von 1-Benzylisochinolinen

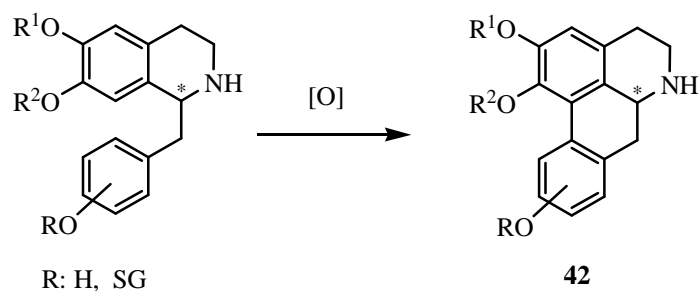
Im Verlauf der Arbeit sollte geprüft werden, ob sich aus den so erhaltenen Benzylisochinolinen Alkaloide des Aporphin-, Protobererin- und Bisbenzylisochinolin-Typs (Abbildung 1.4) darstellen lassen. So besteht zum Beispiel die Möglichkeit, nach Entfernung der säurelabilen Schutzgruppen freie Hydroxy-Gruppen zu generieren, die sich für die Synthese von Bisbenzylisochinolinen **39** anbieten. Dafür sollten die entsprechenden phenolischen und Halogen-haltigen Komponenten **40** bzw. **41** synthetisiert werden und anschließend unter *Ullmann*-Bedingungen<sup>[37]</sup> miteinander gekuppelt werden (Schema 2.2).



Schema 2.2: Darstellung von Bisbenzylisochinolin-Alkaloiden mittels *Ullmann*-Kupplung

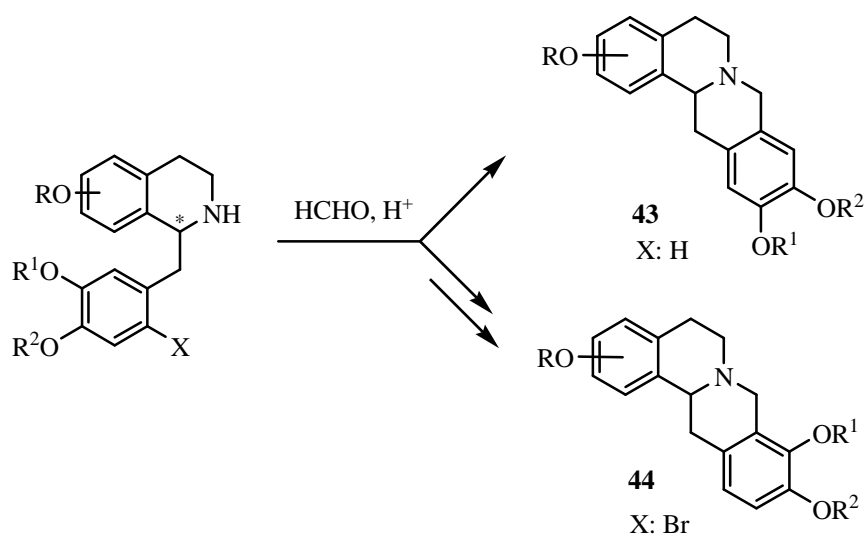


Das Vorhandensein phenolischer OH-Gruppen bietet außerdem die Möglichkeit zur Darstellung von Aporphin-Alkaloiden **42** durch oxidative Kupplung mit  $\text{VOCl}_3$  (Schema 2.3).<sup>[38]</sup> Die Entfernung der Schutzgruppe am benzylichen Rest ist jedoch nicht zwangsläufig erforderlich, da oxidative Kupplungen von Phenolethern ebenfalls bekannt sind. Letztere erfordern allerdings aufgrund ihrer niedrigeren Elektronendichte stärkere Oxidationsmittel wie  $\text{Ce}(\text{OH})_4$ ,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  oder  $\text{RuO}_2$ .<sup>[39]</sup>



Schema 2.3: Geplante Aporphin-Synthese

Eine *Pictet-Spengler-Cyclisierung*<sup>[7]</sup> von 1-Benzylisoquinolinen führt zu Alkaloiden vom Protoberberin-Typ (**43**, **44**) (Schema 2.4). Hierbei sollte der Ringschluss auch durch selektive Blockierung der C-2'-Position so gesteuert werden, dass sich ausschließlich das andere Strukturisomer **44** bildet.



Schema 2.4: Geplante Protoberberin-Synthese



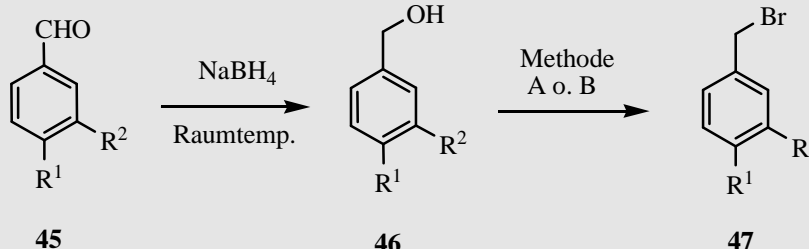
## 3 Resultate und Diskussion

### 3.1 Isochinolinalkaloide

#### 3.1.1 Darstellung der Benzylbromide

Die für die  $\alpha$ -Alkylierung benötigten Benzylbromide **47a–d** wurden ausgehend von den entsprechenden Aldehyden synthetisiert (Tabelle 3.1). Isovanillin und 4-Hydroxybenzaldehyd wurden zu Beginn nach einer Vorschrift von *Ramacciotti*<sup>[40]</sup> als Triisopropylsilylether geschützt. Anschließend wurden die Aldehyde **45a–d** mit NaBH<sub>4</sub> zu den jeweiligen Benzylalkoholen **46a–d** reduziert<sup>[41]</sup> und über eine nucleophile Substitution in die entsprechenden Bromide **47a–d** überführt.<sup>[42, 43]</sup> Aufgrund der leichten Zersetzbarkeit der Benzylbromide **46a** und **46b** wurden diese gelöst in abs. THF unter Zugabe von kleinen Mengen CaCO<sub>3</sub> aufbewahrt oder erst unmittelbar vor ihrem Gebrauch synthetisiert.

Tabelle 3.1: Synthetisierte Benzylbromide

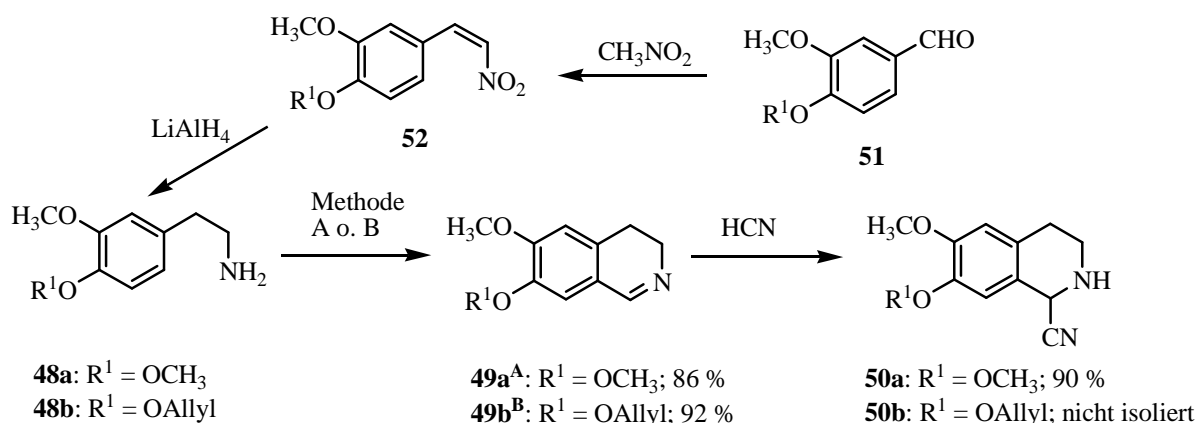
			
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Benzylalkohol	Benzylbromid
OCH <sub>3</sub>	OTIPS	<b>46a</b> : 97 %	<b>47a</b> : 95 % (A)
OTIPS	H	<b>46b</b> : 94 %	<b>47b</b> : quant. (A)
R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = OCH <sub>2</sub> O		<b>46c</b> : 98 %	<b>47c</b> : 42 % (B)
R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>		<b>46d</b> : quant.	<b>47d</b> : 88 % (B)

Methode A: PPh<sub>3</sub> (1.5 Äq.), N-Bromsuccinimid (1.5 Äq.), abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Raumtemp., 10 – 30 min.

Methode B: PBr<sub>3</sub>, (1.15 Äq.), abs. Et<sub>2</sub>O, Raumtemp., 10 min.

### 3.1.2 Darstellung der $\alpha$ -Aminonitrile

Viele natürlich vorkommende Isochinoline besitzen eine freie Hydroxy-Gruppe am Kohlenstoff-Atom C-7, deshalb sollte das entsprechende  $\alpha$ -Aminonitril **50b** synthetisiert werden (Schema 3.1). Das Allyl-geschützte Vanillin **51** wurde hierfür nach *Knoevenagel*-Kondensation mit  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  in das  $\beta$ -Nitrostyrol **52** überführt und mit  $\text{LiAlH}_4$  zum Phenethylamin **48b** (60 % über 3 Stufen) reduziert. Für die Synthese von **48b** konnte auf literaturbekannte Vorschriften zurückgegriffen werden. Zur nachfolgenden *Bischler-Napieralski*-Reaktion wurde **48b** mit Ethylformiat in das Formamid überführt. Die Cyclisierung nach *Werner*<sup>[31]</sup> mit  $\text{POCl}_3$  in Toluol bei 110 °C führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **49b**, weshalb die Bedingungen variiert werden mussten. Die Durchführung der Reaktion mit  $\text{POCl}_3$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$  bei Raumtemperatur oder  $\text{P}_2\text{O}_5$  in Toluol bei 110 °C war ebenfalls nicht erfolgreich.<sup>[44]</sup> Erst die Verwendung von  $\text{PCl}_5$  und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösungsmittel führte bereits bei Raumtemperatur zur Bildung von 92 % an gewünschtem Produkt **49b**. Die Darstellung des  $\alpha$ -Aminonitrils **50b** durch Addition von  $\text{HCN}$  in wässrigem, stark saurem Milieu nach einem Verfahren von *Kobor*<sup>[34]</sup> zeigte jedoch nicht den gewünschten Umsatz. Es konnten maximal 30 % Ausbeute (berechnet anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale von H-1) erzielt werden, wobei die Reinigung durch Säulenchromatographie nicht möglich war, da die  $R_f$ -Werte von **50b** und **49b** identisch waren. Kristallisationsversuche zur Reinigung des Produktes schlugen ebenfalls fehl. Die geringe Ausbeute ist eventuell auf die parallel ablaufende *Retro-Strecker*-Reaktion oder auch auf eine zu geringe  $\text{HCN}$ -Konzentration aufgrund des großen Volumens der Reaktionsgefäße zurückzuführen. Die Verwendung eines organischen Lösungsmittels, Trimethylsilylcyanid und einer Lewis-Säure führte zu keiner Umsatzsteigerung (Tabelle 3.2).<sup>[45-51]</sup> Aufgrund weiterer vorhergehender Studien<sup>[52]</sup> und wegen der schlechten Reproduzierbarkeit der  $\text{HCN}$ -Addition wurden diese Syntheseversuche eingestellt und auf das bereits bekannte und leicht synthetisierbare 6,7-Dimethoxy-isochinolin-1-carbonitril **50a**<sup>[31, 34]</sup> zurückgegriffen.



*Methode A:* 1. HCOOH, 190 °C, 2 Std.; 2. POCl<sub>3</sub>, Toluol, 110 °C, 1-2 Std.

*Methode B:* 1. HCOOEt, 85 °C, 2 Std.; 2. PCl<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.5 Std.

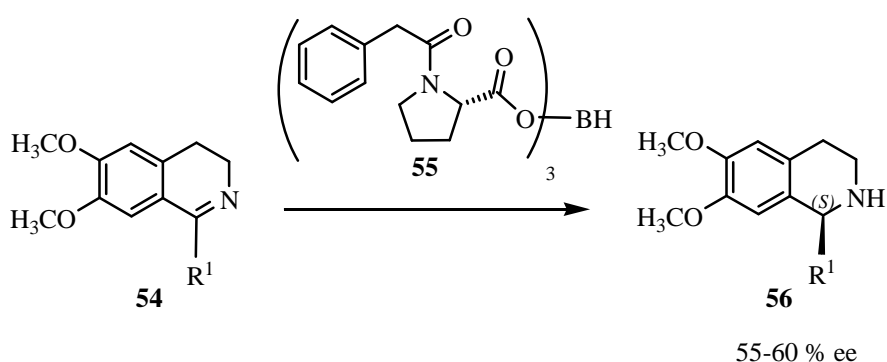
Schema 3.1: Darstellung der  $\alpha$ -Aminonitrile

Tabelle 3.2: Versuche zur Addition von HCN

#	Lösungsmittel	Äquivalente TMS-CN	Lewis-Säure
1	THF	1.2	Sc(OTf) <sub>3</sub>
2	CH <sub>3</sub> CN	2	Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub>
3	CH <sub>3</sub> CN	1.5	I <sub>2</sub>
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.1	AlCl <sub>3</sub>
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.1	CH <sub>3</sub> SiOTf
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	ZnCl <sub>2</sub>
8	HO <sup><i>i</i></sup> Pr	2	TiCl <sub>4</sub>
9	HO <sup><i>i</i></sup> Pr	2	Pd(OAc) <sub>2</sub>
10	HO <sup><i>i</i></sup> Pr	2	MnCl <sub>2</sub>

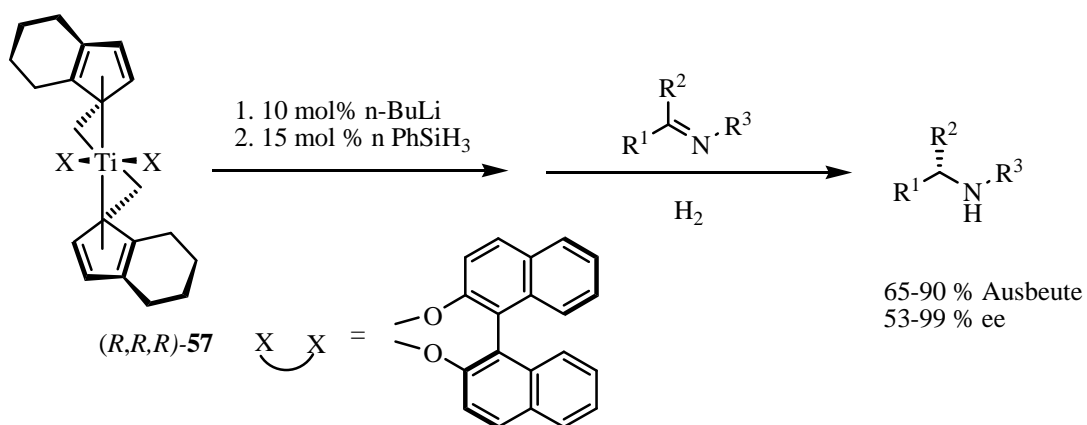
### 3.1.3 Enantioselektive Synthese von Isochinolinalkaloiden

Für die Darstellung der Isochinolinalkaloide ist die Synthese enantiomerenreiner Vorstufen von großem Interesse (Schema 2.1).<sup>[53, 54]</sup> Diese wird nach erfolgter *Bischler-Napieralski*-Cyclisierung (Schema 1.5) durch Reduktion der prochiralen 3,4-Dihydroisochinoline **54** erreicht. Bei der Synthese nach *Yamada*<sup>[55]</sup> wird ein chirales Reduktionsmittel **55** eingesetzt, welches leicht aus *N*-Benzyl-geschütztem (*S*)-Prolin und NaBH<sub>4</sub> hergestellt werden kann. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt und ergibt ausschließlich (*S*)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline **56** (Schema 3.2).



Schema 3.2: Enantioselektive Synthese nach *Yamada*

Die asymmetrische Hydrierung cyclischer Imine unter Verwendung chiraler Titanocen-Komplexe **57** ergibt Amine mit ebenso hoher optischer Reinheit und sehr guten Ausbeuten (Schema 3.3).<sup>[56, 57]</sup>



Schema 3.3: Transferhydrierung mittels chiraalem Titanocen-Katalysator

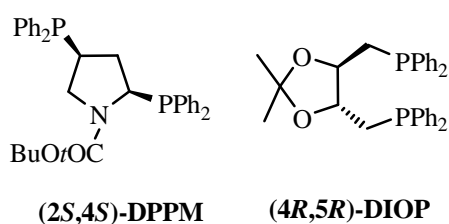
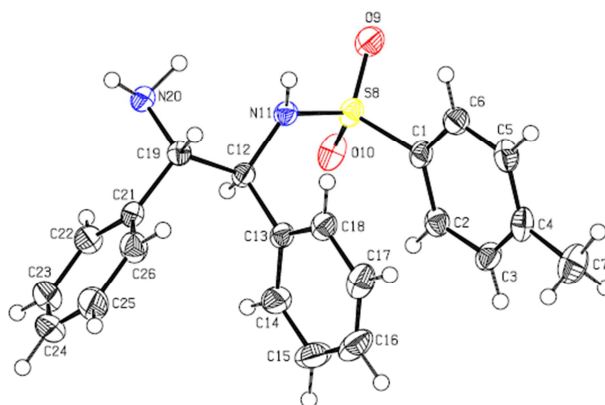
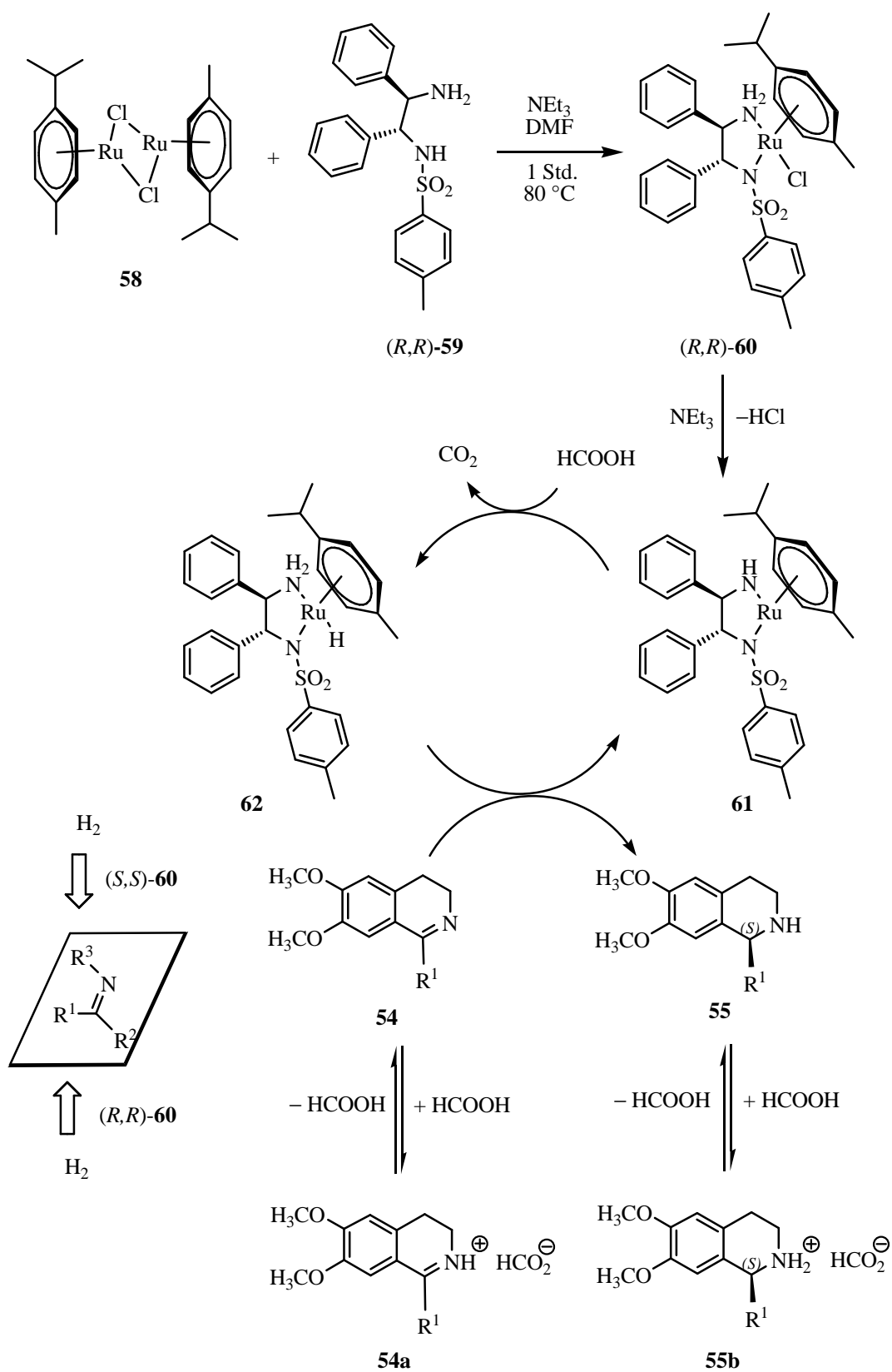


Abbildung 3.1: Bisphosphin-Liganden

Die Veröffentlichung von *Uematsu* und *Noyori*<sup>[36]</sup> im Jahre 1996 zeigte, dass auch Ruthenium als Metall für die asymmetrische Transferhydrierung geeignet ist. *Noyoris* Katalysator **60** lässt sich leicht in situ aus Dichlor-*p*-cumol-ruthenium(II)-Dimer (**58**) und TsDPEN<sup>[58, 59]</sup> **59** herstellen und wird je nach gewünschtem Enantiomer in der (*R,R*)- oder (*S,S*)-Form eingesetzt. Die für den Katalysator benötigten Liganden wurden nach einer Vorschrift von *Meuzelaar*<sup>[58]</sup> dargestellt und durch Umkristallisation aus Benzol/Petrolether gereinigt. Die Konstitution von (*S,S*)-TsDPEN wurde von *Schlemmer*<sup>[59]</sup> mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Abbildung 3.2). Die Richtung der asymmetrischen Induktion dieser katalytischen Systeme ist im Schema 3.4 abgebildet. Den für die Reduktion benötigten Wasserstoff liefert ein Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop. Mechanistische Betrachtungen der Hydrid-Übertragung wurden von *Williams*<sup>[60]</sup> und *Blackmond*<sup>[61]</sup> publiziert (Schema 3.4). Demnach wird die reaktive Spezies **61** durch Reaktion mit der Base NEt<sub>3</sub> unter Abspaltung von HCl gebildet und durch irreversible oxidative Addition von Ameisensäure in das Metallhydrid **62** umgewandelt. Konzertierte Übertragung von Hydrid und N-H-Proton generieren anschließend das Amin **55**, welches unter diesen Bedingungen protoniert als **55b** vorliegt.

Abbildung 3.2: Kristallstruktur von (*S,S*)-TsDPEN



Schema 3.4: Bildung und Wirkungsweise von Noyori Katalysator



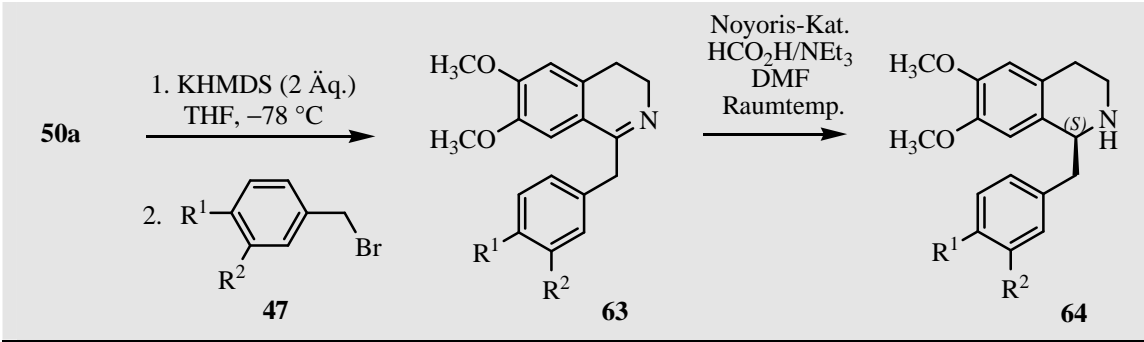
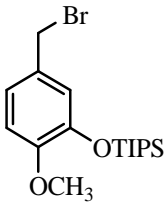
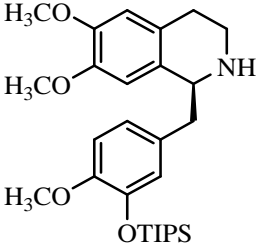
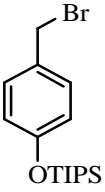
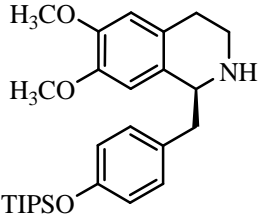
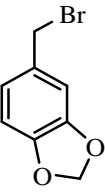
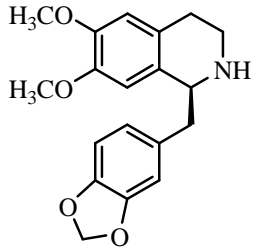
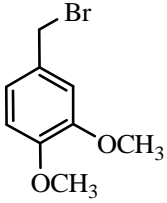
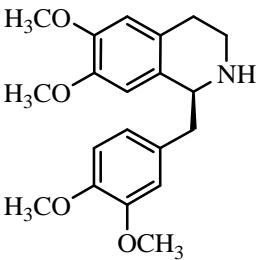
### 3.1.4 Darstellung von (*S*)-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-alkaloiden und Tetrahydroprotoberberinen

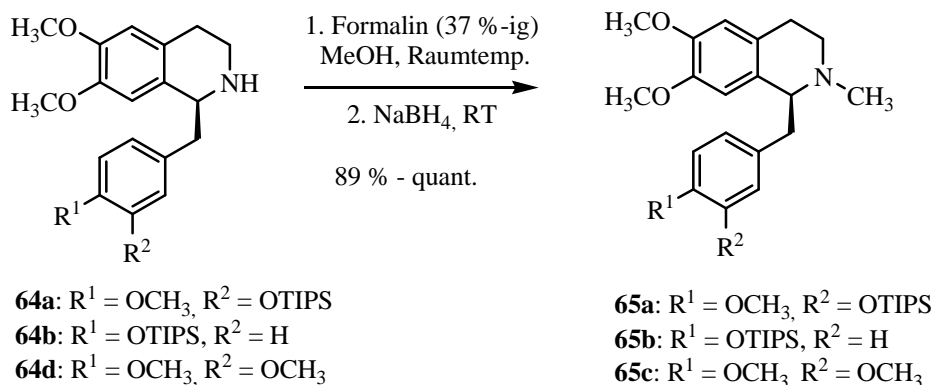
Von der Arbeitsgruppe *Opatz* wurde bereits gezeigt, dass sich aus dem  $\alpha$ -Aminonitril **50a** (Schema 3.1) verschiedene Alkaloide mit Isochinolin-Grundgerüst darstellen lassen<sup>[24, 29, 52, 62]</sup>. Aufbauend auf diesen Arbeiten wurden die Imine **63a–d** nach Deprotonierung von **50a** mit zwei Äquivalenten KHMDS und anschließender C-1-Alkylierung synthetisiert (Tabelle 3.3). Die Eliminierung von HCN fand hierbei spontan unter Verbrauch von einem Äquivalent der Base statt. Die Entfernung vorhandener Cyanid-Reste erfolgte durch Komplexierung mit wässriger NiCl<sub>2</sub>-Lösung. Dieses Vorgehen ist für die folgende asymmetrische Transferhydrierung nach *Uematsu*<sup>[36]</sup> wichtig, da Cyanid die Wirksamkeit des Ruthenium-Katalysators durch Liganden-Austausch stark herabsetzt und somit zu verringerten Ausbeuten und Produkten von geringerer optischer Reinheit führt.<sup>[62]</sup> Da die gewünschten Isochinolinalkaloid-Vorstufen **64a–d** als (*S*)-Enantiomere vorliegen, wurde der Katalysator (*R,R*)-**60** synthetisiert. Die Darstellung erfolgte in situ und unmittelbar vor dessen Einsatz. Das azeotrope Gemisch aus Ameisensäure und Triethylamin im Verhältnis 5:2 wurde durch Vakuumdestillation einer Mischung aus den entsprechenden Anteilen der Komponenten erhalten. Die Durchführung der Reaktion erfolgte bei Raumtemperatur und wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Eine Unterscheidung von Produkt **64** und Edukt **63** anhand der R<sub>f</sub>-Werte war nicht möglich, aber charakteristische Farbunterschiede nach Anfärben mit Seebach-Reagenz und Entwicklung durch Wärme erlaubte eine Differenzierung. Die Reaktionsdauer lag zwischen drei und vier Stunden. Nach beendeter Reaktion wurde der Katalysator durch Filtration über Kieselgel entfernt und die Produkte **64a–d** säulenchromatographisch gereinigt. Die Tetrahydroisochinoline konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen dargestellt werden.

Zur anschließenden Umwandlung der (*S*)-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline in die entsprechenden natürlichen Isochinolinalkaloide wurden **64a,b** und **64d** im ersten Schritt *N*-methyliert. Dies erfolgte durch reduktive Alkylierung mit Formaldehyd und Natriumborhydrid in Methanol. Die bei Raumtemperatur durchgeführte Reaktion ergab **65a–c** in sehr hohen Ausbeuten (Schema 3.5).

Das auf diese Weise leicht zugängliche (+)-Laudanosin (**65c**) kommt in sehr geringen Mengen (Gehalt: 0.0008 %)<sup>[4]</sup> im Schlafmohn *Papaver somniferum* vor (Schema 3.5 bzw. Abbildung 3.3). Es wurde erstmals 1909 von *Pictet*<sup>[63]</sup> synthetisch hergestellt. (+)-Laudanosin (**65c**) bewirkt ähnlich wie Strychnin Krämpfe und ist akut toxisch.

Tabelle 3.3: Darstellung von (S)-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen

Elektrophil	Produkt	Ausbeute über 2 Stufen	ee	er
<p>  </p>				
 <p><b>47a</b></p>	 <p><b>64a</b></p>	90 %	96 %	97.8:2.2
 <p><b>47b</b></p>	 <p><b>64b</b></p>	58 %	95 %	97.4:2.6
 <p><b>47c</b></p>	 <p><b>64c</b></p>	55 %	95 %	97.4:2.6
 <p><b>47d</b></p>	 <p><b>64d</b></p>	65 %	92 %	95.7:4.3



Schema 3.5: N-Methylierung von (S)-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen

Für die Synthese des aus dem australischen Mondgewächs *Stephania aculeata* stammenden (+)-Laudanidin<sup>[64]</sup> (**66**) und des aus der indischen Lotusblume *Nelumbo nucifera* stammenden (+)-Armepavin<sup>[65]</sup> (**67**) (Abbildung 3.3) war es notwendig die TIPS-Schutzgruppe am 1-Benzylrest zu entfernen. Dies wurde durch Reaktion mit TBAF in THF erreicht. Schon nach kurzer Reaktionszeit zeigte sich bei beiden Ansätzen vollständiger Umsatz. Nach wässriger Aufarbeitung wurden die Rohprodukte zur Entfernung der Reste von Silylverbindungen und TBAF mit Salzsäure in die Hydrochloride überführt, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und alkalisch gestellt. Auf diese Weise konnte (+)-Laudanidin (**66**) mit einer Ausbeute von 98 % dargestellt werden. Die Isolierung von reinem (+)-Armepavin (**67**) bereitete jedoch Schwierigkeiten. Die Entfernung der Reste von TIPS und TBAF konnte weder durch die oben genannte Aufarbeitungsweise noch durch säulenchromatographische Reinigung erreicht werden. Deshalb wurde auf eine andere Methode zur TIPS-Abspaltung zurückgegriffen. Dazu wurde **65b** in DMF gelöst und mit einer wässrigen KF-Lösung versetzt. Nach 30 minütiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnten die entstandenen Silicium-Verbindungen durch Säulenchromatographie abgetrennt und (+)-Armepavin (**67**) in 80 %-iger Ausbeute isoliert werden.

In einer abschließenden *Pictet-Spengler-Reaktion*<sup>[7]</sup>, unter Verwendung von Formalin und Ameisensäure, lassen sich aus den 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen **64a**, **64c** und **64d** Alkaloide vom Protoberberin-Typ (Abbildung 1.4, Schema 3.6) darstellen. So konnten (-)-Corytenchin (**68**) (aus *Corydalis ochotensis*<sup>[66]</sup>) mit einer Ausbeute von 87 %, (-)-Tetrahydropseudoepiberberin (**69**) mit einer Ausbeute von 90 % und (-)-Xylopinin (**70**) (aus *Xylopiya discreta*<sup>[67]</sup>) quantitativ synthetisiert werden.

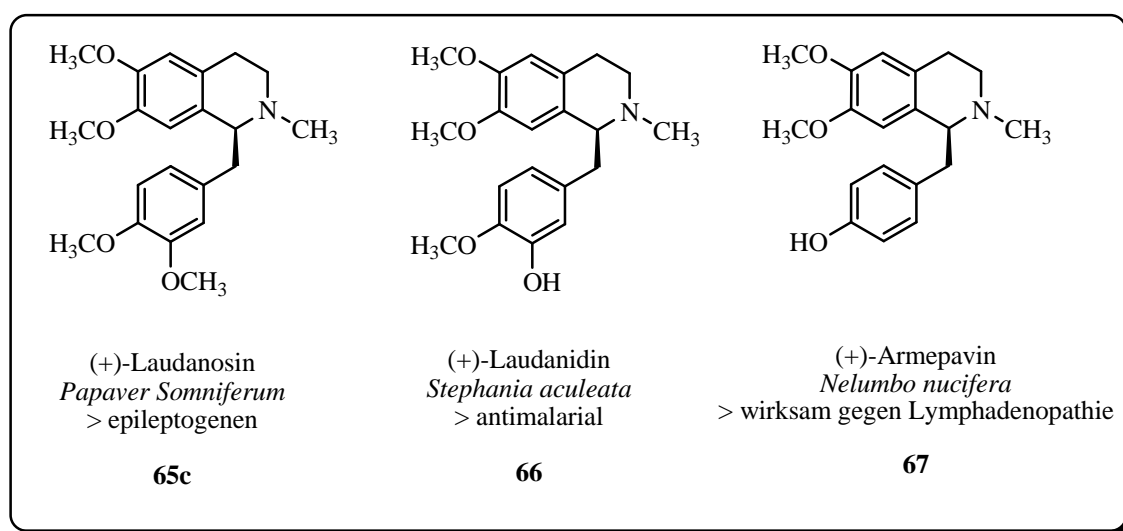
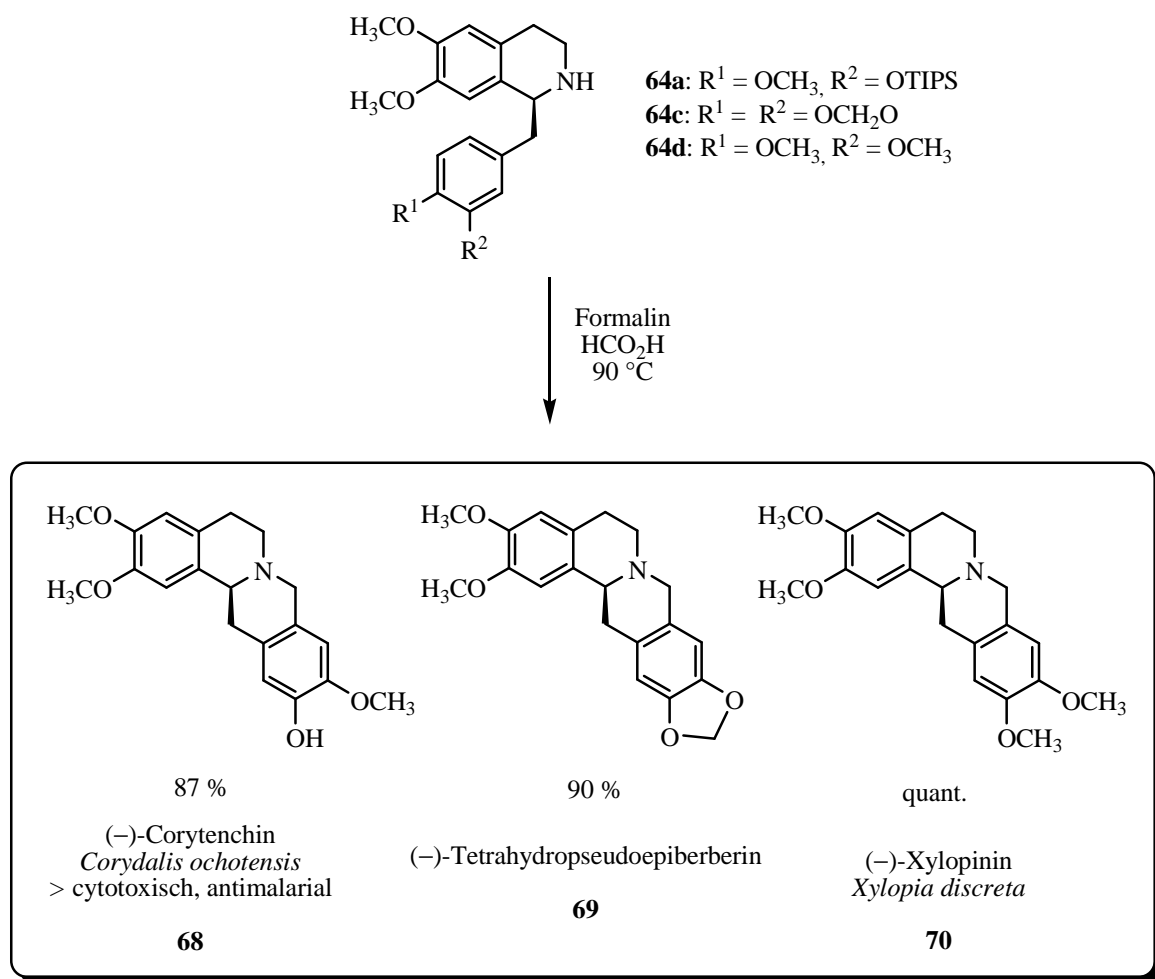


Abbildung 3.3: Synthetisierte 1-Benzylisochinolinalkaloide

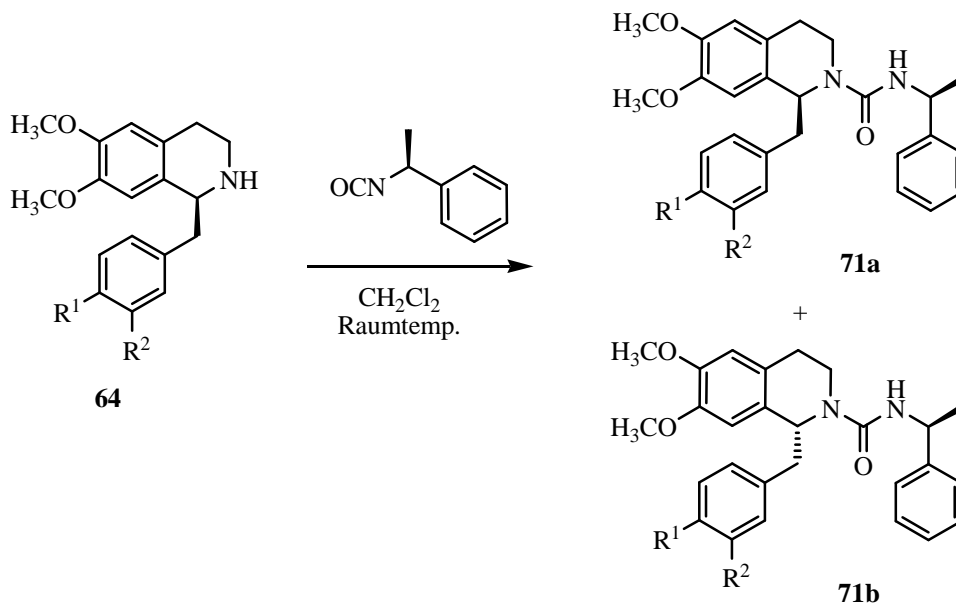


Schema 3.6: Synthetisierte Alkaloide vom Protoberberin-Typ

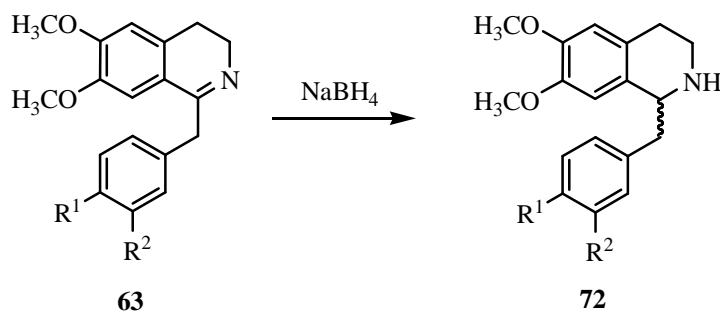
### 3.1.5 Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse

Eine von *Kitamura*<sup>[68]</sup> entwickelte Methode zur Überprüfung der optischen Reinheit beschreibt die Umsetzung der Enantiomergemische mit dem chiralen Derivatisierungsreagenz (*S*)-(-)-1-Phenylethylisocyanat (Schema 3.7). Die sich danach aus den Isochinolinen **64** (Tabelle 3.3) ergebenden Diastereomenpaare **71a,b**<sup>[62]</sup> können zur Überprüfung der Enantiomerenüberschüsse durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie oder HPLC-Analytik herangezogen werden. Bei der Untersuchung der Harstoff-Derivate **71a** und **b** mit Hilfe von <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ist die exakte Bestimmung der optischen Reinheit nur möglich, wenn die entsprechenden Signale nicht überlagert sind. Daher wurde für die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse die HPLC-Analytik bevorzugt. Als

Referenz diente jeweils das Harnstoff-Derivat des racemischen 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins **72**, welches durch vorherige Reduktion des Imins **63** mit  $\text{NaBH}_4$  erhalten wurde (Schema 3.8).



Schema 3.7: Darstellung der Harnstoff-Derivate

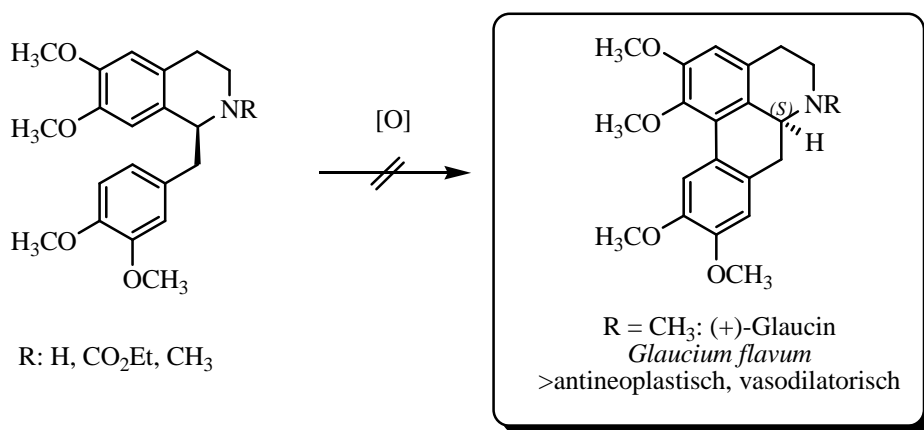


Schema 3.8: Darstellung der racemischen Tetrahydroisocholine

### 3.1.6 Gescheiterte Experimente zur Aporphin-Synthese

Die Darstellung von Aporphin-Alkaloiden konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht über die geplanten Syntheserouten erreicht werden (Schema 3.9).

Die Darstellung von (+)-Glaucin sollte über intramolekulare oxidative Diarylkupplung erreicht werden (Schema 3.9). Die Durchführung der Experimente erfolgte mit verschiedenen *N*-substituierten 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininen, die unter Zusatz von PIFA,<sup>[69]</sup>  $\text{VOCl}_3$ ,<sup>[70]</sup> *m*CPBA<sup>[71]</sup> oder  $\text{Ce}(\text{OH})_4$ <sup>[39, 72]</sup> umgesetzt wurden. Die Aporphin-Bildung konnte weder im Dünnschichtchromatogramm noch durch massenspektroskopische Untersuchung der Reaktionslösung nachgewiesen werden.



*Methode A:* PIFA,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  -> Raumtemp.

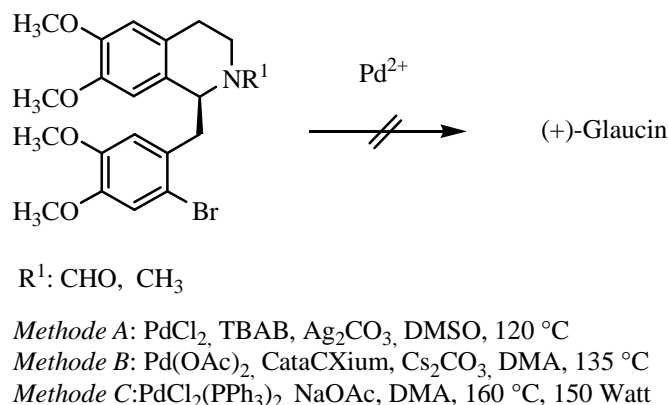
*Methode B:*  $\text{VOCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  -> Raumtemp.

*Methode C:* *m*CPBA,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Raumtemp.

*Methode D:*  $\text{Ce}(\text{OH})_4$ , TFA, TFAA,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  -> Raumtemp.

Schema 3.9: Versuche zur Darstellung von (+)-Glaucin

Alle Versuche zur Palladium-katalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung verliefen ebenfalls ohne Erfolg (Schema 3.10). Neben der Liganden-freien Methode nach *Majumdar*<sup>[73]</sup> mit  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  und TBAB wurden auch Katalyse-Systeme mit Trialkylphosphinen<sup>[74, 75]</sup> eingesetzt. Nach Aufarbeitung der Reaktionsansätze wurde jedoch entweder die Zersetzung des Edukts oder die Entstehung von Nebenprodukten festgestellt.



Schema 3.10: Palladium-katalysierte Versuche zur Darstellung von (+)-Glaucin

## 3.2 Bisbenzylisochinoline durch *Ullmann-Kupplung*

Diaryletherbrücken findet man in vielen natürlich vorkommenden und biologisch aktiven Substanzen, deshalb ist deren Synthese für die Medizin, die Pharmaindustrie und auch für die Agrarchemie von erhöhtem Interesse.<sup>[76]</sup> In den letzten 10 Jahren wurde der Fokus auf die Neuentwicklung bzw. die Verbesserung bekannter Diarylethersynthesen gelegt. Es wurden viele Darstellungsmöglichkeiten mit breitem Substratspektrum bei milden und zugleich umweltfreundlichen Reaktionsbedingungen entwickelt.<sup>[76-80]</sup>

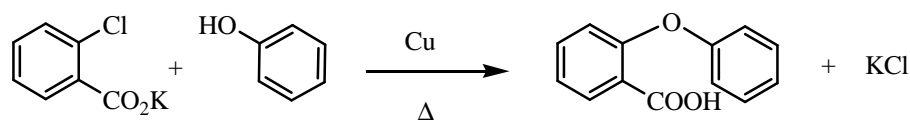
### 3.2.1 Diarylethersynthesen

#### 3.2.1.1 *Ullmann-Kupplung*

Im Jahre 1903 synthetisierte *Ullmann*<sup>[81]</sup> *O*-Phenyl-salicylsäure durch Erhitzen von Phenol und *o*-Chlorbenzoat in Gegenwart von äquimolaren Mengen Kupfer (Schema 3.11). Diese Methode zur Darstellung von Diarylethern bildet die Grundlage für viele weitere Forschungsarbeiten. Vor allem die Verbesserung der Reaktionsbedingungen wie z.B. der Einsatz katalytischer Mengen Kupfer, Erniedrigung der Reaktionstemperatur und Verwendung milderer Basen stand im Vordergrund der Untersuchungen. Aber auch die Erhöhung der Variabilität der Substituenten wurde verfolgt, da die Reaktion bisher nur bei



der Kupplung von elektronenreichen Phenolen mit elektronenarmen Arylhalogeniden erfolgreich war.<sup>[79, 82]</sup> Sterisch gehinderte Phenole und Arylhalogenide lassen sich nur eingeschränkt verknüpfen. Der Mechanismus der *Ullmann-Kupplung* ist jedoch bis heute nicht vollständig aufgeklärt.<sup>[78, 83]</sup> In Abbildung 3.4 sind zwei postulierte Wege aufgezeigt: So findet im Weg **A** die oxidative Kupplung des Arylhalogenids an das Kupfer vor der nucleophilen Substitution statt. Die darauffolgende Bildung des Kupplungsproduktes geht mit der Regenerierung der katalytischen Kupfer-Spezies einher. Der zweite mögliche Reaktionsverlauf **B** beginnt mit nucleophiler Substitution, gefolgt von oxidativer Addition des Arylhalogenids und reduktiver Eliminierung. Es wird angenommen, dass Kupfer während der Katalyse als Kupfer(III)-Intermediat vorliegt.



Schema 3.11: Ullmann-Kupplung

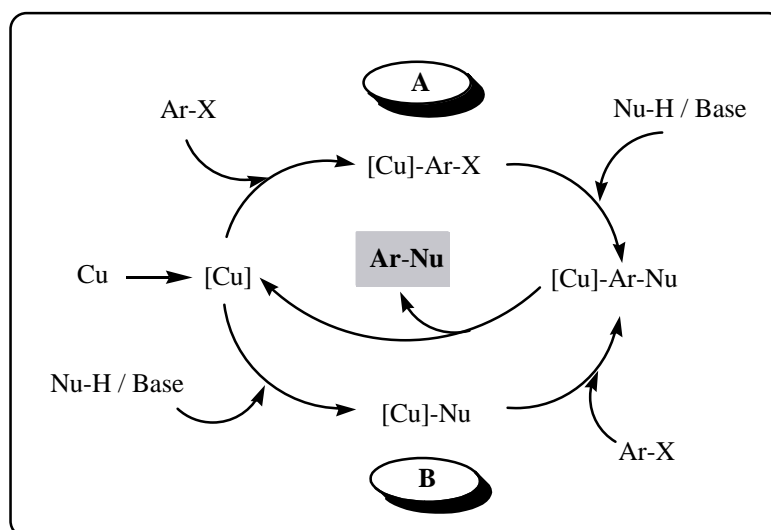
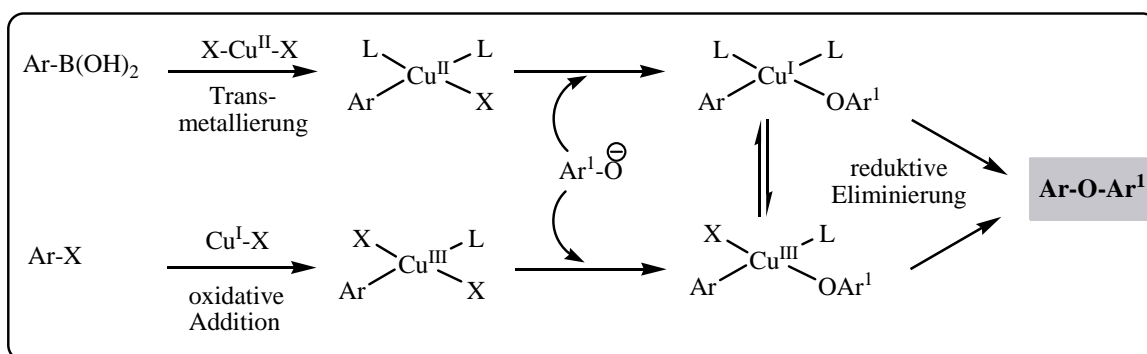


Abbildung 3.4: Mechanismus der Ullmann-Kupplung

### 3.2.1.2 Chan-Lam-Evans modifizierte Ullmann-Kupplung

1998 berichteten *Chan*<sup>[84]</sup>, *Lam*<sup>[85]</sup> und *Evans*<sup>[86]</sup> unabhängig voneinander über die Diarylethersynthese durch Kupfer(II)-vermittelte Kreuzkupplung von Phenolen mit Arylboronsäuren. Diese Methode ermöglicht eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur und den Einsatz von Boronsäuren und Phenolen ohne Einschränkung struktureller oder reaktiver Eigenschaften. Nachteilig hierbei sind jedoch die langen Reaktionszeiten und der Einsatz molarer Mengen an Kupfer(II)-Salzen. Mechanistische Betrachtungen von *Barton*<sup>[87]</sup> besagen, dass nicht Kupfer(II) die katalytisch aktive Spezies während der Reaktion ist, sondern hypervalentes Kupfer(III) (Schema 3.12). So findet im ersten Schritt die Transmetallierung von Boronsäure auf den Kupfer(II)-Katalysator statt. Anschließend erfolgt die Koordination des Phenols unter Bildung eines Kupfer(I)-Komplexes, welcher im letzten Schritt nach reduktiver Eliminierung zur Produktfreisetzung und somit zur Katalysatorregeneration führt. Da eine Sauerstoffatmosphäre laut *Evans* die Kupplungsreaktion unterstützt, ist die oxidative Umwandlung von Cu(I) in Cu(III) vor Produktbildung ebenfalls denkbar.



Schema 3.12: Mechanismus der Chan-Lam-Evans modifizierten Ullmann-Kupplung

### 3.2.1.3 Buchwald-Hartwig-Kupplung

Im Zuge der Entwicklung neuer Katalysatoren für Kupplungsreaktionen in der organischen Synthese wurde Mitte der 90er Jahre von *Buchwald*<sup>[88]</sup> und *Hartwig*<sup>[89]</sup> die palladiumkatalysierte Methode der C-O-Bindungsbildung publiziert. Der Einsatz dieser Katalysesysteme ermöglichte verkürzte Reaktionszeiten bei niedrigeren Temperaturen und eine Erweiterung des Substratspektrums, so dass auch desaktivierte Arylbromide und -chloride umgesetzt werden konnten.<sup>[90, 91]</sup> Dies konnte vor allem durch den Einsatz sperriger Arylphosphine (**73–76**) als Liganden bewerkstelligt werden (Abbildung 3.5). Nachteile der Pd-Katalysatoren ergeben sich jedoch aus deren hohen Kosten, ihrer geringen

Luftstabilität und Empfindlichkeit gegenüber Wasser. Der katalytische Zyklus der *Buchwald-Hartwig-Kupplung* verläuft über oxidative Addition (Bildung eines Arylpalladium(II)-Komplexes), Anlagerung des Phenols und reduktive Eliminierung unter Regeneration des Katalysators (Abbildung 3.6).<sup>[6]</sup>

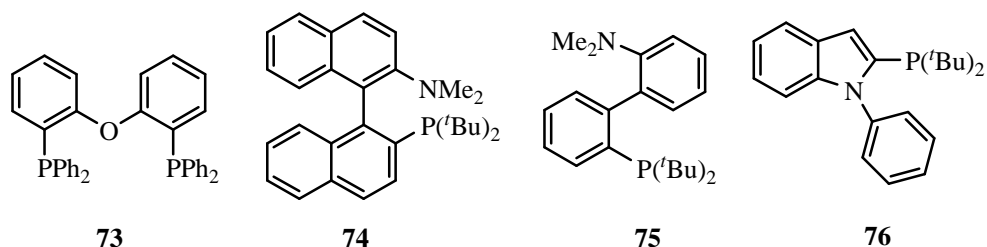


Abbildung 3.5: Liganden für palladiumkatalysierte Reaktionen

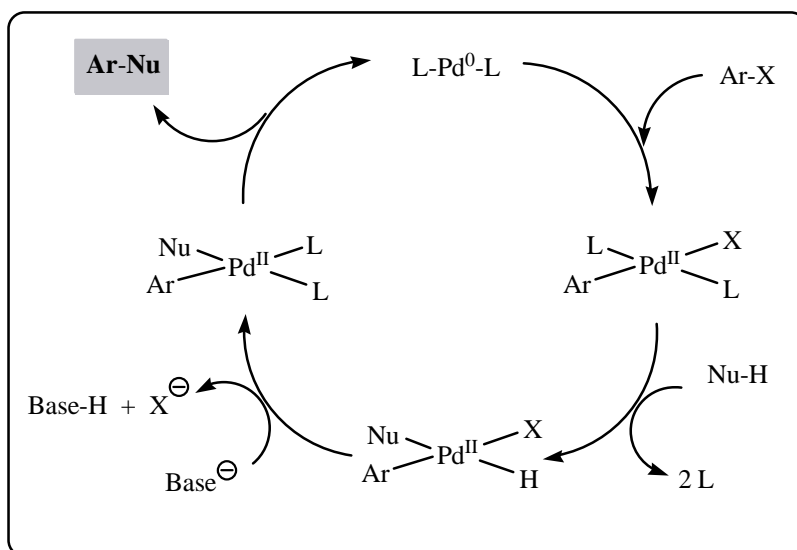


Abbildung 3.6: Mechanismus der *Buchwald-Hartwig-Kupplung*

### 3.2.2 Darstellung von (+)-*O*-Methylthalibrin und (+)-*O*-Tetramethylmagnolamin

(+)-*O*-Methylthalibrin (**77**) wird in Zentralasien als eine Art Volksmedizin genutzt und unter anderem aus der Wiesenraute *Thalictrum revolutum*<sup>[92, 93]</sup> gewonnen (Abbildung 3.7). Der Naturstoff besitzt neben der Anti-Malaria-Wirkung auch cytotoxische Eigenschaften und erlangte daher die Aufmerksamkeit vieler Chemiker. Er wurde jedoch bis heute nicht synthetisch dargestellt. Auch das (+)-*O*-Tetramethylmagnolamin (**78**), ein Derivat des natürlich vorkommenden (+)-Magnolamins (aus *Magnolia fuscata*<sup>[94]</sup>) wurde erforscht. Hier gelang Tomita<sup>[95]</sup> bereits 1958 die erste Totalsynthese.

Retrosynthetische Betrachtungen zeigen, dass der Aufbau der Diaryletherbrücke in zwei verschiedenen Abschnitten der Synthese erfolgen kann. Die erste Strategie (a) erfordert die Addition der entsprechenden Isochinolinfragmente an einen substituierten Diphenylether und die zweite Strategie (b) sieht einen abschließenden Kupplungsschritt der 1-Benzylisochinoline **40** und **41** für den Aufbau der Etherbrücke vor (Schema 3.13).<sup>[96]</sup>

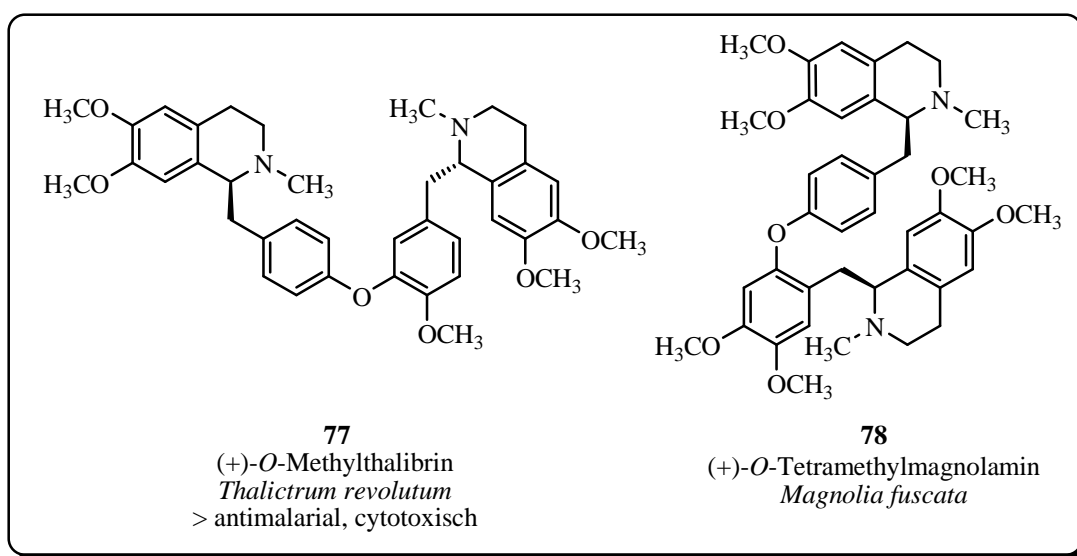
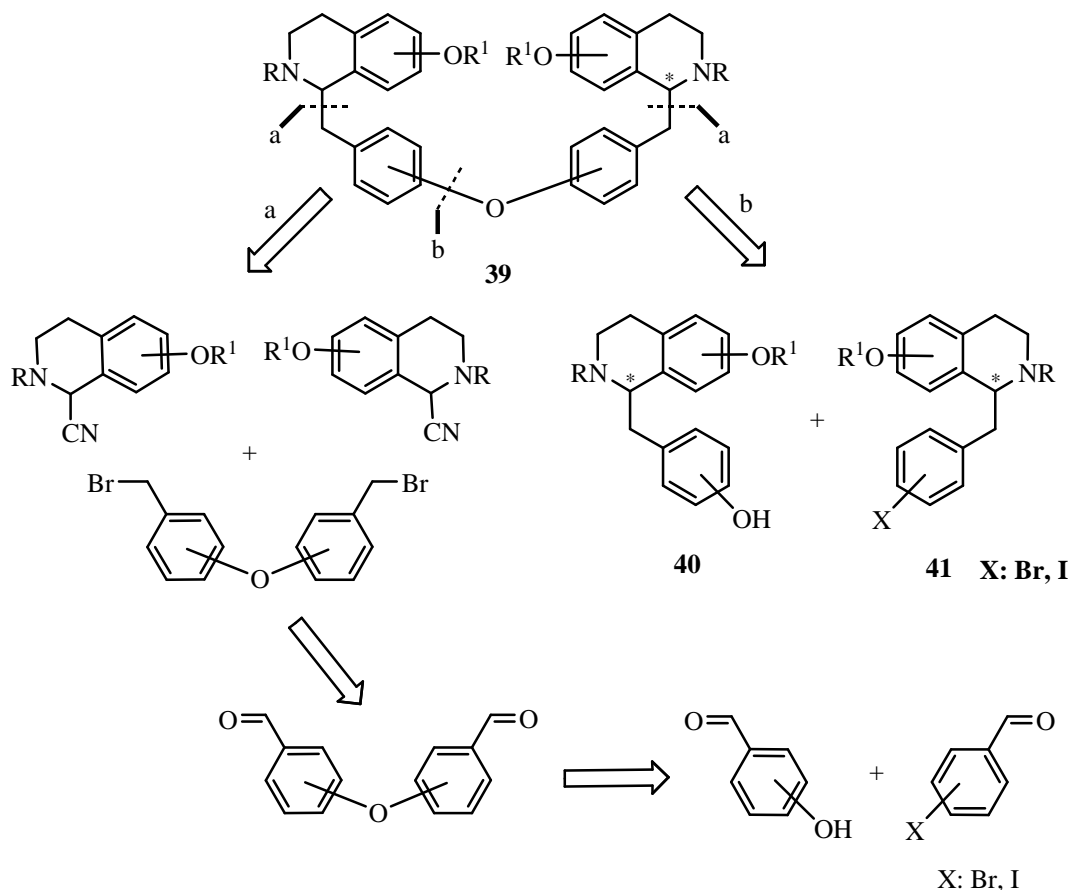
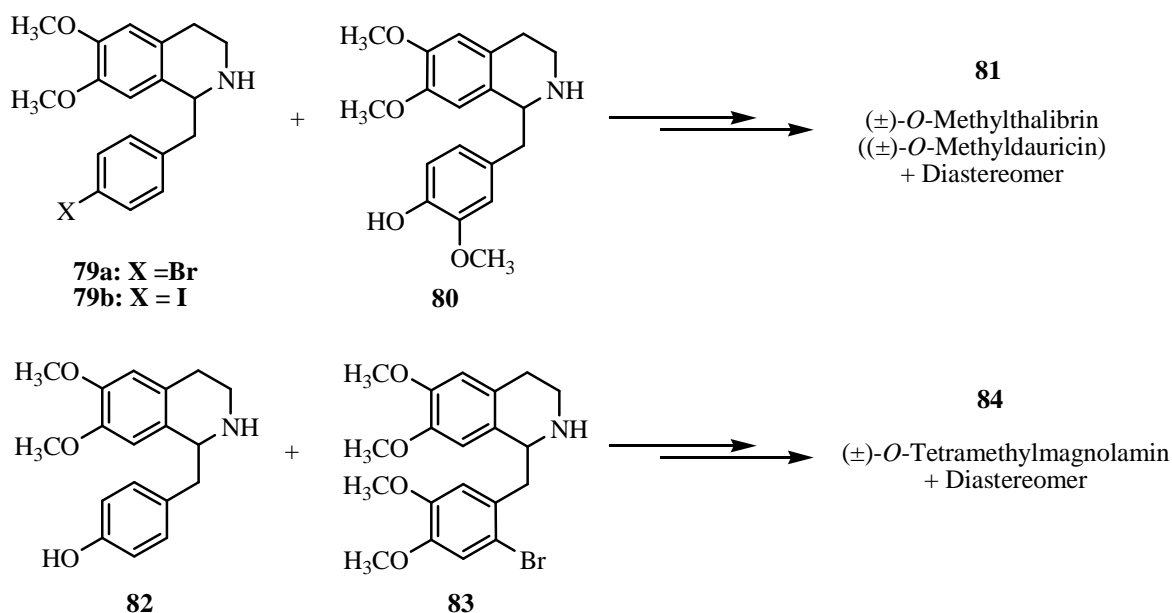


Abbildung 3.7: Bisbenzylisochinoline in der Natur



Schema 3.13: Retrosynthetische Betrachtung von Bisbenzylisochinolinen

Wie bereits im Kapitel 3.1.1 gezeigt wurde, sind 1-Benzylisochinoline leicht durch den Umsatz deprotonierter  $\alpha$ -Aminonitrile mit Benzylbromiden zugänglich (Tabelle 3.3). Deshalb wurde für die Synthese von (+)-*O*-Methylthalibrin (**77**) und (+)-*O*-Tetramethylmagnolamin (**78**) die retrosynthetische Route b in Betracht gezogen. Um genügend Ausgangsmaterial für die anschließenden Versuche zur Synthese der Naturstoffe bereitstellen zu können, sollten zu Beginn alle notwendigen 1-Benzylisochinolin-Vorstufen in racemischer Form synthetisiert werden (Schema 3.14).

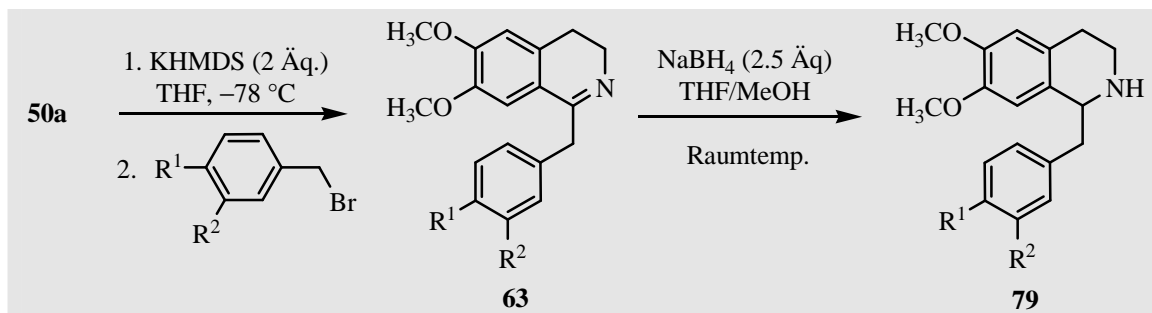


Schema 3.14: Geplante Synthese der Bisbenzylisochinoline

Die Synthese der racemischen 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline erfolgte analog der in Kapitel 3.1.1 beschriebenen Methode durch Reaktion des deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrils **50a** mit dem entsprechenden Benzylbromid. Die auf diese Weise gebildeten Imine **63** wurden anschließend mit  $\text{NaBH}_4$  in hohen bis sehr hohen Ausbeuten zu den Aminen **79a–e** reduziert (Tabelle 3.4).

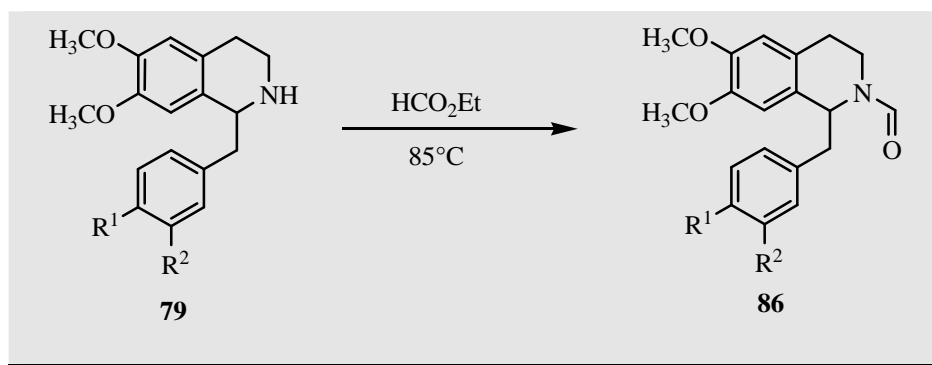
Im nächsten Schritt wurde die freie NH-Gruppe mit einer Schutzgruppe versehen, da sie sonst unter den nachfolgenden Reaktionsbedingungen der *Ullmann*-Kupplung ebenfalls mit dem Arylhalogenid reagieren kann (*Goldberg*-Reaktion<sup>[97]</sup>). Mit Hilfe von Ethylformiat wurden die Amine **79a–e** formyliert. Die Wahl der *N*-Formyl-Gruppe ergab sich aus der Tatsache, dass diese nach erfolgter Diaryletherbildung leicht zur *N*-Methylgruppe reduziert werden kann, welche in beiden Naturstoffen **77** und **78** vorkommt. Die Durchführung der Reaktion erfolgte durch Refluxieren des 1-Benzylisochinolins in Ethylformiat binnen zwei Stunden und lieferte nahezu quantitativ die *N*-Formyl-geschützten Amine **86a–e** (Tabelle 3.5). Die Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren dieser Verbindungen gestaltete sich schwierig, da durch die gehinderte Rotation der Amid-C-N-Bindung Rotamere zu beobachten waren.<sup>[98, 99]</sup> Eine Zuordnung der einzelnen Signale konnte jedoch mit Hilfe von 2D-NMR-Spektroskopie ermöglicht werden.

Tabelle 3.4: Darstellung von racemischen 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen

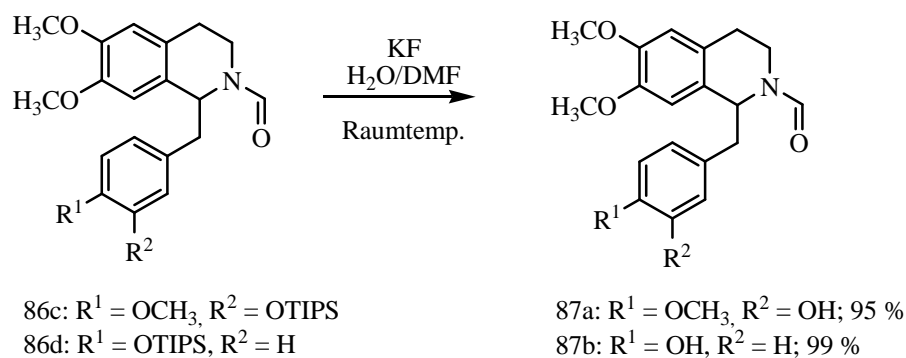


Elektrophil	Produkt	Ausbeute über 2 Stufen
 85a	79a	66 %
 85b	79b	85 %
 47a	79c	70 %
 47b	79d	92 %
 47d	79e	80 %

Tabelle 3.5: N-Formylierung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen

		
Edukt	Produkt	Ausbeute
<b>79a:</b> R <sup>1</sup> = Br, R <sup>2</sup> = H	<b>86a</b>	quant.
<b>79b:</b> R <sup>1</sup> = I, R <sup>2</sup> = H	<b>86b</b>	quant.
<b>79c:</b> R <sup>1</sup> = OCH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = OTIPS	<b>86c</b>	quant.
<b>79d:</b> R <sup>1</sup> = OTIPS, R <sup>2</sup> = H	<b>86d</b>	quant.
<b>79e:</b> R <sup>1</sup> = OCH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = OCH <sub>3</sub>	<b>86e</b>	95 %

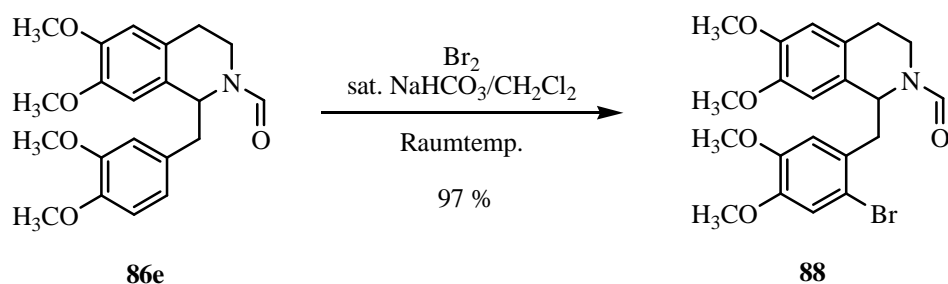
Im nächsten Schritt sollte die TIPS-Schutzgruppe an den Benzylresten von **86c** und **86d** entfernt werden, um eine freie phenolische OH-Gruppe für die Diarylethersynthese zu erzeugen (Schema 3.15). Es wurde die bereits bewährte Methode aus Kapitel 3.1.4 verwendet, indem die 1-Benzylisochinoline **86c** und **86d** mit einer wässrigen KF-Lösung behandelt wurden. Die Reinigung erfolgte durch einfaches Ausschütteln der in CH<sub>3</sub>CN gelösten Rohprodukte mit *n*-Hexan.



Schema 3.15: Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe



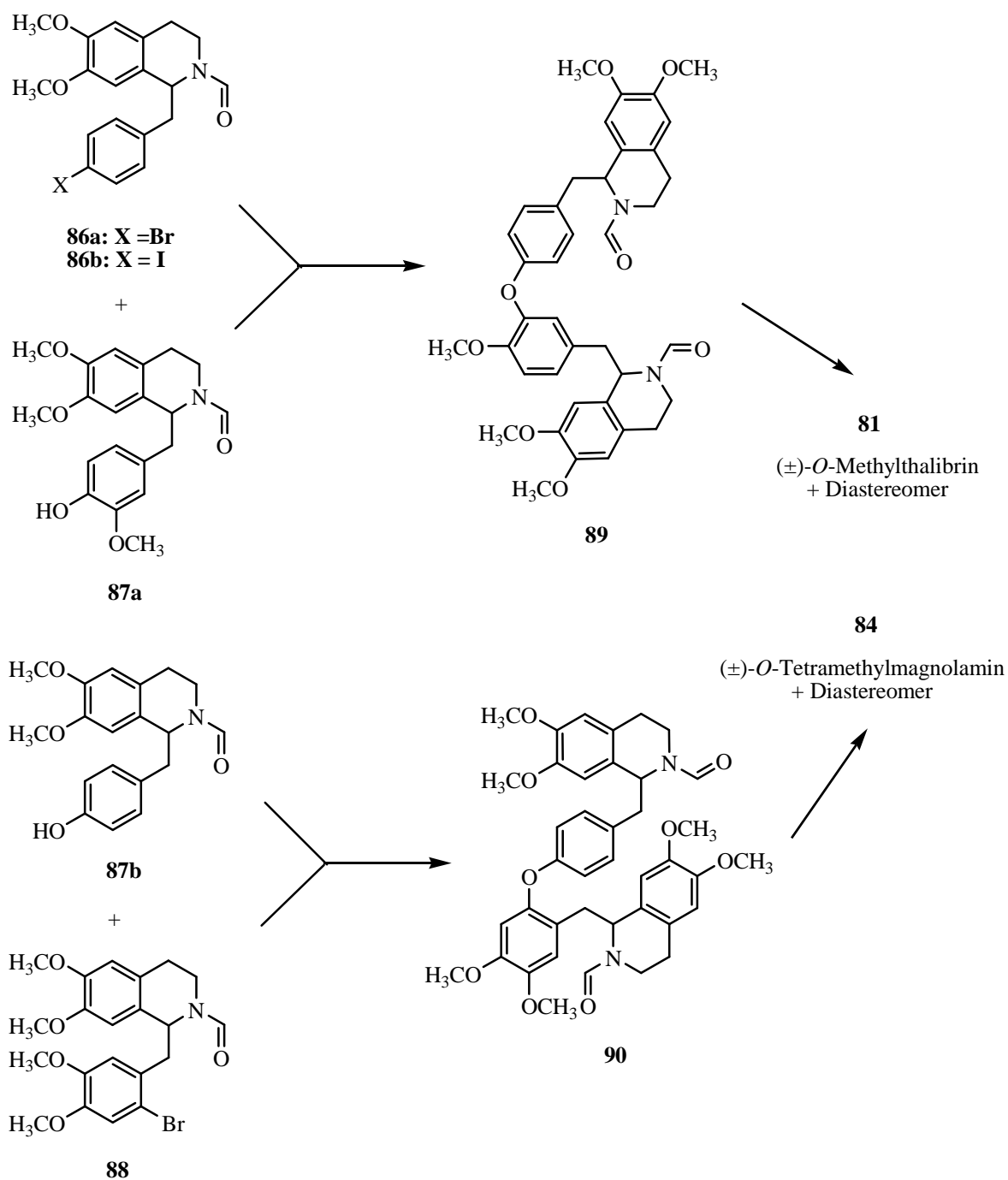
Versuche zur Einführung von Brom in 2'-Position des Benzylrestes am freien Amin **79e** nach *White*<sup>[100]</sup> mit Brom in Eisessig schlugen fehl. Auch die Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid in CHCl<sub>3</sub> führte nicht zum gewünschten Ergebnis.<sup>[101]</sup> Da die Einführung der *N*-Formylgruppe für den weiteren Syntheseverlauf unumgänglich war, sollte die Bromierung am *N*-geschützten Isochinolin **86e** durchgeführt werden (Schema 3.16). Die Reaktion von **86e** mit Brom in Eisessig trat auch hier nicht ein. Letztendlich konnte die Bildung von **88** durch Reaktion des Edukts **86e** mit Brom in wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung nach einer Reaktionszeit von vier Stunden mit sehr guten Ausbeuten erreicht werden.<sup>[102]</sup> Eine Detektion des Produkts **88** mittels Dünnschichtchromatographie war nicht möglich, da es den gleichen R<sub>F</sub>-Wert wie das Edukt **86e** besaß und mit Seebach-Reagenz gleich anfärbte. Deshalb wurde bei Wiederholung der Reaktion genau auf das Einhalten der Reaktionszeit von vier Stunden geachtet.



Schema 3.16: Einführung von Brom in 2'-Position

Anschließend sollte die Verknüpfung der jeweiligen Phenole (**87a**, **87b**) mit den Halogenverbindungen (**86a**, **86b**, **88**) erfolgen, um so die Vorstufen von ( $\pm$ )-*O*-Methylthalibrin (**81**) und ( $\pm$ )-*O*-Tetramethylmagnolamin (**84**) zu erzeugen (Schema 3.17). Die Synthese der Diaryletherbrücke sollte über eine Kupfer-katalysierte *Ullmann*-Kupplung erfolgen, wobei die 2003 von *Ma*<sup>[103]</sup> entwickelte Methode am geeignetsten erschien. *Ma* umging hohe Reaktionstemperaturen und äquimolare Mengen an Kupfer durch die Verwendung von *N,N*-Dimethylglycin als Ligand und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base. Dies ermöglichte eine Reaktionsführung bei 90 °C mit nur 10 mol % CuI und 30 mol % *N,N*-Dimethylglycin. Sehr hohe Ausbeuten konnten auch bei Einsatz sterisch gehinderter Phenole und elektronenreicher Arylbromide erzielt werden. Versuche, die Methode auf die Darstellung der Bisbenzylisochinoline **89** und **90** anzuwenden, scheiterten jedoch. Weder konnte nach 24-stündiger Reaktionszeit bei 160 °C unter Rückfluss ein Umsatz erreicht werden, noch waren durch Mikrowellen-gestützte Reaktionsführung die Produkte **89** und **90** zu erzeugen. Auch eine Variation der zugesetzten Basen war erfolglos.

Aufgrund dieser unbefriedigenden Resultate wurde keine weitere Optimierung der Reaktion vorgenommen.

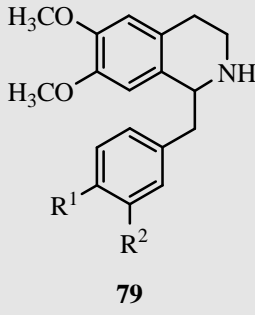
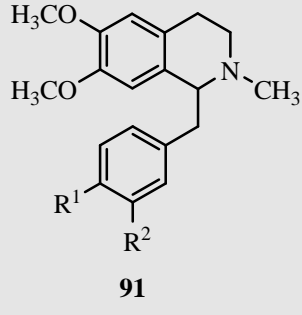


Schema 3.17: Geplante Darstellung von Bisbenzylisochinolinen

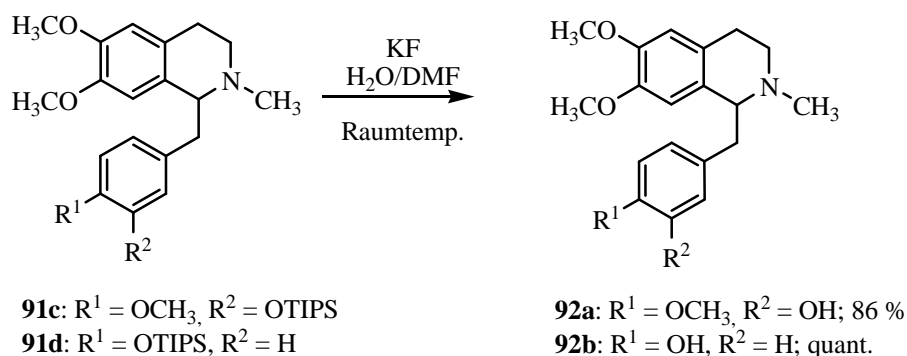
In den bereits bekannten Bisbenzylisochinolinsynthesen nach *Tomita*<sup>[104]</sup>, *Cava*<sup>[105]</sup> und *Kametani*<sup>[106]</sup> wurden die Diaryletherbrücken erfolgreich ausgehend von 1-Benzyl-2-

methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinen gebildet. Aus diesem Grund wurden die Amine **79a–d** durch reduktive Methylierung mit Formalin und NaBH<sub>4</sub> in 2-Position methyliert (Tabelle 3.6). Die Durchführung bei Raumtemperatur bewirkte schon nach kurzer Reaktionszeit die Bildung der *N*-Methylisochinoline **91a–d** in sehr guten Ausbeuten.

Tabelle 3.6: *N*-Methylierung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin

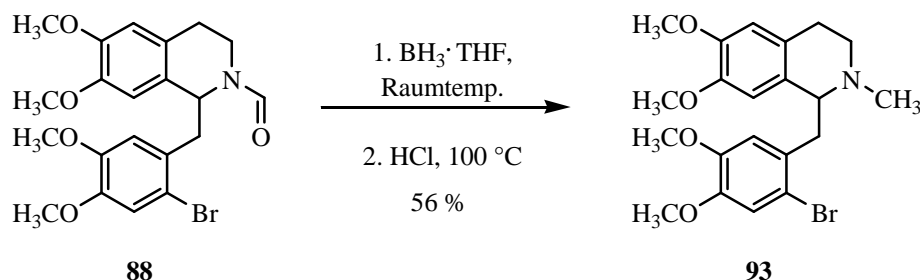
 <p><b>79</b></p>	<p>1. Formalin (37 %-ig) MeOH Raumtemp.</p> <p>→</p> <p>2. NaBH<sub>4</sub>, Raumtemp.</p>	 <p><b>91</b></p>
Edukt	Produkt	Ausbeute
<b>79a:</b> R <sup>1</sup> = Br, R <sup>2</sup> = H	<b>91a</b>	quant.
<b>79b:</b> R <sup>1</sup> = I, R <sup>2</sup> = H	<b>91b</b>	98 %
<b>79c:</b> R <sup>1</sup> = OCH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> = OTIPS	<b>91c</b>	82 %
<b>79d:</b> R <sup>1</sup> = OTIPS, R <sup>2</sup> = H	<b>91d</b>	quant.

Die darauffolgende TIPS-Abspaltung an den Molekülen **91c** und **91d** erfolgte, wie schon mehrfach beschrieben, mit wässriger KF-Lösung bei Raumtemperatur (Schema 3.18).



Schema 3.18: Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe

Wie sich bereits herausgestellt hatte, ist für die Einführung von Brom am C-2'-Kohlenstoffatom die *N*-Formyl-Gruppe von Vorteil (Schema 3.16). Für die Synthese des ( $\pm$ )-2'-Bromlaudanins (**93**) sollte deshalb auf das vorhandene 2-Formyl-isochinolin **88** zurückgegriffen werden (Schema 3.19). Die Reduktion von **88** unter Verwendung von  $\text{LiAlH}_4$  ergab allerdings neben dem gewünschten Produkt **93** auch Nebenprodukte. So wurde unter diesen Reaktionsbedingungen beispielsweise das Brom gegen Hydrid substituiert oder auch die Formyl-Gruppe aus dem Molekül **88** abgespalten. Da die Reaktionsausbeute für die Reduktion nicht zufriedenstellend war (46 %), musste auf das weniger aggressive Reduktionsmittel DIBAL-H zurückgegriffen werden. Die Durchführung der Reaktion bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  in abs. THF zeigte dennoch die Bildung von Nebenprodukten. Der daraufhin getestete Boran-THF-Komplex führte bei Raumtemperatur zu einer Ausbeutesteigerung von 10 %. Weitere Versuche in dieser Richtung wurden nicht unternommen. Bei der Verwendung dieses Reduktionsmittels musste allerdings nach der Aufarbeitung zur Vernichtung der entstandenen Boran-Komplexe mit  $\text{HCl}$  (1 M) zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt werden.



Schema 3.19: Darstellung von 2'-Bromlaudanin

Für die nun folgende Verknüpfung der 1-Benzylisochinoline (**91a/b** mit **92a/b** bzw. **93**) wurde zunächst auf die literaturbekannte Bisbenzylisochinolinsynthese von *Kametani*<sup>[106]</sup> zurückgegriffen (Schema 3.20, 3.21, Tabelle 3.7). Die Reaktion wurde in Pyridin mit elementarem Kupfer, KI und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bei  $160\text{ }^\circ\text{C}$  und unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt. Nach 30 Minuten konnte keine neu entstandene Komponente auf dem Dünnschichtchromatogramm nachgewiesen werden, sodass zwei weitere Stunden in der Mikrowelle erhitzt wurde. Die Mikroaufarbeitung der Reaktionslösung zeigte danach fünf neue Komponenten und die beiden Edukte im Dünnschichtchromatogramm an, woraufhin der Ansatz verworfen wurde.

Der nächste Ansatz erfolgte ebenfalls in Pyridin bei  $160\text{ }^\circ\text{C}$  aber unter Verwendung von  $\text{CuO}$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Es konnte kein Umsatz zu den Diarylethern nachgewiesen werden.

Obwohl die Verwendung von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  als Base im nächsten Versuch eine neue Verbindung laut Dünnschichtchromatogramm produzierte, konnte nach säulenchromatographischer Reinigung und massenspektroskopischer Analyse der einzelnen Fraktionen das gewünschte Produkt nicht isoliert werden.

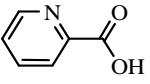
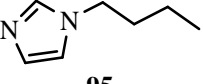
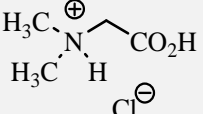
In einigen Arbeitsgruppen wurde von löslichen, luft-stabilen Kupfer-Katalysatoren berichtet, die sich bei der Diaryletherkupplung als sehr effizient erwiesen.<sup>[107, 108]</sup> Die Verwendung des in Toluol löslichen Tetrakis-[triphenylphosphin-Kupfer(II)]-Iodids erbrachte dennoch nicht den gewünschten Erfolg bei der Darstellung der Bisbenzylether **81** und **84**. Es konnte laut Dünnschichtchromatogramm zwar ein Umsatz der Phenol- und der Halogenverbindung beobachtet werden, aber nach säulenchromatographischer Reinigung wurden ausschließlich Nebenprodukte gefunden.

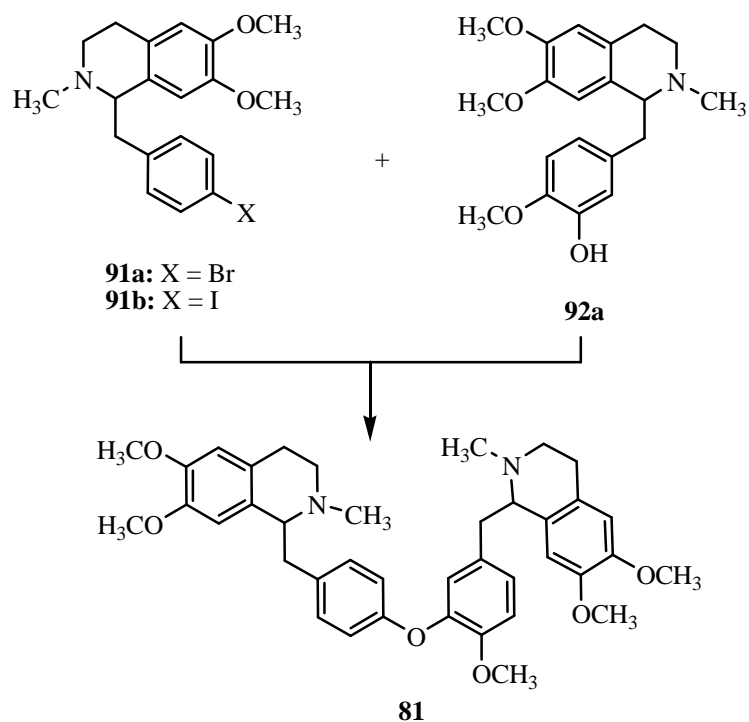
Des Weiteren wurde die 2009 von *Maiti*<sup>[109]</sup> gefundene Methode zur *O*-Arylierung mit einem Katalysatorsystem aus CuI und Picolinsäure (**94**) untersucht. Die Reaktionsdurchführung in DMSO bei 70 bzw. 140 °C zeigte kein positives Resultat.

Experimente zur Darstellung der Diaryletherbrücke durch *Buchwald-Hartwig*-Kupplung folgten. Es wurde der cataCXium<sup>®</sup>P-Ligand **76** von *Harkal*<sup>[190]</sup> und  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  verwendet. Die Durchführung der Reaktion in Toluol bei 100 °C führte nicht zum Umsatz der beiden Edukte und konnte auch nicht durch Variation des Lösungsmittels erreicht werden.

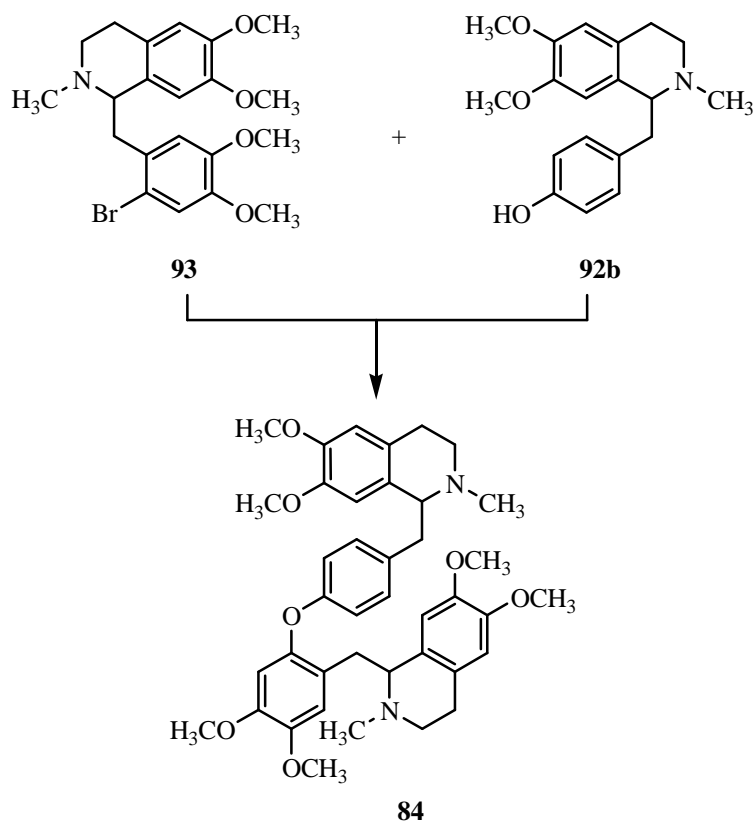
Enzyme bestehen im Wesentlichen aus Aminosäuren und beinhalten ein katalytisch wirksames Zentrum, wobei vor allem die funktionellen Gruppen der Aminosäureseitenketten als Steuerliganden im Katalyse-Zyklus fungieren. Aus diesem Grund wurde von der Arbeitsgruppe um *Schareina*<sup>[110]</sup> das dem Histidin ähnliche 1-Butylimidazol (**95**) als Ligand für die Diarylethersynthese eingesetzt. Diese Methode konnte in der Literatur auf ein breites Substratspektrum angewendet werden, bewirkte andererseits bei der Kupplung der 1-Benzylisochinoline **91a/b** mit **92a** bzw. **92b** keinen Umsatz. Ein weiterer der Natur nachgeahmter Ligand ist das bereits erwähnte *N,N*-Dimethylglycin (**96**). Die Durchführung der Diarylethersynthese mit CuI, **96** und  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in DMF bei 160 °C und unter Mikrowellenbestrahlung ergab erfolgreich ( $\pm$ )-*O*-Methylthalibrin (**81**) und ( $\pm$ )-*O*-Tetramethylmagnolamin (**84**) als 1:1-Gemisch mit ihren Diastereomeren. Durch die Reduktion des Lösungsmittels auf ein Viertel der ursprünglichen Menge konnte die Reaktionsausbeute optimiert und so eine Ausbeute von über 70 % für die Bisbenzylisochinoline **81** und **84** erreicht werden (Schema 3.20 und 3.21).

Tabelle 3.7: Optimierung der Bisbenzylether-Synthese

#	Lit.	Lösungsmittel	Base	Metall / Ligand	T [°C]	t	Ausbeute
1	[106]	Pyridin	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 Äq.)	Cu (0.2 Äq.) KI (0.02 Äq.)	160 (150 W)	2.5 Std	/
2a	[105]	Pyridin	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5.1 Äq.)	CuO (2.66 Äq.)	160 (150W)	2 Std.	/
2b		Pyridin	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5.1 Äq.)	CuO (2.66 Äq.)	160 (150W)	2 Std.	/
3	[107]	Toluol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 Äq.)	[CuIPh <sub>3</sub> ] <sub>4</sub> (0.05 Äq.)	100 (150W)	2 Std.	/
4	[109]	DMSO	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2 Äq.)	CuI (0.05 Äq.)	70 (150 W)	60 Min.	/
				 <b>94</b> (0.1 Äq.)	140 (150W)	60 Min.	
5	[110]	Toluol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4 Äq.)	CuI (0.1 Äq.)	140 (150W)	2 Std.	/
				 <b>95</b> (0.5 Äq.)			
6a	[90]	DMF	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2 Äq.)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02 Äq) <b>76</b> (0.02 Äq.)	160 (150W)	60 Min.	/
6b		Toluol	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 Äq.)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02 Äq)	120 (150W)	30 Min.	/
				<b>76</b> (0.02 Äq.)	140 (150)	30 Min.	
7	[103]	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 Äq)	CuI (0.1 Äq)  <b>96</b> (0.3 Äq.)	160 (150W)	<b>60</b> Min.	<b>81:</b> 74 % <b>84:</b> 75 %



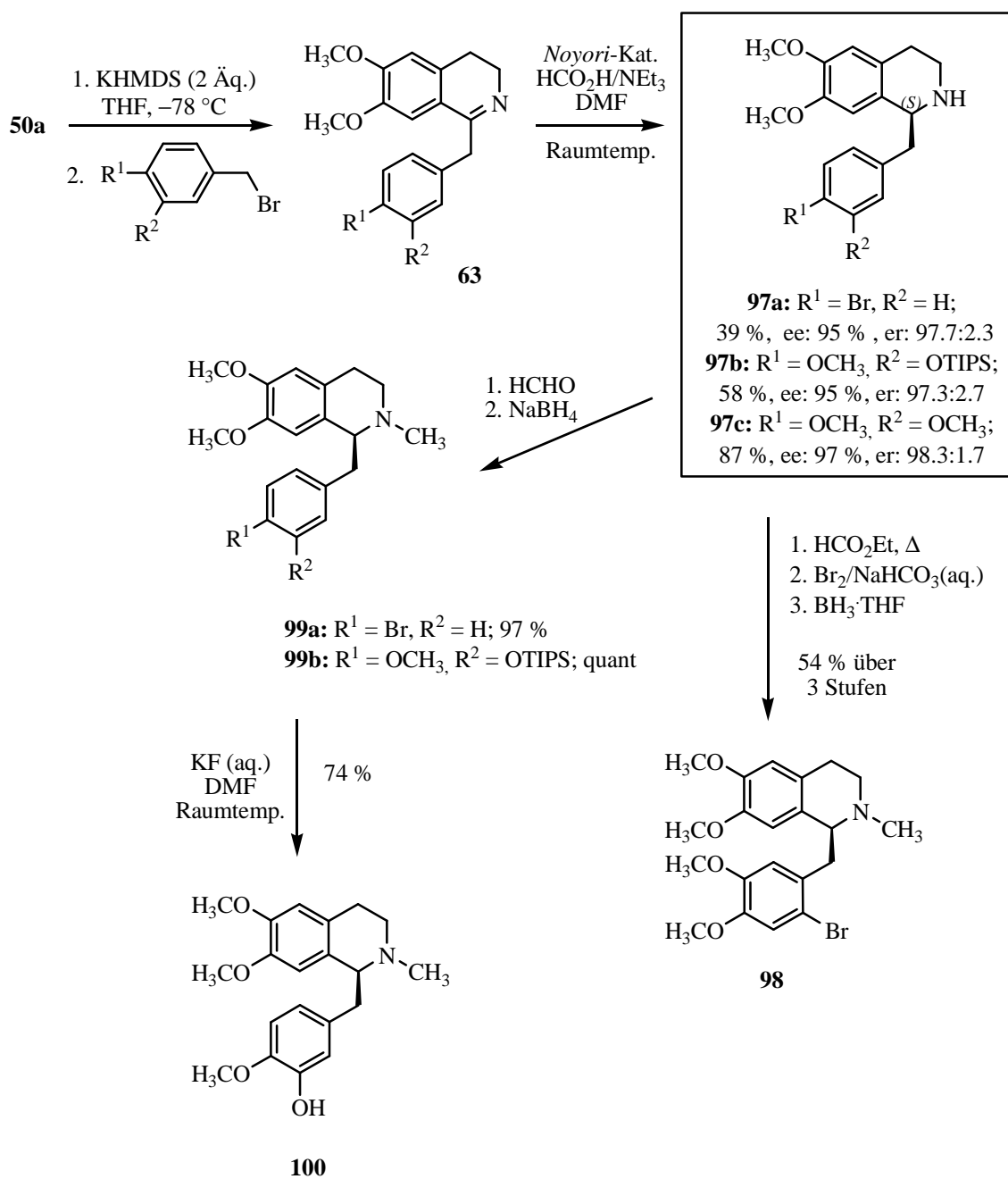
Schema 3.20: Darstellung von ( $\pm$ )-*O*-Methylthalibrin (+ Diastereomer)



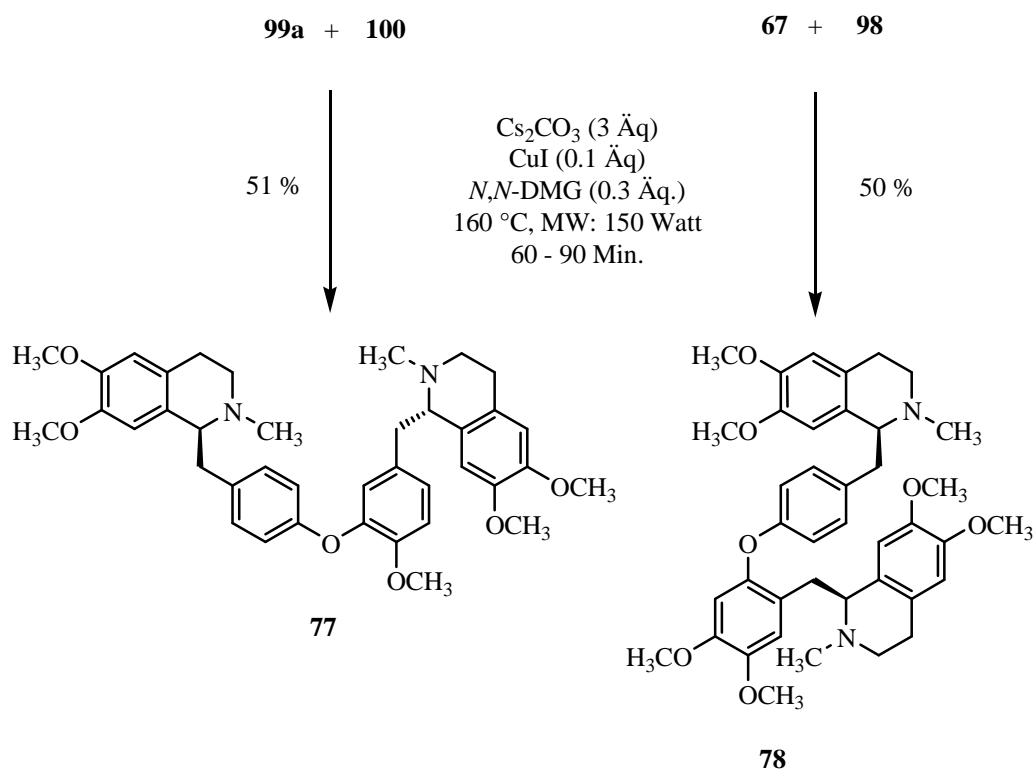
Schema 3.21: Darstellung von ( $\pm$ )-*O*-Tetramethylmagnolamin (+ Diastereomer)

Im Anschluss an die geglückte Darstellung der Stereoisomere von *O*-Methylthalibrin (**81**) und *O*-Tetramethylmagnolamin (**84**) sollte die enantioselektive Darstellung der beiden Naturstoffe **77** und **78** erfolgen. Dafür wurden die (*S*)-Benzylisochinoline **97a–c** als Vorstufen für die Diarylether-Kupplung nach der in Kapitel 3.1.3 vorgestellten Methode synthetisiert (Schema 3.22). Nach elektrophilem Angriff eines entsprechend substituierten Benzylbromids an das deprotonierte  $\alpha$ -Aminonitril **50a** und darauffolgender asymmetrischer Transferhydrierung wurden so die entsprechenden (*S*)-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline **97a–c** in adäquaten Ausbeuten und hohen Enantiomerenüberschüssen produziert. Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte durch Derivatisierung mit (*S*)-1-Phenylethylisocyanat und anschließender analytischer HPLC. Die Synthese des (+)-2'-Bromlaudanins (**98**) verlief über die *N*-Formylierung von (–)-Norlaudanin (**97c**) mit Ethylformiat, gefolgt von Bromierung in 2'-Position und Reduktion der Formylgruppe. Die geringe Ausbeute von nur 54 % über drei Stufen lässt sich durch die bereits erwähnten Probleme bei der Reduktion der Formyl-Gruppe erklären. Die Isochinoline **97a** und **97b** wurden direkt in die *N*-Methylderivate **99a** und **99b** überführt. Nach Entfernen der TIPS-Schutzgruppe von **99b** mit wässriger KF-Lösung wurde (+)-Laudanidin (**100**) erzeugt. Die Darstellung der Bisbenzylisochinolinalkaloide (+)-*O*-Methylthalibrin (**77**) und (+)-*O*-Tetramethylmagnolamin (**78**) erfolgte nach der zuverlässigen Methode von *Ma* (Schema 3.23). Die jeweiligen Vorstufen wurden in DMF gelöst und nacheinander mit Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *N,N*-Dimethylglycin und CuI versetzt und bei 160 °C in der Mikrowelle erhitzt. Obwohl noch Edukt auf dem Dünnschichtchromatogramm zu erkennen war, wurde die Reaktion nach ca.1.5 Stunden abgebrochen und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Die Erfahrung hat gezeigt, dass ein weiteres Erhitzen die Ausbeute der Reaktion nicht steigert, sondern stattdessen die Bildung von Nebenprodukten fördert. Dennoch konnten beide Bisbenzylisochinoline **77** und **78** mit Hilfe der *Ullmann*-Kupplung in hohen Ausbeuten dargestellt werden.





Schema 3.22: Synthese der Vorstufen von (+)-*O*-Methylthalibrin und (+)-*O*-Tetramethylmagnolamin

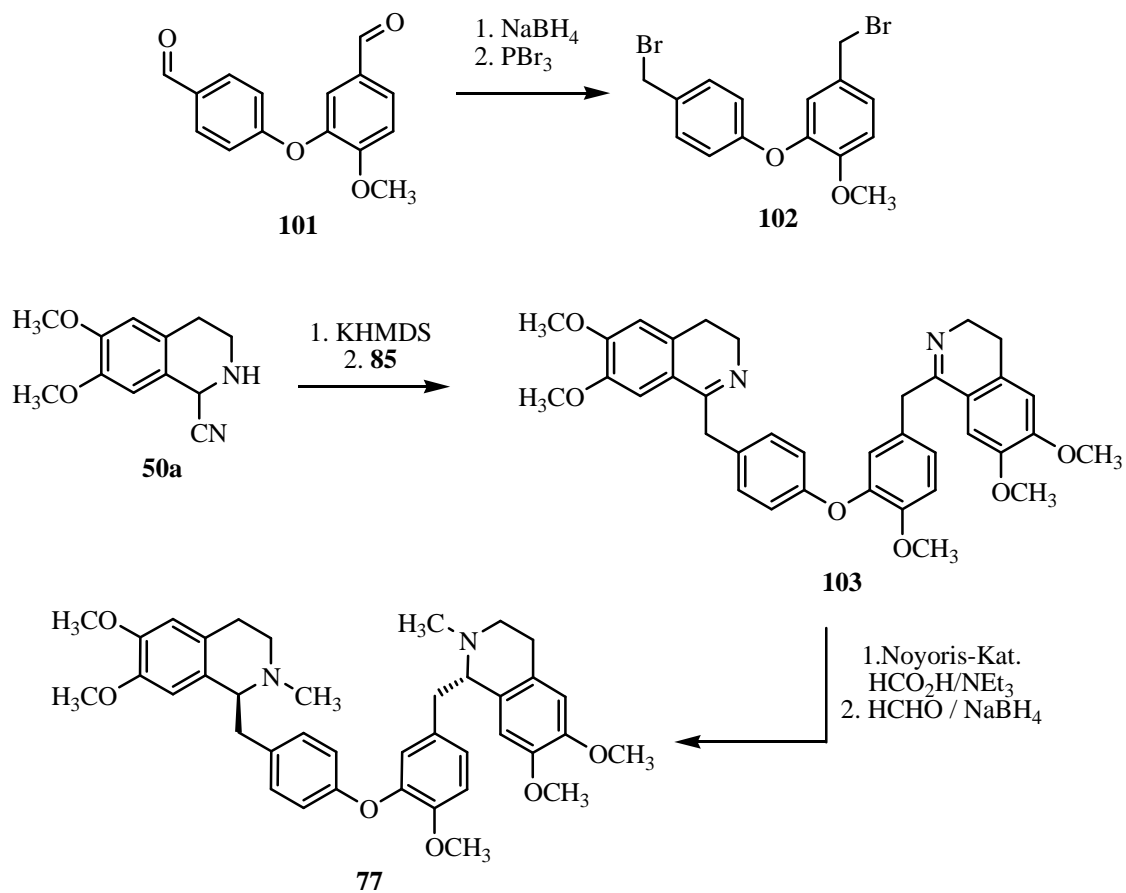


Schema 3.23: Darstellung von (+)-*O*-Methylthalibrin und (+)-*O*-Tetramethylmagnolamin

### 3.2.3 Versuche zur Darstellung von (+)-*O*-Methylthalibrin über eine verkürzte Syntheseroute

Wie die retrosynthetischen Betrachtungen im Schema 3.13 gezeigt haben, kann zu Beginn der Totalsynthese von (+)-*O*-Methylthalibrin (**77**) auch die Bildung des Diarylethers **101** vorgenommen werden (Schema 3.24). Totalsynthesen dieser Art wurden bereits von Kametani<sup>[111]</sup> und Kundo<sup>[112]</sup> veröffentlicht. Diese Syntheseroute würde die Erzeugung des enantiomerenreinen Naturstoffs nach nur sechs Stufen ermöglichen und dabei komplett auf die Anwendung zeitaufwendiger Schutzgruppenchemie verzichten. Die Durchführung der Kupplungsreaktion von *p*-Brombenzaldehyd (**104a**) oder *p*-Iodbenzaldehyd (**104b**) mit Isovanillin (**105**) nach literaturbekannten Vorschriften gelang jedoch nicht (Tabelle 3.8). Die Variation von Lösungsmittel, Base, Temperatur und Eduktverhältnis führte ebenfalls nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Die Ansätze 1c, 1d, 3a, 4, 5a und 5b zeigten die Entstehung einer neuen Verbindung (DC-Kontrolle), welche konnte jedoch nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung nicht als Produkt identifiziert

werden konnte. Auch Versuche zur Kupplung der entsprechenden Benzylalkohole **106a,b** und **107** schlugen fehl (Abbildung 3.8).



Schema 3.24: Geplante Synthese von (+)-O-Methylthalibrin

Tabelle 3.8: Versuche zur Darstellung von **101**

#	Lit.	Lösungsmittel	Base	Metall Ligand	T [°C]	t	
1a	[113]	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 Äq.)	CuI (0.1 Äq.) <i>N,N</i> -DMG (0.3 Äq.)	160 (150 W)	60 Min.	<b>104a / 105</b> = 1 / 1
1b		Toluol (Molsieb 4Å)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 Äq.)	CuI (0.1 Äq.) <i>N,N</i> -DMG (0.3 Äq.)	120	3 d	<b>104a / 105</b> = 1 / 1
1c		CH <sub>3</sub> CN (Molsieb 4Å)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	CuI (0.1 Äq.) <i>N,N</i> -DMG (0.1 Äq.)	80	2 d	<b>104a / 105</b> = 1 / 1
1d		Toluol (Molsieb 4Å)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	CuI (0.1 Äq.) <i>N,N</i> -DMG (0.1 Äq.)	120	1 d	<b>104a / 105</b> = 1 / 1.2
1e		Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 Äq.)	CuI (0.1 Äq.) <i>N,N</i> -DMG (0.2 Äq.)	1. 120 (150 W) 2. 120 (300 W)	1. 90 Min. 2. 60 Min.	<b>104b / 105</b> = 1.5 / 1
2	[114]	Pyridin	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.4 Äq.)	Cu/KI (20 mol%)	110	2 d	<b>104a / 105</b> = 1 / 1.2
3a	[115]	Pyridin (Molsieb 4Å)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 Äq.)	CuO (2 Äq.)	115	4 d	<b>104a / 105</b> = 1 / 1.5
3b		Pyridin (Molsieb 4Å)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.1 Äq.)	CuO (2.5 Äq.)	125	1 d	<b>104b / 105</b> = 1.2 / 1
4	[90]	Toluol	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2 Äq.)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (2 mol%) <b>79</b> (4 mol%)	1. 140 (200 W) 2. 140	1. 60 Min. 2. 1 d	<b>104a / 105</b> = 1 / 1.2
5a	[116]	DMF	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	/	180 (200 W)	10 Min.	<b>104b / 105</b> = 1 / 1
5b		Pyridin (Molsieb 4Å)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 Äq.)	/	135 (150 W)	2 Std.	<b>104a / 105</b> = 1 / 1.5
6	[117]	2,6-Lutidin	/	CuI 0.5 Äq.)	150	1 d	<b>104b / 105</b> = 1 / 1

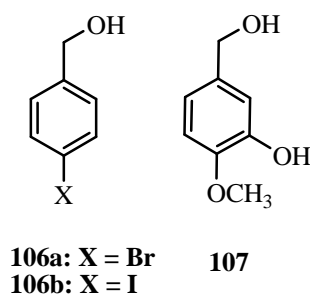
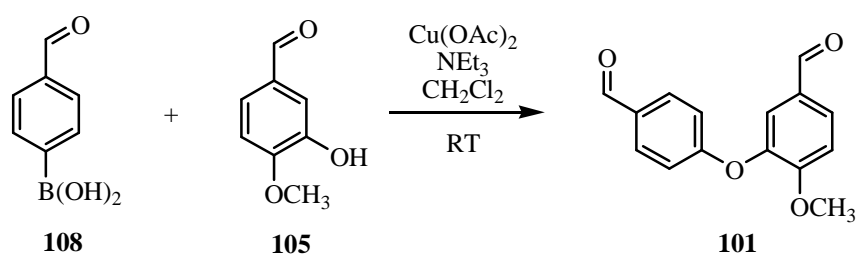


Abbildung 3.8: Verwendete Benzylalkohole

Es folgten Versuche zum Aufbau des Diarylethers **101** mit Hilfe der nach *Chan-Lam-Evans* modifizierten *Ullmann*-Kupplung (Kapitel 3.2.1). Nach einer Vorschrift von *Cousin*<sup>[118]</sup> wurden die Boronsäure **108** und Isovanillin (**105**) unter Zusatz von  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  und  $\text{NEt}_3$  bei Raumtemperatur gerührt (Schema 3.25). Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und zeigte bereits nach zwei Stunden einen Umsatz. Nach weiteren zwölf Stunden Reaktionszeit änderte sich das Produkt-Edukt-Verhältnis jedoch nicht mehr. Eine massenspektroskopische Untersuchung der Rohproduktmischung ergab allerdings keinen Hinweis auf die Bildung des Diarylethers **101**. Da die Darstellung von (+)-*O*-Methylthalibrin (**77**) bereits erfolgreich durchgeführt worden war (Kapitel 3.2.2), wurden die Versuche nach dieser Syntheseroute eingestellt.

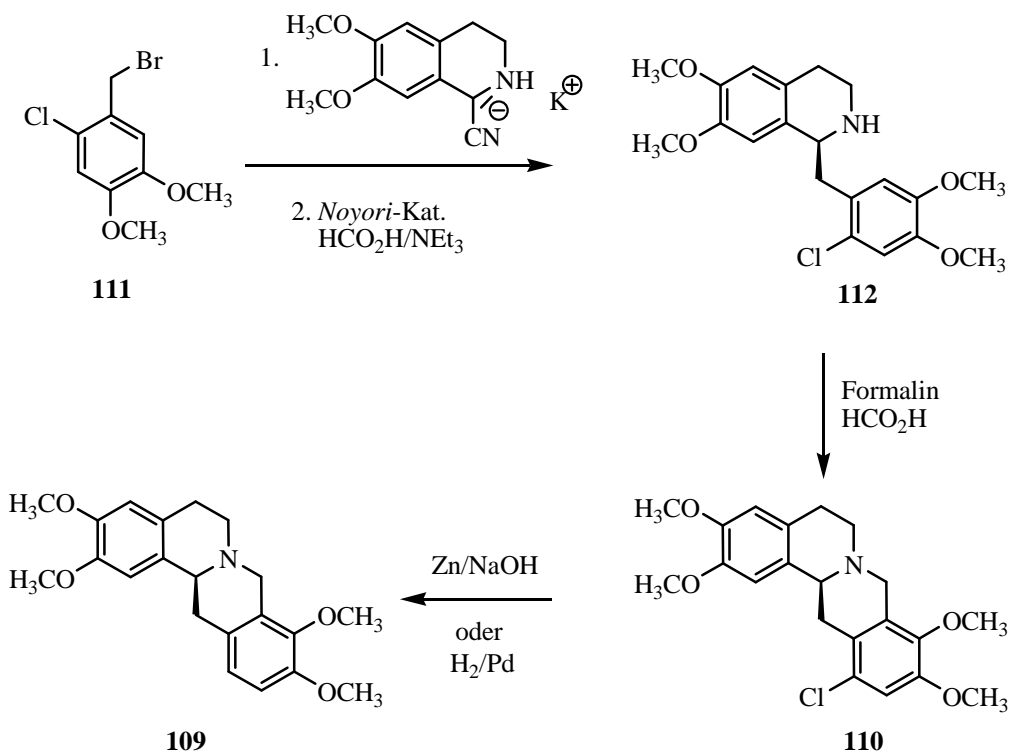
Schema 3.25: Versuche zur Synthese von **101** mit Hilfe der *Chan-Lam-Evans*-Kupplung

### 3.3 [1,3]-Benzyl-Umlagerung in Iminium Ionen

#### 3.3.1 Unvorhergesehene [1,3]-Benzyl-Umlagerung

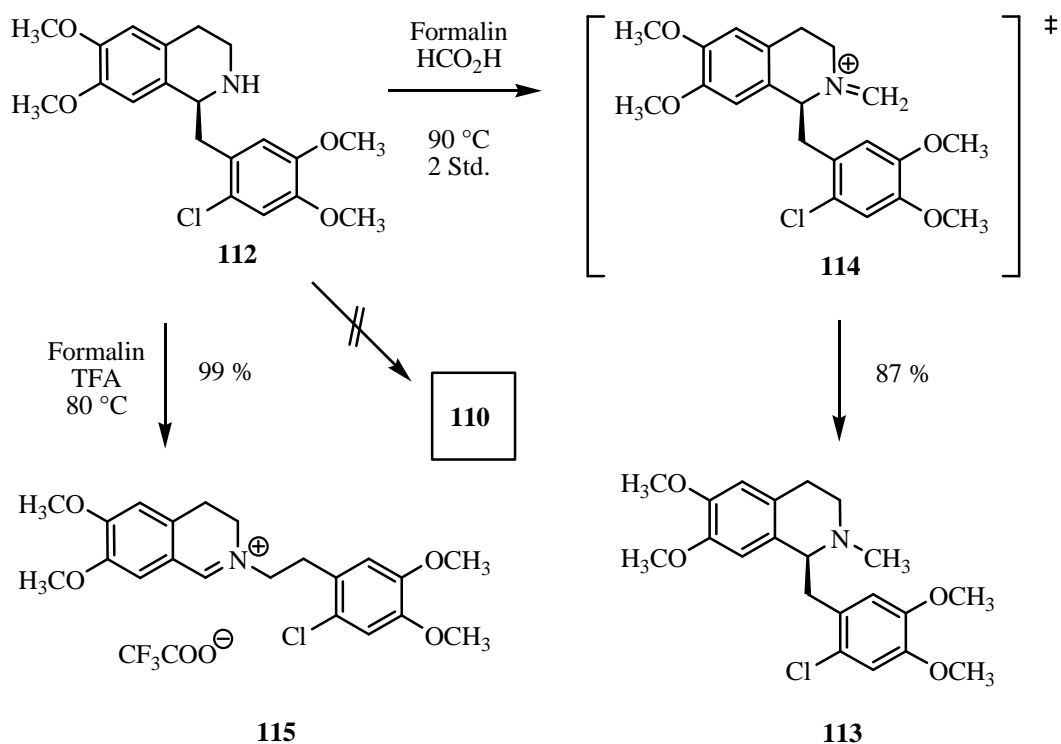
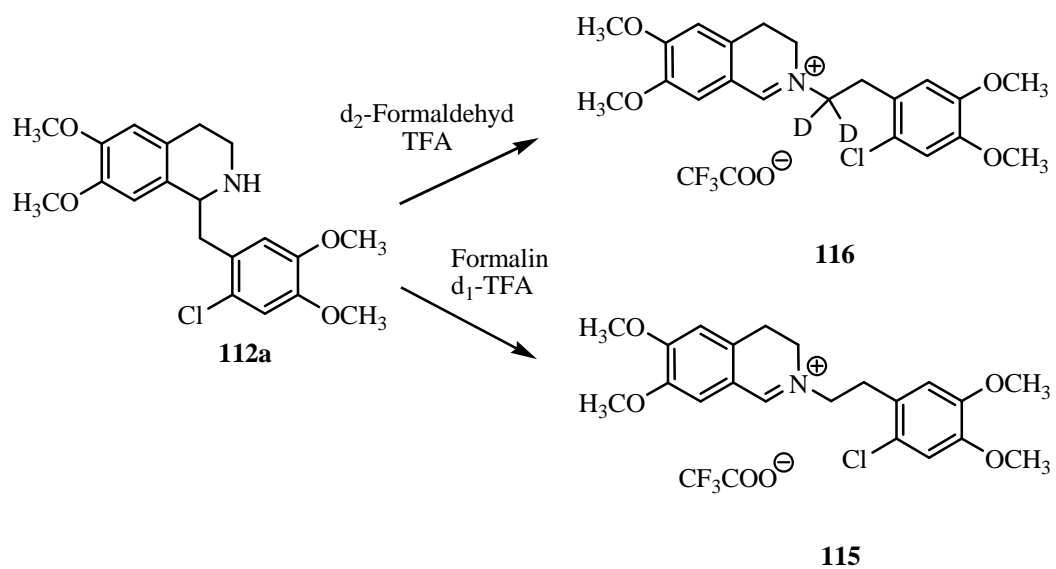
Zu den Zielsetzungen dieser Arbeit gehörte unter anderem die Synthese von (–)-Tetrahydropalmin (109), ein Protoberberin-Alkaloid aus *Corydalis cava*<sup>[119]</sup> mit schmerzstillender Wirkung, ähnlich der von Morphin. In Kapitel 3.1.4 wurde über die Cyclisierung von 1-Benzyl-isochinolininen zur Darstellung von Tetrahydroberberinen mit Hilfe der *Pictet-Spengler*-Reaktion berichtet. Nun sollte analog der Synthesestrategie von *Kametani*<sup>[120-122]</sup> und *Späth*<sup>[123]</sup> durch selektive Blockierung der 2'-Position, der Ringschluss zum Tetrahydroberberin 110 am C-6'-Kohlenstoffatom stattfinden und somit nach Dehalogenierung die Darstellung von (–)-Tetrahydropalmin (109) erfolgen (Schema 3.26).

Das Benzylbromid 111 wurde durch Chlorierung von Veratrumaldehyd mit SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Reduktion des Aldehyds mit NaBH<sub>4</sub> und anschließende nucleophile Substitution mit Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid in einer Ausbeute von 43 % über drei Stufen dargestellt. Das Benzylbromid 111 wurde danach bei –78 °C mit dem deprotonierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonitril 50a umgesetzt. Es konnten nur 46 % des durch asymmetrische Reduktion mit *Noyori*s Katalysator erzeugten (*S*)-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolins 112 isoliert werden. Die geringe Ausbeute der Reaktion lässt sich durch die sterische Hinderung des mehrfach substituierten Benzylbromids 111 beim Angriff an das deprotonierte α-Aminotril 50a erklären. Das Amin 112 konnte mit einem sehr hohen Enantiomerenüberschuss von 97 % dargestellt werden



Schema 3.26: Geplante Synthese von (-)-Tetrahydropalmatin

Der darauffolgende Versuch zur *Pictet-Spengler*-Cyclisierung von **112** mit Formalin und Ameisensäure bei 90 °C erzeugte jedoch ausschließlich das *N*-methylierte 1-Benzylisochinolin **113** (Schema 3.27). Dieses Resultat ergibt sich aus der Übertragung von Hydrid auf das als Zwischenprodukt gebildete Imin **114** und ist aufgrund der Hydrid-Donoreigenschaften von Ameisensäure nicht verwunderlich. Die Verwendung von Trifluoressigsäure führte überraschenderweise ebenfalls nicht zur Bildung des gewünschten Tetrahydroberberins **110**, sondern zur Bildung eines umgelagerten Iminium-Salzes **115**. Durch die Instabilität des erzeugten Iminium-Salzes **115** war eine Reinigung durch Säulenchromatographie nicht möglich. Um dennoch einen endgültigen Beweis für die Bildung des Iminium-Salzes **115** zu erhalten und um eine Aussage über Bilanz der Umlagerung treffen zu können, wurde **115** mit NaBH<sub>4</sub> zu dem entsprechenden Amin reduziert. Die Reduktion ergab 82 % des entsprechendenamins und deutet somit auf eine quantitativ verlaufende Umlagerung hin. Die Reaktion des 1-Benzylisochinolins **112** mit deuteriertem Paraformaldehyd zeigte, dass die exocyclische *N*-CH<sub>2</sub>-Gruppe die Markierung enthält, während bei der Reaktion mit deuterierter Trifluoressigsäure kein Einbau von Deuterium in das Produkt **115** stattfand (Schema 3.28).

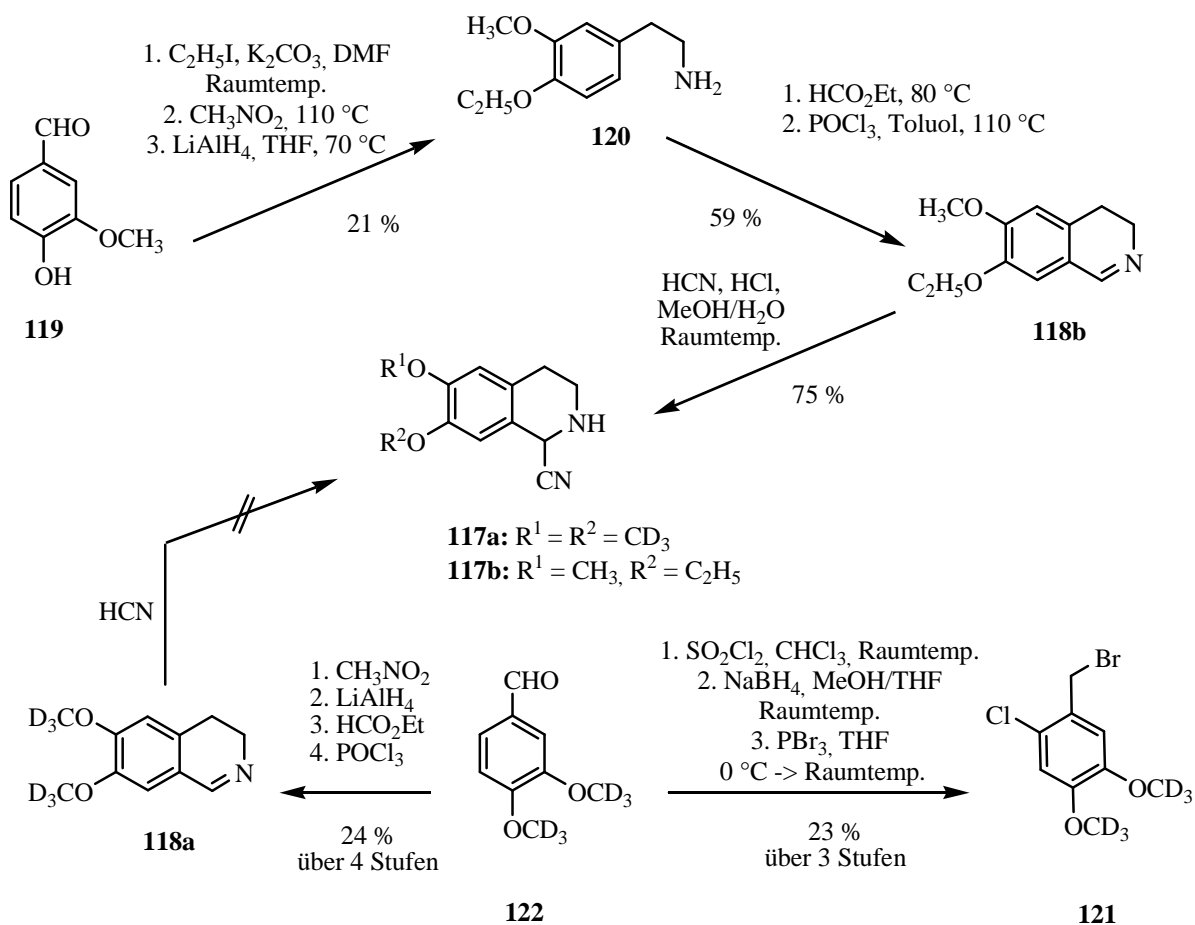
Schema 3.27: Versuche zur Pictet-Spengler-Cyclisierung von **112**

Schema 3.28: Versuche zum Einbau von Deuterium

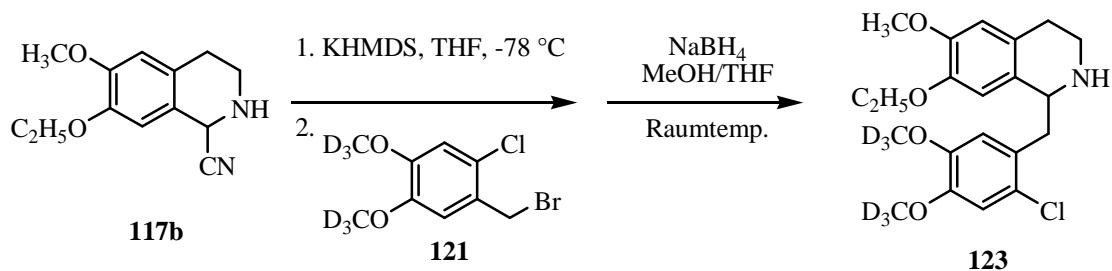


Da in der Literatur keine Umlagerungen an cyclischen Methylen-Iminium-Salzen bekannt waren, wurden einige Versuche zur Aufklärung des Umlagerungsmechanismus betrieben. Die Zugabe von Thioanisol (2 Äq) als Kationen-Fänger bewirkte keine Verminderung des Reaktionsumsatzes. Ein Verlauf über freie Benzyl-Kationen wurde daraufhin ausgeschlossen und es folgten Experimente zur Untermauerung eines radikalischen Verlaufs der Umlagerung. Vor allem im Hinblick auf eine Inhibierung der Reaktion durch Radikal-Fänger wurden nacheinander Reaktionsansätze unter Zusatz von Iod (1 mol%), CuCl (20 mol%) oder TEMPO (2 Äq.) durchgeführt. In allen drei Fällen konnte die Umlagerung effektiv inhibiert werden. Der Zusatz des Radikalstarters Dibenzoylperoxid führte bei erniedrigter Temperatur (50 °C) nach stark verkürzter Reaktionszeit (10 Min.) zum Umlagerungsprodukt **115**. Überraschenderweise konnte nach Zusatz von Methylacrylat keine Inhibierung der Umlagerung festgestellt werden, sondern die Reaktion führte darüber hinaus zur Bildung eines reineren Isochinolinium-Salzes **115**. Auch die Durchführung der Reaktion in einer Sauerstoffatmosphäre bedingte keine Ausbeuteverminderung.

Um eine Aussage über einen intra- oder intermolekularen Charakter der Umlagerung treffen zu können, sollte ein Crossover-Experiment durchgeführt werden. Hierfür sollte ein 1-Benzylisochinolin synthetisiert werden, welches ein zu **112** unterschiedliches Substitutionsmuster aufweist. Die im ersten Syntheseschritt geplante Darstellung eines  $\alpha$ -Aminonitrils **117a** mit deuterierten Methoxygruppen scheiterte an der Addition von HCN an das entsprechend substituierte 1,2-Dihydroisochinolin **118a** (Schema 3.29). Aus diesem Grund wurde das für das Crossover-Experiment ebenso geeignete  $\alpha$ -Aminonitril **117b** aus Vanillin **119** erzeugt. Durch *O*-Ethylierung von **119**, gefolgt von *Knoevenagel*-Kondensation mit Nitromethan, Reduktion des Nitroolefins mit LiAlH<sub>4</sub> und abschließender *Bischler-Napieralski*-Reaktion des Phenethylamins **120** wurde das 1,2-Dihydroisochinolin **118b** erzeugt. Dieses konnte danach in einer Ausbeute von 75 % durch HCN-Addition in das  $\alpha$ -Aminonitril **117b** überführt werden. Die Darstellung des Benzylbromids **121** erfolgte aus dem deuterierten Veratrumaldehyd **122** durch Chlorierung mit SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> und Umsetzung mit PBr<sub>3</sub>. Die Chlorierung des Aldehyds erfolgt nicht selektiv in 2-Position und stellt somit den die Ausbeute begrenzenden Schritt in dieser Reaktionsabfolge dar. Zuletzt erfolgte die Umsetzung des deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitrils **117b** mit dem deuterierten Benzylbromid **121** bei -78 °C. Nach Reduktion des im Zwischenschritt gebildeten Imins mit NaBH<sub>4</sub> konnte das 1-Benzylisochinolin **123** (81 % Ausbeute über zwei Stufen) isoliert werden (Schema 3.30).

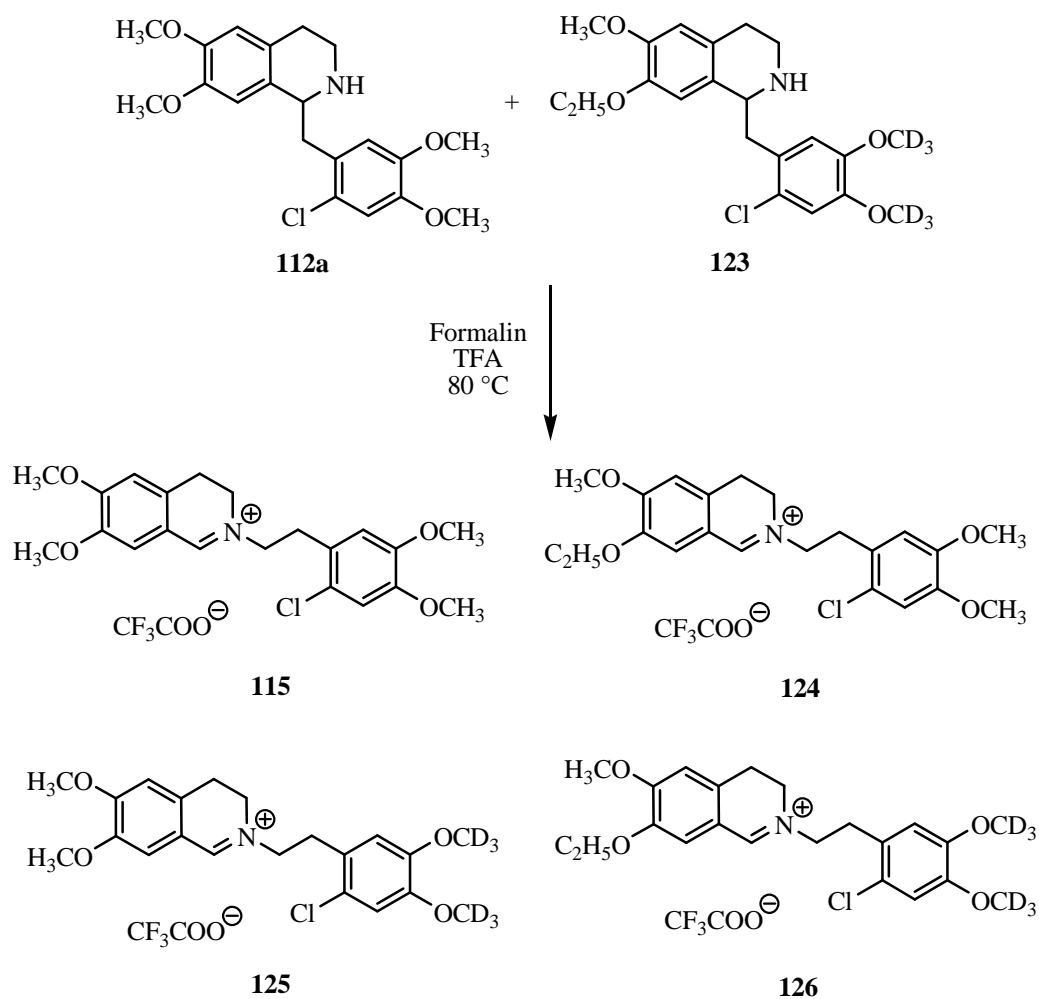


Schema 3.29: Darstellung der Edukte



Schema 3.30: Darstellung des 1-Benzylisochinolins 123

Für das nun folgende Crossover-Experiment wurden die 1-Benzylisochinoline **112a** und **123** in äquimolaren Mengen den Umlagerungsbedingungen ausgesetzt (Schema 3.31). Die anschließende massenspektroskopische Analyse der Rohproduktmischung zeigte, dass alle vier möglichen Reaktionsprodukte (**115**, **124**, **125** und **126**) zu nahezu gleichen Anteilen gebildet wurden, und erzeugte damit den Beweis für einen intermolekularen Verlauf der Umlagerung (Abbildung 3.9).



Schema 3.31: Statistischer Fragment-Austausch im Crossover-Experiment

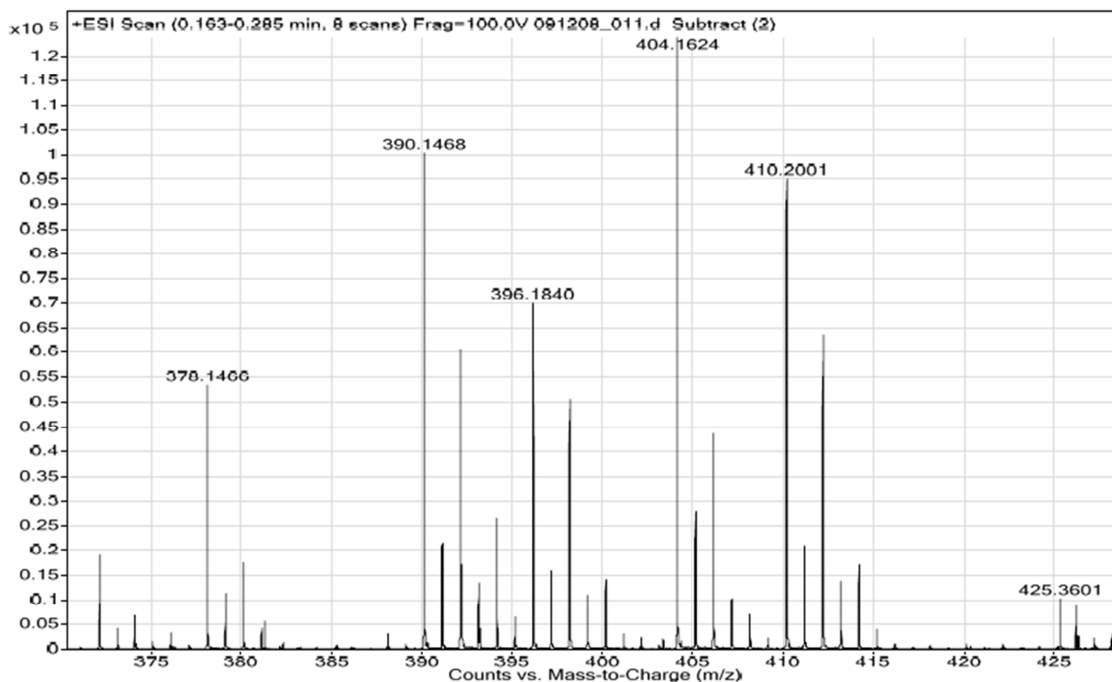


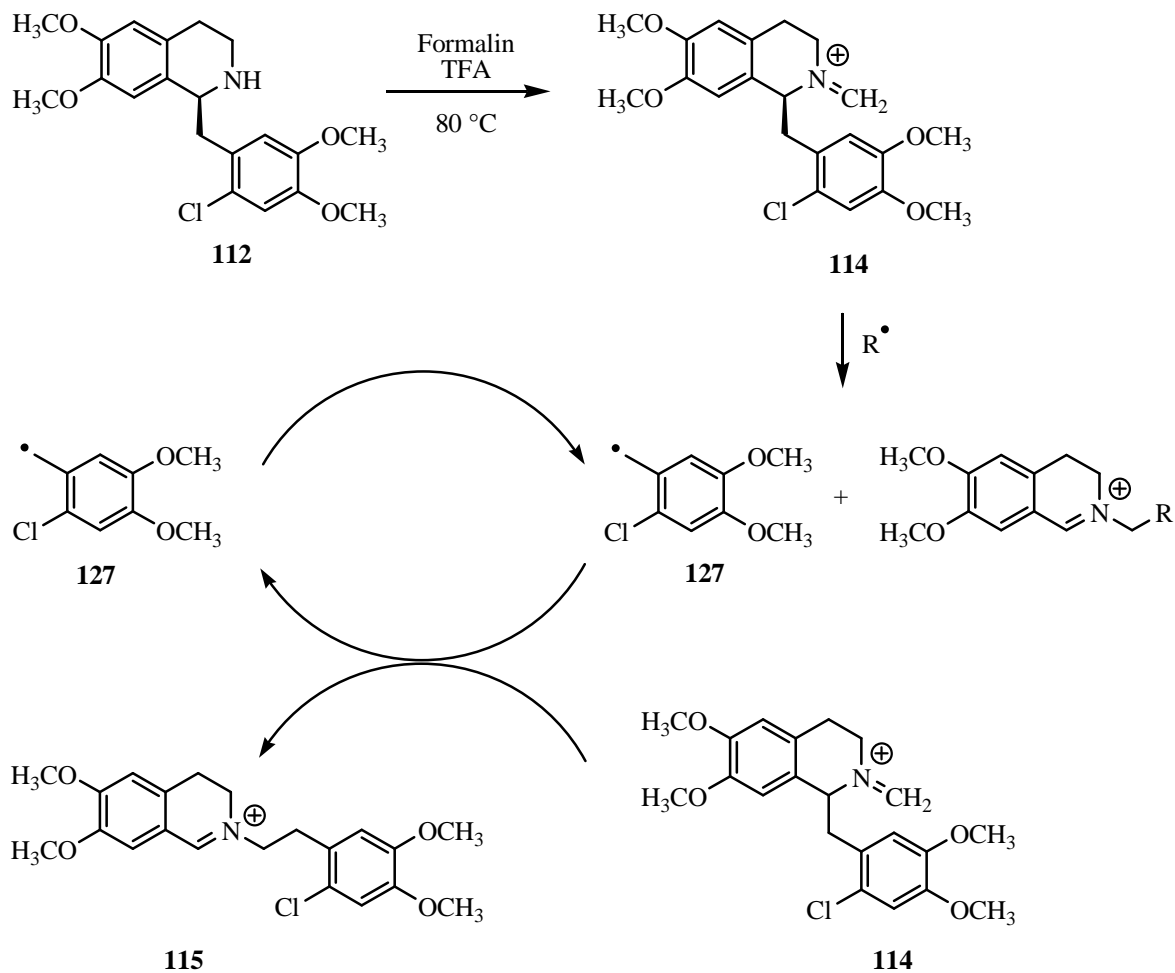
Abbildung 3.9: Massenspektrum der Rohproduktmischung

Aufgrund der experimentellen Befunde wurde nun folgender Mechanismus postuliert (Schema 3.32):

1. Reaktion von **112** mit einem Initiator-Radikal führt zur Spaltung der exocyclischen C-C-Bindung unter Bildung eines Benzylradikals **127**.
2. Angriff des Benzylradikals **127** an **114** unter Bildung des Umlagerungsproduktes **115** und eines neuen Benzylradikals **127**, welches erneut in die Reaktion eingehen kann.

Zur Unterstützung des vorgeschlagenen Radikal-Ketten-Mechanismus wurden von *Bernd Straub*, Universität Heidelberg, DFT-Berechnungen auf UB3LYP/6-31G\*\*-Niveau durchgeführt (Abbildung 3.10). Die Resultate zeigen, dass die C-C-Bindungsbildung bei der Reaktion des Benzylradikals **127** und des Iminium-Ions **114** keine Enthalpie-Barriere besitzt, was auf eine diffusionskontrollierte oder entropiekontrollierte Umsetzung hinweist. Die DFT-Berechnungen erlauben ebenfalls eine Aussage zu der nicht erfolgten Inhibierung in Sauerstoffatmosphäre und den veränderten Reaktionsverlauf nach Methylacrylat-Zusatz. Demnach kann geschlossen werden, dass die Reaktion des Benzylradikals **127** mit dem Iminium-Ion **114** schneller stattfindet als die Reaktion mit Sauerstoff oder Methylacrylat.

Versuche, die postulierten Radikale mit ESR-Spektroskopie nachzuweisen, waren ohne Erfolg.



Schema 3.32: Postulierter Mechanismus

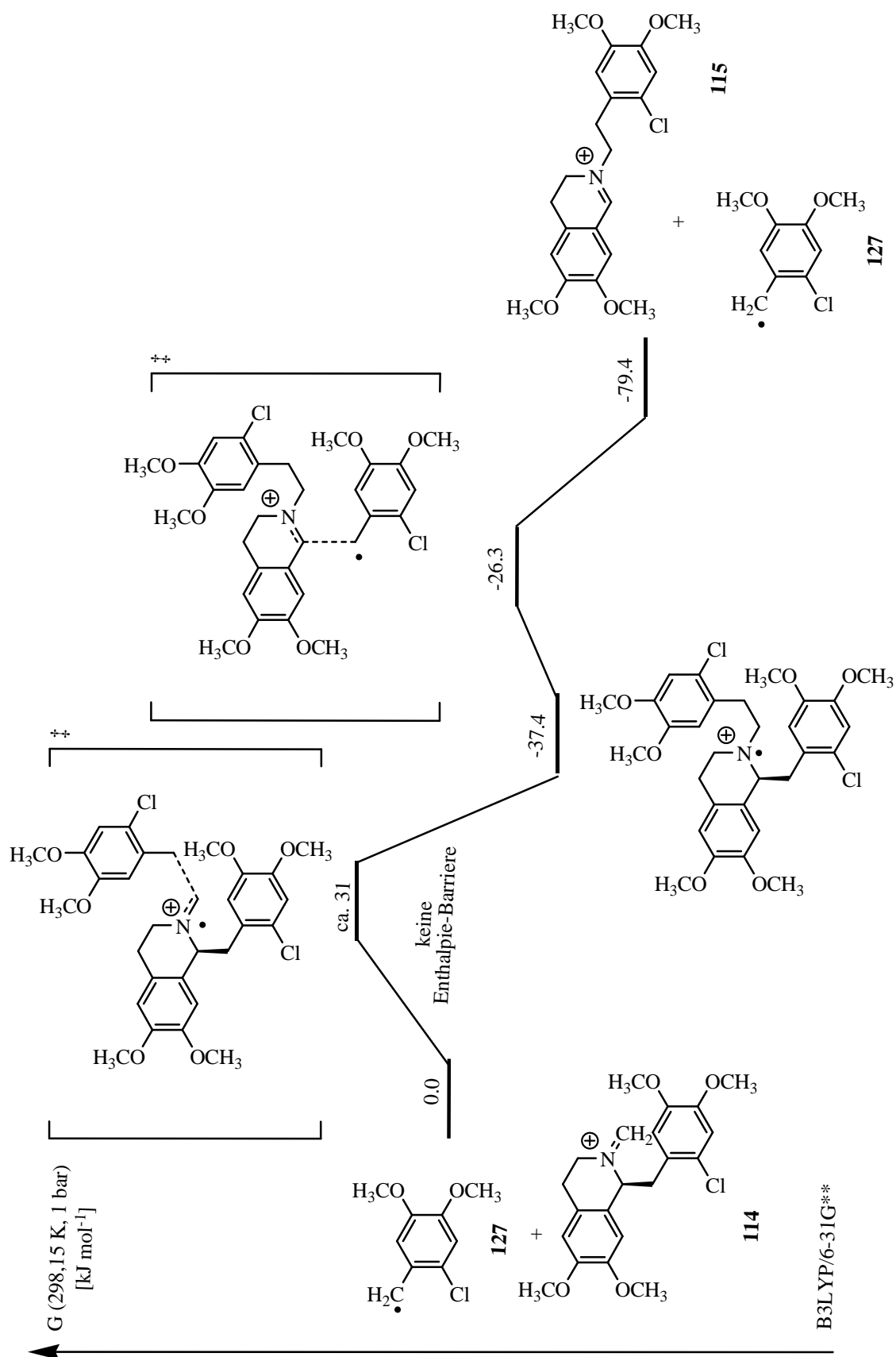
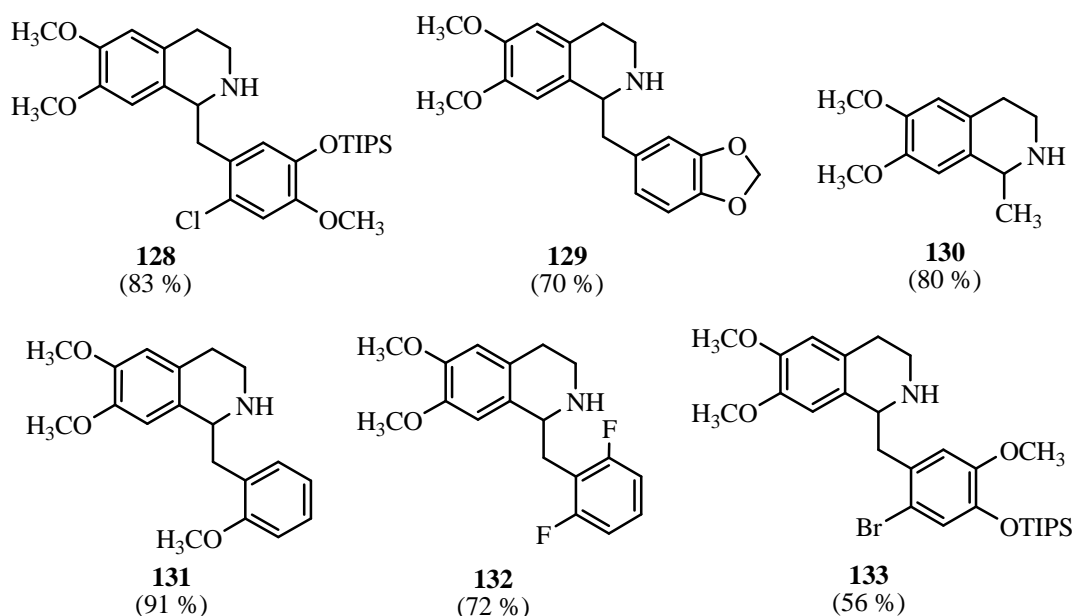


Abbildung 3.10: Ergebnis der DFT-Berechnungen für die Fortpflanzung des Radikal-Ketten-Mechanismus

### 3.3.2 Anwendung der [1,3]-Benzyl-Umlagerung

Um die Vielseitigkeit der in Kapitel 3.3.1 vorgestellten Umlagerung zu prüfen, sollten unterschiedliche 1-Benzylisochinoline unter den gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt werden. Zur Gewährleistung einer hohen Variabilität des Substitutionsmusters der Benzyl-Gruppe, wurden die Isochinoline **128-133** nach der Standard-Methode (durch elektrophilen Angriff eines substituierten Benzylbromids an das deprotonierte  $\alpha$ -Aminonitril **50a**; siehe auch Kapitel 3.2.2) synthetisiert (Abbildung 3.11).

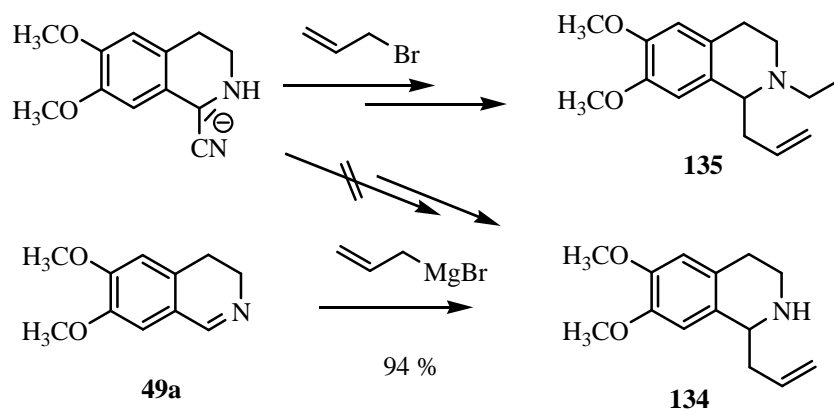


Ausbeute angegeben über 2 Stufen ausgehend von **50a**

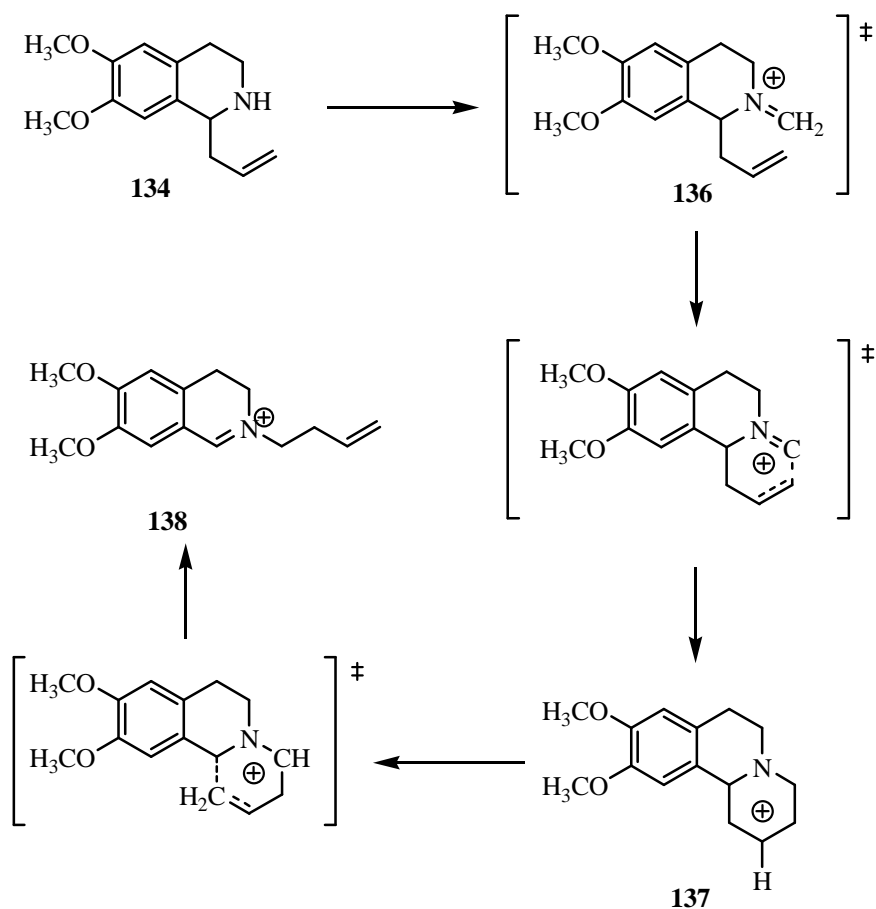
Abbildung 3.11: Synthetisierte 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline

Außerdem sollte das 1-Allyl-substituierte Isochinolin **134** dargestellt werden. Da das eingesetzte Allylbromid sehr reaktiv ist, wurde nach Reaktion mit dem deprotonierten  $\alpha$ -Aminonitril hauptsächlich das zweifach allylierte Isochinolin **135** erhalten (Schema 3.34). Bei der Addition von Allylmagnesiumbromid an 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (**49a**) bei 0 °C wurde dagegen das gewünschte 1-Allylisochinolin **134** in sehr hoher Reinheit und einer Ausbeute von 94 % gewonnen. Formal kann die Umlagerung des Iminium-Salzes der 1-Allyl-substituierten Verbindung **134** als [3,3]-sigmatrope Umlagerung (Hetero-Cope-Umlagerung<sup>[6]</sup>) betrachtet werden (Schema 3.35). DFT-Berechnungen von *B.F. Straub* legen nahe, dass die Umlagerung von

**136** nicht über eine konzertierte C-C-Bindungsspaltung/-knüpfung verläuft, sondern über die Bildung des Carbokations **137** als Zwischenprodukt.



Schema 3.33: Versuche zur Darstellung von 1-Allylisochinolin **134**



Schema 3.34: Verlauf der [3,3]-sigmatropen Umlagerung von **134**



Die Ergebnisse zur Untersuchung der Umlagerungsfähigkeit der 1-Benzylisochinoline sind zusammenfassend in Tabelle 3.9 abgebildet. Die Aufnahme hochaufgelöster Massenspektren und die Detektion charakteristischer  $^1\text{H-NMR}$ -Signale für das Wasserstoffatom H-1 zeigten zwar, dass sich einige Umlagerungsprodukte gebildet haben, dennoch ergab keines der umgesetzten Substrate ein so effizientes Ergebnis wie das 1-Benzylisochinolin **112**.

Tabelle 3.9: Untersuchung der Umlagerungsfähigkeit unterschiedlicher 1-Benzylisochinoline

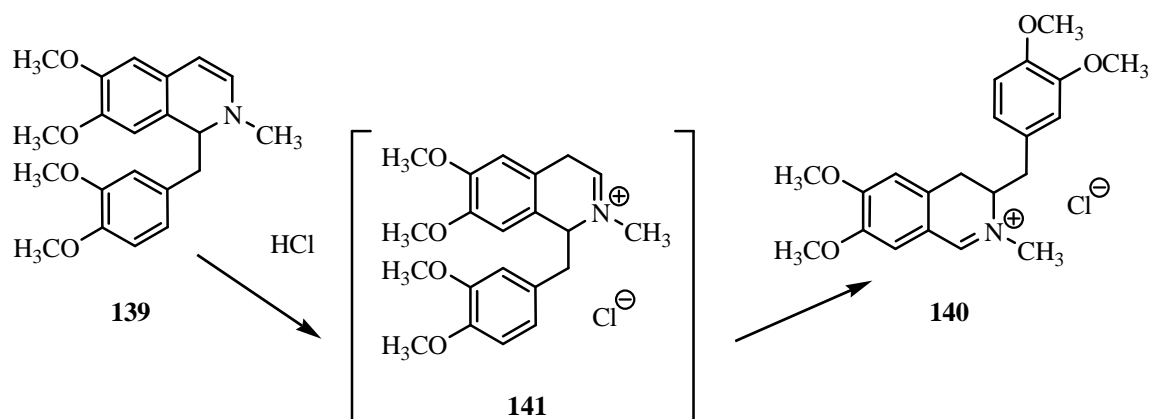
Edukt	R	Umlagerungsprodukt detektiert <sup>1</sup>
79a		+ <sup>2</sup>
79b		+ <sup>2</sup>
79c		- <sub>2,4</sub>
79d		- <sub>4</sub>
79e		- <sub>2</sub>
128		+ <sub>2,4</sub>
129		- <sub>2</sub>
130	Methyl-	-

Edukt	R	Umlagerungsprodukt detektiert <sup>1</sup>
131		+ <sup>4</sup>
132		-
133		+
134	Allyl-	+

<sup>1</sup>Detektiert durch <sup>1</sup>H NMR und HRMS. <sup>2</sup>Pictet-Spengler-Cyclisierung fand statt. <sup>3</sup>Zugabe von Dibenzoylperoxid war notwendig. <sup>4</sup>TIPS wurde unter diesen Bedingungen teilweise abgespalten.

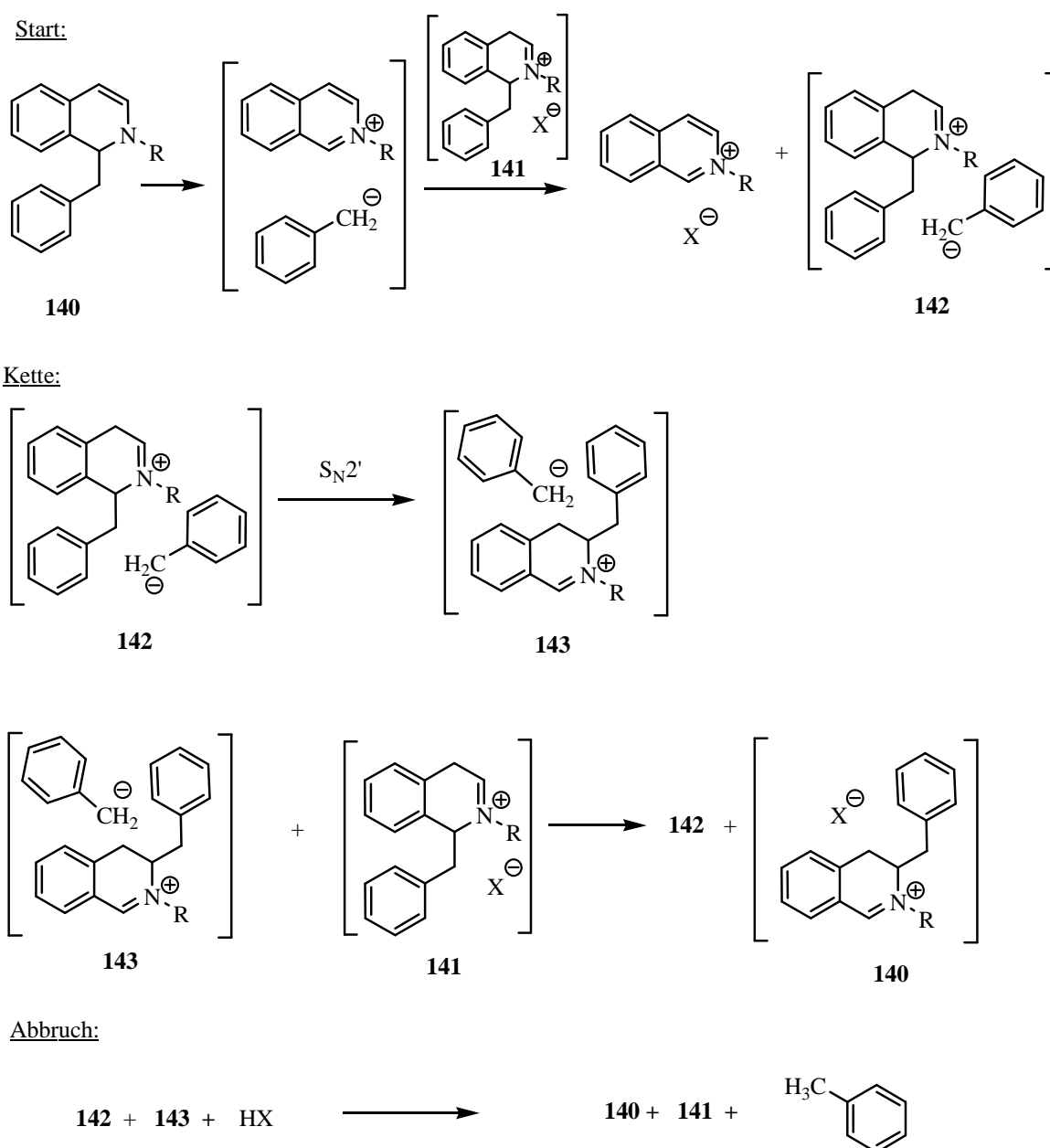
### 3.3.3 Knabe-Umlagerung

Erst gegen Ende der Untersuchungen zu der von uns gefundenen Umlagerung wurden wir in der Literatur auf eine analog verlaufende Umlagerung von endocyclischen Enaminen aufmerksam. *Joachim Knabe* fand 1963, dass sich 1-Benzyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2-dihydroisochinoline (**139**) unter Einwirkung mineralischer Säuren in die 3,4-Dihydroisochinolinium-Salze **140** umlagern, in denen der ursprünglich am C-1 gebundene Substituent in 3-Position gewandert ist (Schema 3.35).<sup>[124-134]</sup> Die Triebkraft der Reaktion liegt mit großer Wahrscheinlichkeit in der Ausbildung des konjugierten Systems im Molekül **140**.



Schema 3.35: Knabe-Reaktion

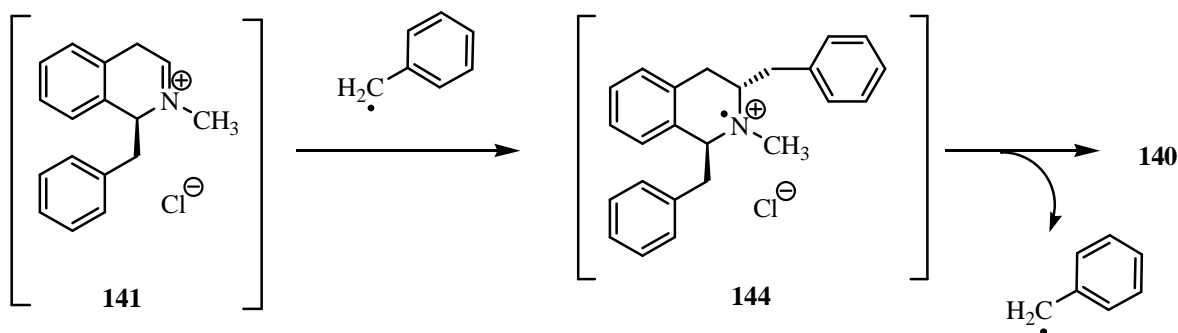
Ursprünglich wurde von *Knabe* der Verlauf der Umlagerung über eine anionische Kettenreaktion angenommen (Schema 3.36).<sup>[134]</sup> Durch Ionisation des Startmoleküls **139** soll eine Art Kontaktionenpaar gebildet werden, welches dann mit dem Immoniumsalz **141** das Anion austauscht und das Ionenpaar **142** generiert. Zu Beginn der Kettenreaktion erfolgt dann die eigentliche nucleophile Substitution unter Bildung von **143**. Dieses Ion erzeugt nach Anionenaustausch das Hauptumlagerungsprodukt **140** und ein erneut in die Kette eingehendes Ionenpaar **142**. Der Kettenabbruch erfolgt durch die umlagerungsbegleitende Eliminierungsreaktionen, bei der Toluol durch Hydrolyse der Benzyl-Anionen in **142** und **143** entsteht.



Schema 3.36: Knabe-Umlagerung und postulierter anionischer Mechanismus

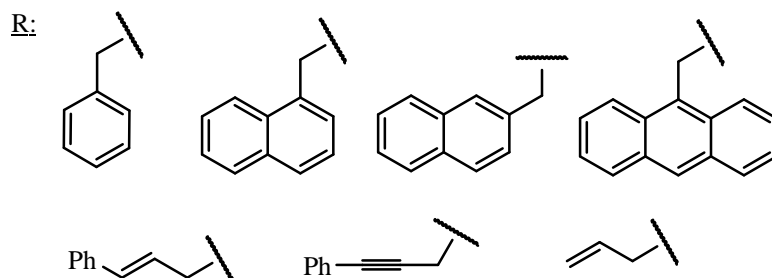
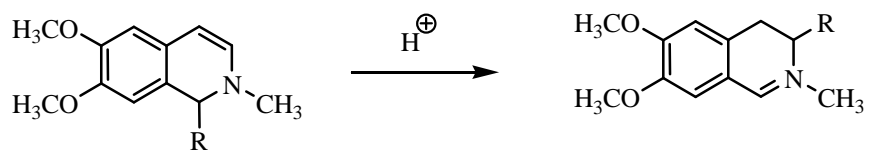
Obwohl die Umlagerung durch Sauerstoff inhibiert wurde, wurde ein Verlauf über freie Radikale nach ESR-Spektroskopie<sup>[135]</sup> und NMR-spektroskopischer Untersuchungen zum CIDNP-Effekt<sup>[136]</sup> ausgeschlossen. Mechanistische Studien von *Langhals* und *Rüchardt*<sup>[137]</sup> kamen jedoch 1984 zu dem Schluss, dass es sich bei der *Knabe*-Umlagerung um eine Radikal-Kettenreaktion handeln muss. So wird im ersten Schritt durch Addition eines Benzylradikals an das Immoniumsalz **141** das Aminiumradikal **144** gebildet, welches dann im zweiten Schritt am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom ein Benzylradikal abspaltet und so das

Endprodukt **110** erzeugt (Schema 3.37). Der Kettenabbruch erfolgt unter anderem durch Reaktion zweier Benzylradikale. Das Auftreten der dadurch gebildeten 1,2-Diarylethane als Nebenprodukt der Umlagerung wurde bereits von *Kinsman*<sup>[136]</sup> bestätigt.

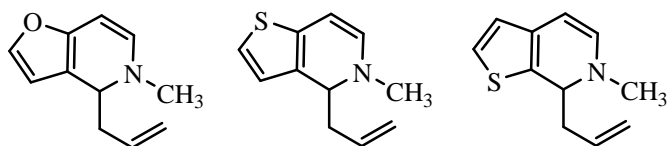


Schema 3.37: Mechanismus der *Knabe*-Umlagerung postuliert von *Langhals*

Die *Knabe*-Umlagerung lässt sich auf ein größeres Substrat-Spektrum anwenden (Schema 3.38) und ermöglicht auch den Einsatz anderer heterocyclischer Grundgerüste<sup>[133, 134, 138-140]</sup>. Doch auch hier war eine Isolierung der umgelagerten Endstufen nicht möglich, so dass von *Knabe* erst nach Reduktion der jeweiligen 3,4-Dihydroisochinolinium-Salze eine Aussage über den Erfolg der Reaktion getroffen werden konnten



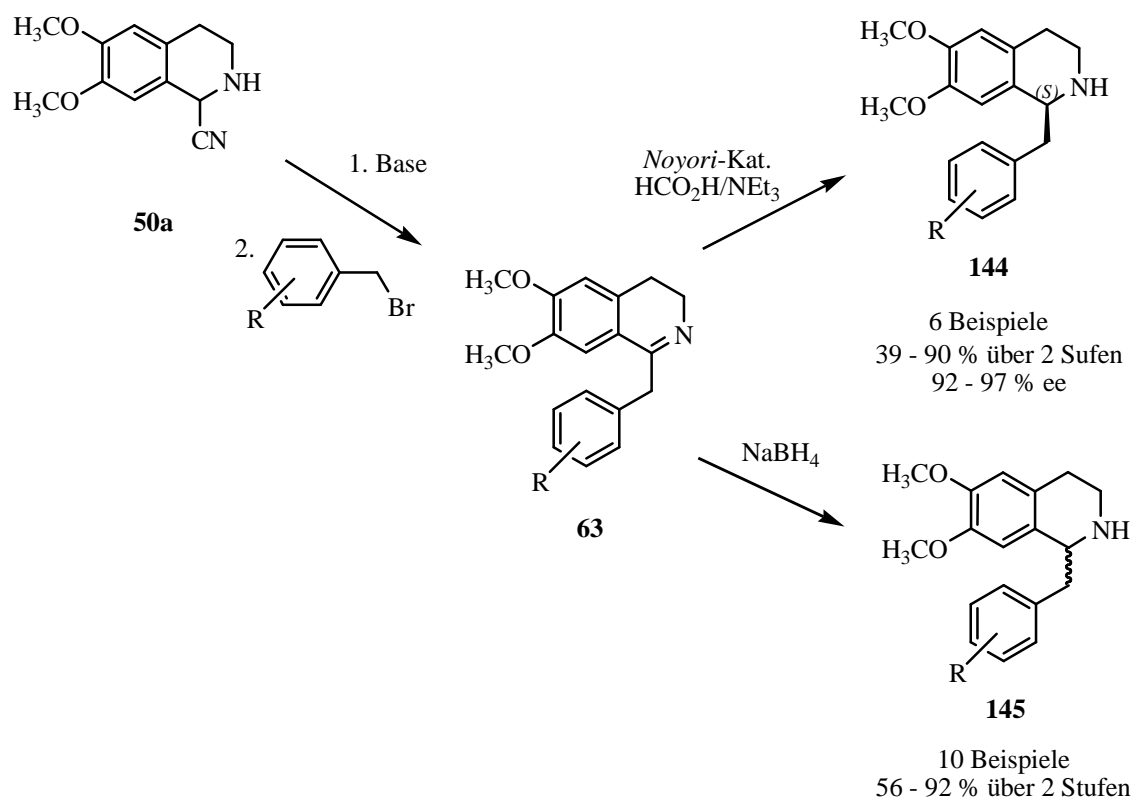
erfolgreich eingesetzte Edukte:



Schema 3.38: Anwendung der Knabe-Reaktion

## 4 Zusammenfassung

In der Natur bilden die 1-Benzylisochinoline die größte Gruppe unter den Alkaloiden. Sie besitzen zum Teil hohe biologische Aktivität und pharmakologische Wirksamkeit. Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitrilen verschiedene Tetrahydroisochinolin-Alkaloide darzustellen. Es wurde gezeigt, dass sich das  $\alpha$ -Aminonitril **50a** mit Kaliumhexamethyldisilazan unter kontrollierten Bedingungen quantitativ in  $\alpha$ -Position deprotonieren lässt und durch anschließende C-1-Alkylierung mit substituierten Benzylbromiden in 1-Benzyl-3,4-dihydroisochinoline **63** umwandeln lässt. Diese konnten im nächsten Schritt durch asymmetrische Transferhydrierung nach *Noyori* in Alkaloid-Vorläufer **144** mit hoher optischer Reinheit überführt werden (Schema 4.1, siehe auch Kapitel 3.1.2 und 3.2.2). Für erste Synthese-Experimente wurden die 1-Benzylisochinoline **145** in racemischer Form durch Reduktion der Imine **63** mit  $\text{NaBH}_4$  in hohen bis sehr hohen Ausbeuten dargestellt.

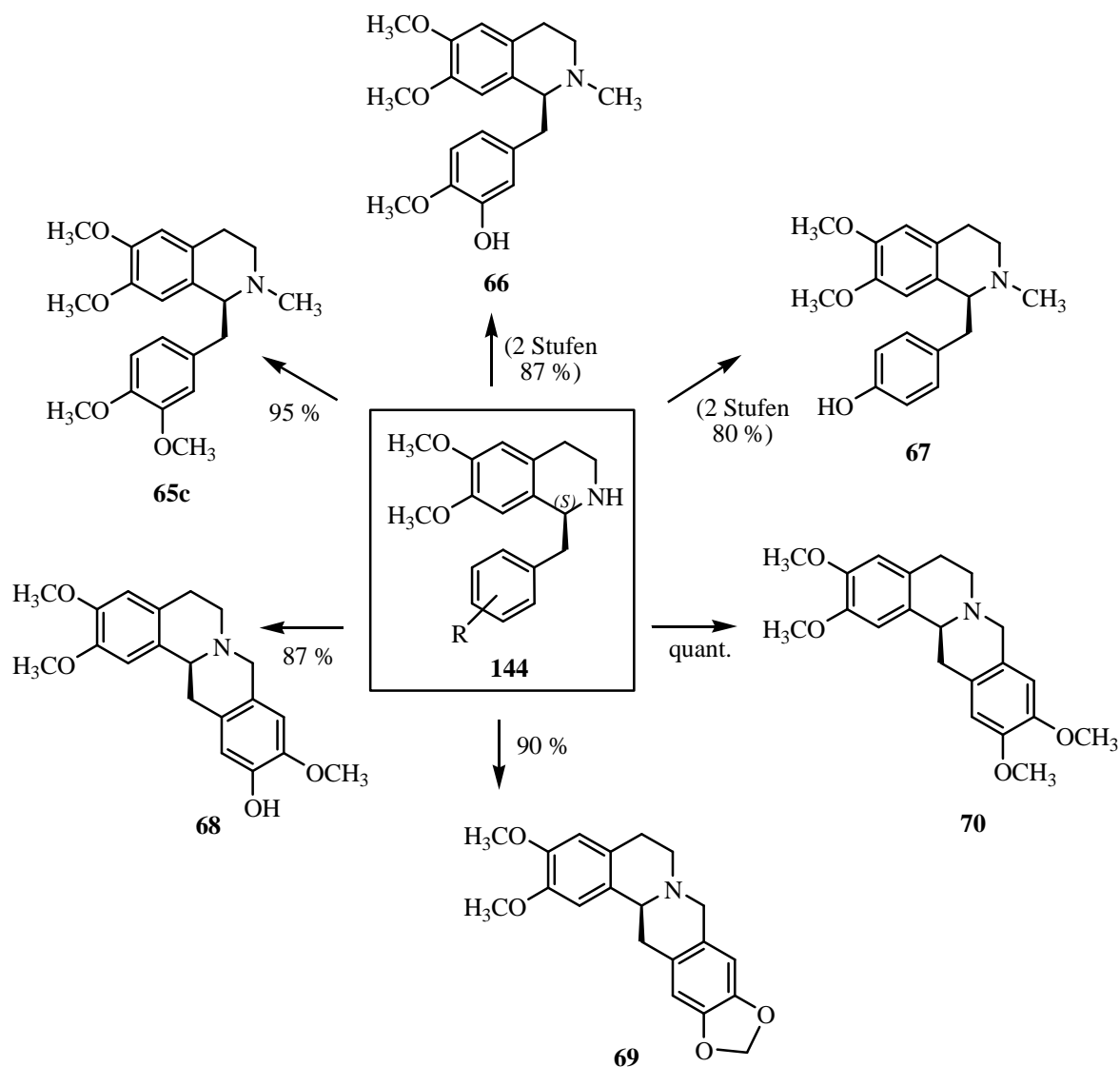


Schema 4.1: Darstellung von 1-Benzylisochinolinen

Zur Überführung der (*S*)-1-Benzylisochinoline **144** in die natürlich vorkommenden Alkaloide wurden diese *N*-methyliert und deblockiert (Schema 4.2, siehe auch Kapitel 3.1.3). Auf diese Weise konnten (+)-Laudanosin (**65c**), (+)-Laudanidin (**66**) und (+)-Armpavin (**67**) in nahezu quantitativer Ausbeute dargestellt werden.

*Pictet-Spengler*-Cyclisierung der Benzylisochinoline **144** ergab Alkaloide vom Protoberberin-Typ wie das (–)-Corytechin (**68**) und das (–)-Xylopinin (**70**) (Schema 4.2).

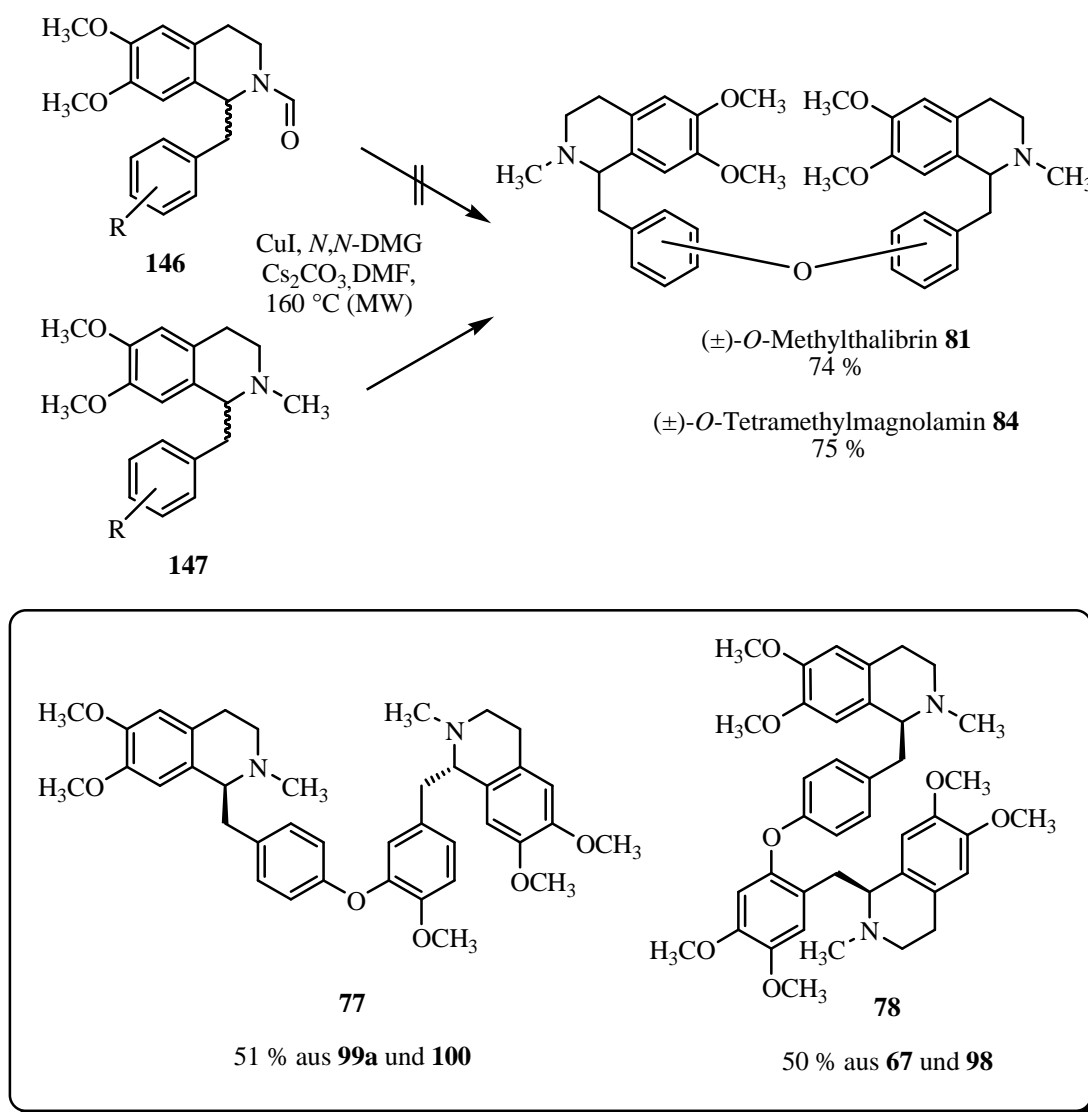
Die Darstellung von Aporphin-Alkaloiden durch oxidative Diarylkupplung oder intramolekulare *Heck*-Reaktion gelang nicht.



Schema 4.2: Synthetisierte Isochinolinalkaloide

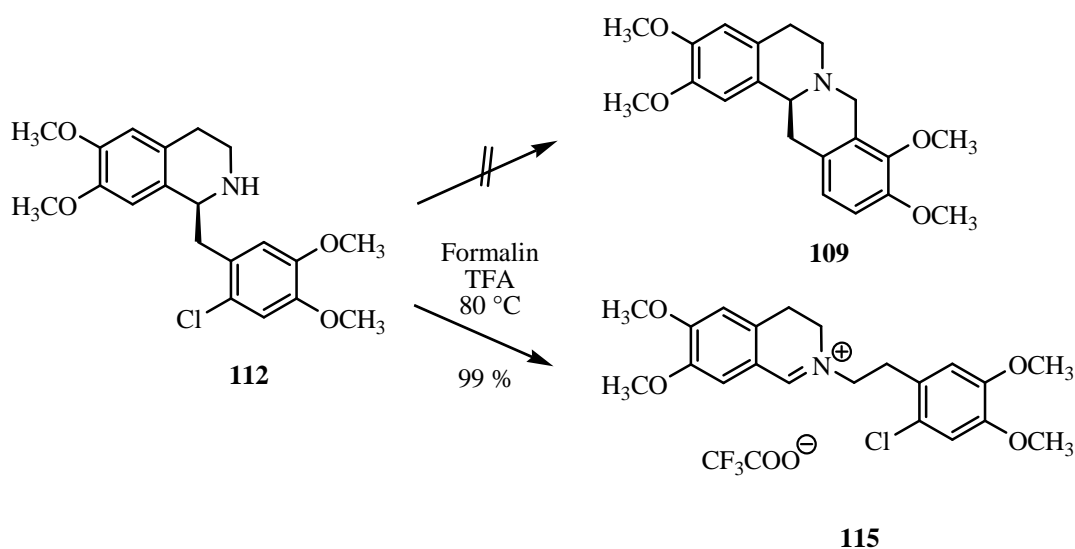


Die *Ullmann*-Kupplung zum Aufbau der Diaryletherbrücke bildete den Schlüsselschritt bei der Darstellung von Bisbenzylisochinolinalkaloiden aus den Benzylisochinolininen **144**. In ersten Versuchen zur Diarylether-Kupplung wurden racemische *N*-formylierte oder *N*-methylierte 1-Benzylisochinoline **146/147** unter verschiedenen Bedingungen und dem Einsatz unterschiedlicher Liganden umgesetzt. Nachdem sich zeigte, dass mit *N,N*-Dimethylglycin, CuI bei Einsatz von Mikrowellen-Strahlen die *N*-methylierten Edukte **147** zu den der racemischen Bisbenzylisochinolininen **81** und **84** reagierten, wurden im folgenden Schritt (+)-*O*-Methylthalibrin (**77**) und (+)-*O*-Tetramethylmagnolamin (**78**) in enantiomerenreiner Form und mit hohen Ausbeuten dargestellt (Schema 4.3, siehe auch Kapitel 3.2.1 und 3.2.2).



Schema 4.3: Darstellung von Bisbenzylisochinolinalkaloiden

Die Synthese von (-)-Tetrahydropalmatin (**109**) unter Reaktionsbedingungen nach *Pictet* und *Spengler* über ein in C-2' blockiertes (*S*)-1-Benzylisochinolin **112** gelang nicht. Stattdessen erfolgte eine exocyclische [1,3]-Umlagerung der Benzyl-Gruppe des Iminium-Ions **115** (Schema 4.4, siehe auch Kapitel 3.3.2). Diese Umlagerung ist mit der von *Knabe* gefundenen endocyclischen Umlagerung von 1,2-disubstituierten 1,2-Dihydroisochinolin **139** verwandt (Kapitel 3.3.1). Kinetische Untersuchungen von *Rüchardt* belegen den Verlauf der *Knabe*-Umlagerung über einen Radikal-Ketten-Mechanismus. Der Nachweis des Auftretens freier Radikale während der hier gefundenen [1,3]-Benzyl-Umlagerung erfolgte über die Durchführung eines Crossover-Experiments, Isotopen-Markierung der exocyclischen CH<sub>2</sub>-Gruppe sowie Studien zur Inhibierung bzw. Initiierung freier Radikale. Die experimentellen Befunde und DFT-Berechnungen von *Straub* unterstützen die Deutung, dass die Bildung von **115** über eine schnelle Radikal-Kettenreaktion verläuft.



Schema 4.4: [1,3]-Benzyl-Umlagerung

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Methoden und Messgeräte

#### Lösungsmittel und Chemikalien

Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, unter Argon-Atmosphäre durchgeführt.

Zur Absolutierung von THF und Et<sub>2</sub>O wurde über Kalium oder Natrium in Anwesenheit von Benzophenon unter Argon-Atmosphäre mehrere Stunden bis zur Blaufärbung unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde über CaH<sub>2</sub> getrocknet und destilliert. Toluol wurde durch azeotrope Destillation getrocknet, indem die ersten 10 % des Destillats verworfen wurden.

DMF (Septenflasche, über Molekularsieb 4 Å, ≥ 99.9 %), MeOH (p.a., ≥ 99.8 %), Dichlormethan (p.a., ≥ 99.9 %) und CH<sub>3</sub>CN (p.a., ≥ 99.5 %) wurden von der Firma *Sigma Aldrich*, EtOH (p.a., ≥ 99.9 %) von der Firma *VWR* bezogen. POCl<sub>3</sub>, HNEt<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, Ethylformiat und Ethanolamin wurden vor dem Einsatz destilliert. 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl-isothiocyanat wurde hergestellt wie in der Literatur beschrieben.<sup>[141]</sup>

(-)-(S)-1-Phenylethylisocyanat (Assay ≥ 99%, *S*:*R* > 99.5:0.5) wurde von der Firma *Fluka* bezogen. HPLC-Lösungsmittel wurden wie folgt eingesetzt: 2-Propanol (*Sigma Aldrich*, ≥ 99.9 %), Hexan (*Fisher Scientific*, HPLC grade), EtOAc (*Acros Organics*, ≥ 99.5 %).

Alle weiteren Lösungsmittel und Chemikalien wurden von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorhergehende Reinigung eingesetzt.

#### Chromatographie

Für analytische Zwecke wurden DC-Fertigfolien (ALUGRAM®Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>) der Firma *Macherey Nagel* verwendet. Präparative Dünnschichtchromatographie erfolgte auf DC-Fertigplatten auf Glas (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 2 mm Schichtdicke) der Firma *Merck*. Die Laufmittelgemische sind als Verhältnisse der zusammengegebenen Volumina angegeben. Die Identifizierung der Produkte erfolgte zunächst durch UV-Detektion (λ = 254 nm), anschließend mittels folgender Tauchlösungen:

- „Seebach-Reagenz“: Molybdätophosphorsäure (25 g) und Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (10 g) in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60 mL) / H<sub>2</sub>O (940 mL).
- „Kaliumpermanganat-Lösung“: KMnO<sub>4</sub> (0.5 g) und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 g) in H<sub>2</sub>O (100 mL).

- „Ninhydrin-Lösung“: Ninhydrin (0.3 g) in Eisessig (3 mL) und *n*-Butanol (100 mL).

Nach dem Eintauchen der DC-Platten in die entsprechenden Lösungen wurde durch Erhitzen mit einem Heißluftfön entwickelt.

- „Iod-Kammer“: Verschlossenes Gefäß gefüllt mit ca. 1 cm Kieselgel, welches mit elementarem Iod versetzt wurde bis eine Sättigung der Kammer mit Iod-Dämpfen gewährleistet war.

Für die säulenchromatographischen Reinigungen unter Stickstoff wurde Kieselgel mit der Partikelgröße 35–70 µm der Firma *Acros Organics* verwendet. Die Zusammensetzung der Laufmittelgemische bezieht sich auf die entsprechenden Volumenverhältnisse der Komponenten.

### **Mikrowellenunterstützte Reaktionen**

Reaktionen, die mittels Mikrowellenstrahlung erhitzt wurden, wurden in der Discover Monomode-Mikrowelle der Firma *CEM* durchgeführt. Zur Reaktionsführung wurden spezielle Mikrowellenreaktionsgefäße (15 mL, Außendurchmesser: 1.5 cm, Länge: 9 cm) mit druckbeständigem Septum verwendet. Temperatur und Druck wurden vom Gerät durch externe Infrarot-Messung am Gefäßboden bzw. durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Druckbehälter kontrolliert. Temperatur und jeweilige Bestrahlungszeit sind in der jeweiligen Durchführung angegeben.

### **NMR-Spektroskopie**

NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- Johannes Gutenberg-Universität Mainz: *Bruker AC 300* (300 MHz  $^1\text{H}$  NMR und 75.5 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR), *Bruker AMX 400 / Avance-II 400* (400 MHz  $^1\text{H}$  NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR).
- Universität Hamburg: *Bruker AMX 400* (400 MHz  $^1\text{H}$  NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR), *Bruker AV 400* (400 MHz  $^1\text{H}$  NMR und 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR), *Bruker DRX 500* (500 MHz  $^1\text{H}$  NMR und 125.8 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR).

2D-Spektren wurden entweder am *Bruker AMX 400*, am *Bruker AV 400* oder am *Bruker DRX 500* Spektrometer gemessen.

Die angegebenen Werte der chemischen Verschiebung beziehen sich auf  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7.26$  ppm) oder MeOH ( $\delta = 3.31$  ppm) als Standard.

Zur Auswertung der Spektren wurde die NMR-Software MestRe Nova der Firma *Mestrelab Research* verwendet.

### Massenspektroskopie

- FD-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT-95 an der Universität Mainz aufgenommen.
- ESI-Massenspektren wurden mit einem LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Agilent Technologies* gemessen.
- Hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden auf einem Spektrometer vom Typ Waters Q-ToF-Ultima 3-Instrument mit Lockspray-Interface an der Universität Mainz gemessen. Die Proben wurden in  $\text{CH}_3\text{CN}$  gelöst ( $c = 0.01$  g/L). Als externer Standard wurde NaI/CsI oder Leucin-Enkephalin (1 ng/ $\mu\text{L}$  in  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  50:50 vol%) eingesetzt. Die Referenzmasse betrug somit  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 556.2771$ .
- FAB-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg an einem VG70S - Gerät (Xe-FAB Ionisierung) aufgenommen. Als interner Standard wurde *m*-Nitrobenzylalkohol (*m*-NBA) zugesetzt. Für hochaufgelöste Massenspektren (FAB-HRMS) wurde PEG 300 oder 600 verwendet.
- EI-Massenspektren wurden an der Universität Hamburg an einem MS MAT 311A der Firma *Varian MAT* vermessen.

Bei den Massenspektren ist der angegebene Wert für  $m/z$  derjenige des intensivsten Signals des Isotopenmusters.

### IR-Spektroskopie

Die Aufnahme von IR-Spektren an der Universität Mainz erfolgte einem FT-IR-Spektrometer 1760X (He-Ne-Laser, 633 nm) der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Zur Messung wurden ölige, harzige und flüssige Substanzen in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und auf NaCl-Platten aufgetragen, wobei nach Verdunsten des Lösungsmittels ein Substanzfilm zurück blieb. Kristalline Substanzen wurden als Pressling aus wasserfreien KBr vermessen.

Die Aufnahme von IR-Spektren an der Universität Hamburg erfolgte an einem FT-IR-Spektrometer ALPHA-P der Firma *Bruker*. Die Spektren wurden mit der Software

Opus 6.5 oder Jasco Spectra Manager Vers. 2.0 ausgewertet. Eine Probenpräparation war aufgrund der eingebauten Diamant-ATR-Einheit nicht notwendig.

Bei der Auflistung der Banden wurden jeweils nur die 10 bis 15 stärksten Banden des Spektrums angegeben.

### Schmelzpunkte

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte an einer Schmelzpunkt-Bestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Firma *Büchi*, einem Schmelzpunktmessgerät der Firma *apotec*<sup>®</sup> oder dem Schmelzpunktmessgerät KSP 1N der Firma *KRÜSS OPTRONIC* gemessen. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

### Drehwerte und Enantiomerenüberschüsse

Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem *Perkin Elmer* 241 Polarimeter bei Wellenlängen von  $\lambda = 546$  nm und  $\lambda = 576$  nm gemessen und mit Hilfe der Drude-Gleichung auf die Natrium-D-Linie ( $\lambda = 589$  nm) extrapoliert. Die Temperatur betrug 25 °C.

Die Enantiomerenüberschüsse wurden mit chiralen Derivatisierungsreagenzien und anschließender Untersuchung mittels analytischer HPLC ermittelt. Hierzu wurden die Quotienten der Differenzen und Summen der Peakintergrale von Überschuss- und Minderkomponente der gebildeten Diastereomerenpaare berechnet.

Analytische HPLC wurde zum einen mit Hilfe einer L-6200 Intelligent Pump und einem L 4200 UV/VIS-Detektor der Firma *Merck* durchgeführt. Die gemessenen Daten wurden mit einem Schreiber MD 825 BL-12 der Firma *Kipp & Zonen* aufgezeichnet. Die Detektion erfolgte bei 285 nm. Es wurde eine Superspher Si 60 (4  $\mu$ ) – Säule (125 x 3 mm) der Firma *Dr. A. Maisch* verwendet. Des Weiteren wurde mit Hilfe einer HPLC Pump K-1001 und einem DIODE ARRAY Detector K-2800 der Firma *KNAUER* analytische HPLC durchgeführt. Hier erfolgte die Detektion bei den Wellenlängen 214 nm, 242 nm, 254 nm und 285 nm. Es wurde eine Nucleosil 100-5 Si (5  $\mu$ ) – Säule (250 x 4.6 mm) der Firma *Macherey Nagel* verwendet.

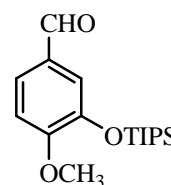
## 5.2 Isochinolinalkaloide

### 5.2.1 Darstellung der Edukte

#### 4-Methoxy-3-(triisopropylsilanyloxy)benzaldehyd (**45a**)

Modifizierte Darstellung nach *Ramacciotti*.<sup>[40]</sup>

Isovanillin (5 g, 32.9 mmol) und Imidazol (7.83 g, 115 mmol) wurden in DMF (25 mL) gelöst und Triisopropylsilylchlorid (6.67 g, 32.9 mmol) wurde in einer Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 4.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Wasser (20 mL) zugegeben und mit *n*-Hexan (4 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt.



**Ausbeute:** 9.93 g (32.2 mmol, 98 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.76 (Petrolether/EtOAc = 2/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2945, 2868, 1694, 1594, 1511, 1439, 1283, 1134, 884, 838 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.81 (s, 1H, CHO), 7.45 (dd, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.38 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.94 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, H-5), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.33 – 1.21 (m, 3H, CH), 1.09 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

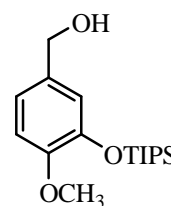
**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 308.0 (100) [M]<sup>+</sup>.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[40]</sup>

#### 4-Methoxy-3-(triisopropylsilanyloxy)benzylalkohol (**46a**)

Modifizierte Darstellung nach *Yang*.<sup>[41]</sup>

Natriumborhydrid (1.44 g, 38.6 mmol) wurde in abs. EtOH (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von **45a** (9.93 g, 32.2 mmol) in abs. EtOH (15 mL) wurde langsam dazu getropft. Die Reaktionslösung wurde für 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingengt. Der verbliebene weiße farblose Feststoff wurde mit Wasser (50 mL) versetzt und mit EtOAc (4 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten



organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (100 mL), Wasser (100 mL) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (100 mL) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 9.74 g (31.4 mmol, 97 %) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.47$  (Petrolether/EtOAc = 2/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3332, 2944, 2867, 1513, 1464, 1427, 1289, 1136, 883, 832 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.89 - 6.85$  (m, 2H, H-2, H-6), 6.80 (d,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 4.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.00 (br. s, 1H, OH), 1.30 - 1.21 (m, 3H, CH), 1.10 (d,  $^3J = 7.6 \text{ Hz}$ , 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

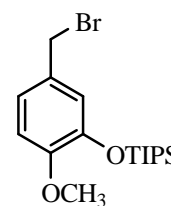
**$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 150.5$  (C-4), 145.6 (C-3), 133.7 (C-1), 120.2, 119.7 (C-2, C-6), 112.1 (C-5), 65.1 (Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 18.0 (3 x CH), 13.0 (6 x  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**FD-MS:**  $m/z$  (%) = 310.0 (52)  $[\text{M}]^+$ , 311.3 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### 4-Methoxy-3-(triisopropylsilyloxy)benzylbromid (47a)

Modifizierte Darstellung nach Yamaguchi.<sup>[42]</sup>

Zu einer Lösung aus **46a** (672 mg, 2.17 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) wurde bei 0 °C Triphenylphosphin (847 mg, 3.24 mmol) und *N*-Bromsuccinimid (573 mg, 3.24 mmol) zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde weitere 20 min. gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (10 mL) versetzt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) extrahiert. Anschließend wurde mit  $\text{NaOH}$  (1 M, 20 mL) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (20 mL) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde zur Aufbewahrung in abs. THF (10 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze  $\text{CaCO}_3$  versetzt.



**Ausbeute:** 768 mg (2.06 mmol, 95 %) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.78$  (Petrolether/EtOAc = 10/1).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.93 - 6.90$  (m, 2H, H-2, H-6), 6.77 (d,  $^3J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 4.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.29 - 1.22 (m, 3H, CH), 1.10 - 1.05 (m, 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

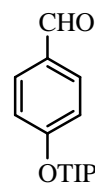


$^{13}\text{C}$  NMR, DEPT (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 151.4 (C-4), 145.8 (C-3), 130.4 (C-1), 122.3, 121.5 (C-2, C-6), 112.0 (C-5), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.4 ( $\text{Ar-CH}_2$ ), 18.1 (3 x CH), 13.1 (6 x  $\text{CH}_3$ ) ppm.

#### 4-(Triisopropylsilyloxy)benzaldehyd (45a)

Modifizierte Darstellung nach *Ramacciotti*.<sup>[40]</sup>

Zu einer Lösung aus 4-Hydroxybenzaldehyd (3 g, 24.6 mmol) und Imidazol (5.85 g, 86.0 mmol) in DMF (10 mL) wurde Triisopropylsilylchlorid (4.74 g, 24.6 mmol) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 80 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Wasser (10 mL) zugegeben und mit *n*-Hexan (4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt.



**Ausbeute:** 6.76 g (24.3 mmol, 98 %) eines farblosen Öls.

$R_f$  = 0.84 (Cyclohexan/EtOAc = 5/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2943, 2867, 1694, 1608, 1511, 1461, 1265, 1164, 886  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.88 (s, 1H, CHO), 7.78 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.98 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H, H-3, H-5), 1.33 – 1.26 (m, 3H, CH), 1.11 (d,  $^3J$  = 7.2 Hz, 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR, DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 191.0 (CHO), 132.1 (C-2, C-6), 120.5 (C-3, C-5), 18.0 (3 x CH), 12.8 (6 x  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 279.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

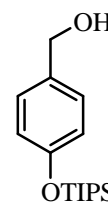
**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$ :  $m/z$  = 279.1775, gefunden: 279.1773.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[142]</sup>

**4-(Triisopropylsilyloxy)benzylalkohol (46b)**

Modifizierte Darstellung nach Yang.<sup>[41]</sup>

Eine Lösung aus **45a** (6.64 g, 23.9 mmol) in MeOH (10 mL) und THF (10 mL) wurde portionsweise mit NaBH<sub>4</sub> (456 mg, 120 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der resultierende farblose Feststoff wurde mit Wasser (50 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit HCl (1 M, 100 mL), Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> im Vakuum entfernt.



**Ausbeute:** 6.33 g (22.6 mmol, 94 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (Cyclohexan/EtOAc = 5/2).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3432, 2944, 2867, 1608, 159, 1462, 1261, 1166, 881, 831 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.21 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.86 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2, H-3, H-5), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 – 1.20 (m, 3H, CH), 1.11 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, DEPTQ** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.9 (C-4), 133.5 (C-1), 128.7 (C-2, C-6), 120.2 (C-3, C-5), 65.3 (Ar-CH<sub>2</sub>), 18.1 (3 x CH), 12.8 (6 x CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 263.2 (100) [M – H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>, 303.2 (15) [M + Na]<sup>+</sup>.

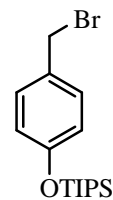
**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si – H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 286.1825, gefunden: 286.1826; berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si + Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 303.1747, gefunden: 303.1751.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[143]</sup>

**4-(Triisopropylsilyloxy)benzylbromid (47b)**

Modifizierte Darstellung nach *Yamaguchi*.<sup>[42]</sup>

Der Benzylalkohol **46b** (500 mg, 1.78 mmol) wurde in abs. THF (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Triphenylphosphin (702 mg, 2.67 mmol) und *N*-Bromsuccinimid (475 mg, 2.67 mmol) hinzugefügt. Das Eisbad wurde entfernt und es wurde weitere 2 Std. gerührt. Danach wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und das Produkt mit Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaOH (1 M, 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde zur Aufbewahrung in abs. THF (10 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze CaCO<sub>3</sub> versetzt.



**Ausbeute:** 613 mg (quant.) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.87 (Cyclohexan/EtOAc = 5/2).

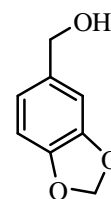
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.83 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2, H-3, H-5), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 – 1.16 (m, 3H, CH), 1.11 – 1.05 (m, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, PENDANT** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.5 (C-4), 130.5 (C-2, C-6), 130.4 (C-1), 120.3 (C-3, C-5), 34.2 (Ar-CH<sub>2</sub>), 18.1 (3 x CH), 12.8 (6 x CH<sub>3</sub>) ppm.

**3,4-Methylenedioxybenzylalkohol (46c)**

Modifizierte Darstellung nach *Yang*.<sup>[41]</sup>

Zu einer Lösung aus **45c** (6.00 g, 40.0 mmol) in MeOH (10 mL) und THF (10 mL) wurde NaBH<sub>4</sub> (775 mg, 200 mmol) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 50 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Zu dem resultierenden farblosen Feststoff wurde Wasser (100 mL) gegeben. Dann wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit HCl (1 M, 100 mL), Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.



**Ausbeute:** 5.95 g (39.1 mmol, 98 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (Cyclohexan/EtOAc = 5/2).

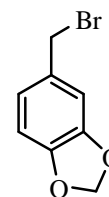
**Fp:** 56.5 – 57 °C, Lit.<sup>[144]</sup>: 58 °C.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H, H-2), 6.82 – 6.77 (m, 2H, H-5, H-6), 5.95 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.57 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.71 (br s, 1H, OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[144]</sup>

### 3,4-Methylenedioxybenzylbromid<sup>[43]</sup> (47c)

Eine Lösung aus **46c** (5.00 g, 32.9 mmol) in abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) wurde bei Raumtemperatur langsam mit  $\text{PBr}_3$  (10.2 g, 37.8 mmol) versetzt, wobei sich die Eintropfstelle dabei immer wieder blau verfärbte. Nach 10 min. in Reaktionszeit konnte bereits vollständiger Umsatz (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) festgestellt werden, woraufhin die Reaktion mit Wasser (50 mL) abgebrochen wurde. Anschließend wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 30 mL) extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene grünlich Öl wurde mit *n*-Hexan überschichtet und tiefgekühlt, um eine Kristallisation des Produktes zu bewirken.



**Ausbeute:** 2.96 g (13.8 mmol, 42 %) eines leicht grünlichen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.67 (Cyclohexan/EtOAc = 5/2).

**Fp:** 47.8 – 48.4 °C, Lit.<sup>[145]</sup>: 49 – 50 °C.

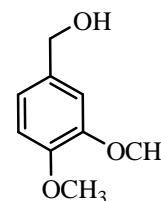
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.88 – 6.85 (m, 2H, H-2, H-6), 6.75 (d,  $^3J$  = 8 Hz, 2H, H-5), 5.97 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[43]</sup>

### 3,4-Dimethoxybenzylalkohol (46d)

Modifizierte Darstellung nach Yang.<sup>[41]</sup>

Zu einer Lösung von **45d** (5.00 g, 30.0 mmol) in  $\text{EtOH}$  (30 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) wurde  $\text{NaBH}_4$  (0.98 g, 0.03 mmol) hinzugefügt und 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde  $\text{NaOH}$  (2 M, 10 mL) zugegeben und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt.



**Ausbeute:** 5.14 g (30.0 mmol, quant.) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 1/1).

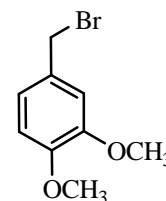
**<sup>1</sup>H NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.77 – 6.86 (m, 3H, H-2, H-5, H-6), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82, 3.83 (2 s, 2 x 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.21 (br s, 1H, OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[146]</sup>

### 3,4-Dimethoxybenzylbromid (47d)

Modifizierte Darstellung nach *van Oeveren*.<sup>[43]</sup>

Zu einer Lösung von **46d** (9.96 g, 60.0 mmol) in abs. Et<sub>2</sub>O (125 mL) wurde unter Eiskühlung eine Lösung von PBr<sub>3</sub> (18.6 g, 68.8 mmol, 6.46 mL) in abs. Et<sub>2</sub>O (125 mL) zugegeben. Die klare Reaktionslösung wurde 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eis (200 g) gegossen. Dann wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) extrahiert, nacheinander mit gesättigter NaCl-Lösung und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und eingengt. Das farblose Öl wurde mit Petrolether überschichtet und auf –18 °C abgekühlt, wobei sich ein farbloser Feststoff bildete. Der Überstand wurde abdekantiert und das Produkt wurde im Vakuum getrocknet.



**Ausbeute:** 12.2 g (52.8 mmol, 88 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffes.

**Fp:** 55 – 56 °C, Lit.<sup>[147]</sup>: 55 – 57 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.61 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 1/1).

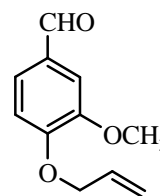
**<sup>1</sup>H NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.89 – 6.95 (m, 2H, H-2, H-5), 6.79 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86, 3.87 (2 s, 2 x 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[147]</sup>

**4-Allyloxy-3-methoxybenzaldehyd (51)**

Modifizierte Darstellung nach *Detterbeck*.<sup>[148]</sup>

Zu einer Suspension von **123** (12.0 g, 78.9 mmol) und  $K_2CO_3$  (16.8 g, 121 mmol) in Aceton (90 mL) wurde Allylbromid (11.7 g, 97.0 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. zum Rückfluss erhitzt, dann mit  $H_2O$  (90 mL) verdünnt und mit  $Et_2O$  (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaOH (1 M, 50 mL) gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet.



**Ausbeute:** 15.46 g (quant.) eines gelben Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cyclohexan/EtOAc = 2/1).

**Fp:** 82.8 – 83.5 °C, Lit.<sup>[149]</sup>: 83 – 84 °C).

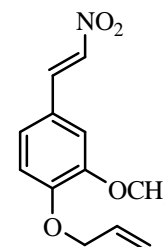
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.84 (s, 1H, CHO), 7.45 – 7.39 (m, 2H, H-2, H-6), 6.97 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 1H, H-5), 6.08 (ddt,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 10.6 Hz,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, =CH–), 5.43 (dq,  $J$  = 17.3 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, =CH<sub>b</sub>), 5.34 (dq,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, =CH<sub>a</sub>), 4.70 (dt,  $J$  = 5.4 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 2H, –OCH<sub>2</sub>–), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[150]</sup>

**4-Allyloxy-3-methoxy- $\beta$ -nitrostyrol (52)**

Modifizierte Darstellung nach *Bergner*.<sup>[151]</sup>

Eine Lösung aus **51** (1.00 g, 5.20 mmol),  $NH_4OAc$  (0.4 g, 5.20 mmol) und  $CH_3NO_2$  (10 mL) wurde 60 min. zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Nitromethan im Vakuum entfernt. Der gelbe, feste Rückstand wurde in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) gelöst, mit Wasser gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt.



**Ausbeute:** 1.21 g (5.13 mmol, 99 %) eines leuchtend gelben Farbstoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (Cyclohexan/EtOAc = 2/1).

**Fp:** 104 – 106 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3121, 3081, 2994, 2942, 2865, 1627, 1595, 1578, 1513, 1490, 1455, 1423, 1334, 1258, 1229, 1142, 1021, 978, 841, 803 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.95$  (d,  $^3J = 13.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\beta\text{-CH=}$ ),  $7.52$  (d,  $^3J = 13.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\alpha\text{-CH=}$ ),  $7.10$  (dd,  $^3J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H, H-6),  $7.01$  (d,  $^4J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H, H-2),  $6.91$  (d,  $^3J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-5),  $6.08$  (ddt,  $J = 17.0 \text{ Hz}$ ,  $J = 10.7 \text{ Hz}$ ,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $=\text{CH-}$ ),  $5.43$  (dq,  $J = 17.0 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $=\text{CH}_b$ ),  $5.34$  (dq,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $=\text{CH}_a$ ),  $4.68$  (dt,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $-\text{OCH}_2-$ ),  $3.92$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 151.9$  (C-3),  $149.9$  (C-4),  $139.5$  ( $\beta\text{-CH=}$ ),  $135.3$  ( $=\text{CH-}$ ),  $132.4$  ( $\alpha\text{-CH=}$ ),  $124.5$  (C-1),  $123.0$  (C-6),  $118.9$  (C-5),  $113.1$  (C-2),  $110.7$  ( $=\text{CH}_2$ ),  $69.9$  ( $-\text{OCH}_2-$ ),  $56.2$  ( $\text{OCH}_3$ ) ppm.

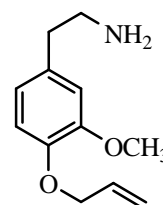
**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 236.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$ :  $m/z = 236.0902$ , gefunden: 236.0912.

## 2-(4-Allyloxy-3-methoxy-phenyl)ethylamin (48b)

Modifizierte Darstellung nach *Bermejo*.<sup>[152]</sup>

Eine Lösung aus **52** (8.94 g, 38.0 mmol) in abs. THF (200 mL) wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und portionsweise mit  $\text{LiAlH}_4$  (6.11 g, 153 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Zum Vernichten des überschüssigen  $\text{LiAlH}_4$  wurde die Reaktionslösung auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und langsam mit  $\text{NaOH}$  (1M) versetzt bis keine Gasentwicklung



mehr erkennbar war. Anschließend wurde das entstandene  $\text{Al}(\text{OH})_3$  abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingengt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 4.73 g (22.8 mmol, 60 %) eines hellbraunen Öls.

**$R_f$**  = 0.1 (Cyclohexan/ $\text{EtOAc}$  = 2/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3350, 3048, 2934, 2861, 1590, 1510, 1463, 1419, 1256, 1227, 1139, 1033, 996, 926, 851, 801 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.81 (d,  $^3J$  = 7,9 Hz, 1H, H-5), 6.73 (d,  $^4J$  = 1.8 Hz, 1H, H-2), 6.70 (dd,  $^3J$  = 7.9 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz, 1H, H-6), 6.08 (ddt,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 10.7 Hz,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, =CH–), 5.39 (dq,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, =CH<sub>b</sub>), 5.27 (dq,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, =CH<sub>a</sub>), 4.59 (dt,  $J$  = 5.4 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 2H, –OCH<sub>2</sub>–), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.94 (t,  $^3J$  = 6.7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.68 (t,  $^3J$  = 6.7 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149.5 (C-3), 146.7 (C-4), 133.6 (–CH=), 132.6 (C-1), 120.8 (C-6), 118.0 (=CH<sub>2</sub>), 113.7, 112.5 (C-2, C-5), 70.1 (–OCH<sub>2</sub>–), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 43.5 (N-CH<sub>2</sub>), 39.2 (Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.

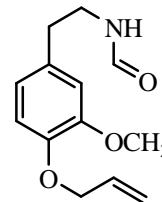
**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 191.1 (70),  $[\text{M} - \text{NH}_4^+ + \text{H}]^+$ , 208.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ :  $m/z$  = 208.1338, gefunden: 208.1345.

### ***N*-Formyl-(4-allyloxy-3-methoxyphenyl)ethylamin (53)**

Modifizierte Darstellung nach *Elliott*.<sup>[153]</sup>

Es wurden **48b** (4.0 g, 19.0 mmol) in Ethylformiat (30 mL) gelöst und unter Rühren 2 Std. auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.



**Ausbeute:** 4.50 g (quant.) eines hellgelben Wachses.

$R_f$  = 0.46 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/5/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3346, 3060, 2939, 2868, 1664, 1590, 1510, 1463, 1419, 1385, 1258, 1226, 1140, 1021, 995, 928, 856, 804  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.14 (s, 1H, CHO), 6.82 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1H, H-5), 6.72 – 6.67 (m, 2H, H-2, H-6), 6.07 (ddt,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 10.7 Hz,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, =CH–), 5.39 (dq,  $J$  = 17.2 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, =CH<sub>b</sub>), 5.28 (dq,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, =CH<sub>a</sub>), 4.59 (dt,  $J$  = 5.4 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 2H, –OCH<sub>2</sub>–), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (dq,  $J$  = 40.7 Hz,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.78 (pseudo-t,  $J_{\text{app}}$  = 7.3 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.5 (CHO), 149.8 (C-3), 147.0 (C-4), 133.6 (–CH=), 132.6 (C-1), 120.8 (C-6), 118.2 (=CH<sub>2</sub>), 113.9, 112.5 (C-2, C-5), 70.2 (–OCH<sub>2</sub>–), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 39.5 (N-CH<sub>2</sub>), 35.3 (Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.



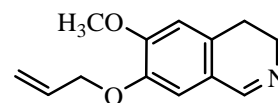
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 191.1 (39),  $[M - \text{CHONH}_2^+ + \text{H}]^+$ , 236.0 (100)  $[M + \text{H}]^+$ , 258.0 (62)  $[M + \text{Na}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$ :  $m/z = 258.1106$ , gefunden: 258.1118.

### 7-(Allyloxy)-3,4-dihydro-6-methoxyisochinolin (49b)

Modifizierte Darstellung nach Rohloff.<sup>[154]</sup>

Zu einer Suspension von  $\text{PCl}_5$  (855 mg, 41.1 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) wurde **53** (320 mg, 13.7 mmol) gelöst in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.8 mL) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 Std. bei



Raumtemperatur gerührt und anschließend langsam mit Eis versetzt. Dann wurde n-Hexan (25 mL) dazu gegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mit KOH (45 %-ig in  $\text{H}_2\text{O}$ ) auf pH 12 eingestellt und mit Toluol (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt.

**Ausbeute:** 275 mg (12.7 mmol, 92 %), eines braunen Harzes.

$R_f = 0.84$  (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2 = 5/5/1$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3073, 2931, 2861, 1675, 1605, 1512, 1463, 1421, 1264, 1141, 1023, 997, 927, 798 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.14$  (pseudo-t,  $J_{\text{app}} = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H, CHO), 6.82 (d,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 6.72 – 6.67 (m, 2H, H-2, H-6), 6.07 (ddt,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ ,  $J = 10.7 \text{ Hz}$ ,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 1H, =CH–), 5.39 (dq,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H, =CH<sub>b</sub>), 5.28 (dq,  $J = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H, =CH<sub>a</sub>), 4.59 (dt,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.4 \text{ Hz}$ , 2H, –OCH<sub>2</sub>–), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (dq,  $J = 13.7 \text{ Hz}$ ,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 2H, N-CH<sub>2</sub>), 2.78 (pseudo-t,  $J_{\text{app}} = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.5$  (CHO), 149.8 (C-3), 147.0 (C-4), 133.6 (–CH=), 132.6 (C-1), 120.8 (C-6), 118.2 (=CH<sub>2</sub>), 113.9, 112.5 (C-2, C-5), 70.2 (–OCH<sub>2</sub>–), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 47.4 (N-CH<sub>2</sub>), 24.9 (Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 218.0 (100)  $[M + \text{H}]^+$ .

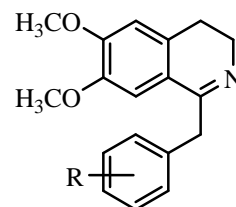
**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ :  $m/z = 218.1181$ , gefunden: 218.1175.

## 5.2.2 Darstellung von (*S*)-1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-alkaloiden

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1-Benzyl-3,4-dihydroisochinoline (*Stufe 1*) (63)

Modifizierte Darstellung nach Werner.<sup>[155]</sup>

In einem ausgeheizten Kolben mit Septum wurde unter Argon-Atmosphäre 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril<sup>[34]</sup> **50a** (2.29 mmol) vorgelegt. Dieses wurde in abs. THF (15 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. In einem separaten, ebenfalls ausgeheizten Kolben, wurde das KHMDS (4.58 mmol, 2 Äq.) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und in abs. THF (10 mL)

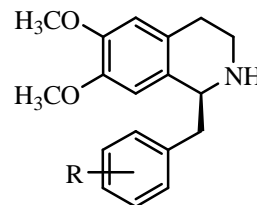


gelöst. Die verwendete Base ist sehr feuchtigkeitsempfindlich, deshalb ist bei der Reaktionsführung in hohem Maße auf Feuchtigkeitsausschluss zu achten. Die KHMDS-THF-Lösung sollte eine klare, farblose Lösung sein. Trübungen und ungelöste Partikel sind ein Zeichen für zersetztes, inaktives KHMDS. Zum auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlten  $\alpha$ -Aminonitril **50a** wurde zunächst die KHMDS-Lösung eingetragen. Hierbei kam es meist zu einer intensiven Farbänderung. Das Benzylbromid (2.52 mmol, 1.1 Äq.) wurde in abs. THF (10 mL) gelöst, und nach 5 min. zu dem Reaktionsgemisch langsam zugespritzt. Je nach Umsatz (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wurde anschließend 3-4 Std. bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Dann wurde das Aceton-/Trockeneisbad entfernt und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde NaOH (1 M, 60 mL) zugefügt und mit EtOAc (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit einer  $\text{NiCl}_2$ -Lösung (300 mg  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  in 30 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ), einer  $\text{NH}_3$ -Lösung (10 %-ig, 30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aufgrund der hohen Luftempfindlichkeit der erhaltenen Rohprodukte wurden diese ohne weitere Reinigung umgesetzt.<sup>[156]</sup>

## Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Asymmetrische Transferhydrierung nach Noyori (Stufe 2) (64)

Modifizierte Darstellung nach Uematsu und Werner.<sup>[36, 155]</sup>

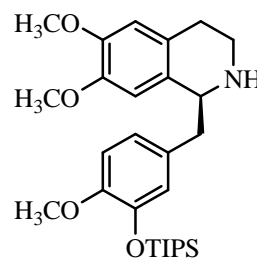
Zur Herstellung des Noyori-Katalysators wurden Triethylamin (47.8  $\mu\text{L}$ , 434  $\mu\text{mol}$ ), Dichlor-*p*-Cymol-Ruthenium(II)-Dimer (21.6 mg, 34.3  $\mu\text{mol}$ ) und (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin (25.2 mg, 68.8  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (1.7 mL) gelöst. Die Lösung wurde im schwachen Argon-Strom im Ultraschallbad entgast und anschließend eine Std. auf 80 °C erhitzt.



Zu der warmen Lösung wurde das 1-Benzyl-3,4-dihydroisochinolin **63** in im Ultraschallbad entgastem abs. DMF (10 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5/2, 2.21 mL) wurde hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 3.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (10 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene braune, ölige Rohprodukt wurde zur Entfernung der Ruthenium-Katalysators über Kieselgel filtriert (EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 4/1). Die weitere Reinigung erfolgte säulenchromatographisch.

### (*S*)-(-)-1-[4-Methoxy-3-(triisopropylsilanyloxy)benzyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (64a)

*Stufe 1:* Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus KHMDS (620 mg, 3.10 mmol) in abs. THF (6 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (339 mg, 1.55 mmol) in abs. THF (10 mL), **47a** (609 mg, 1.63 mmol) in abs. THF (8 mL). Es wurde 3 Std. bei -78 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ein hellgelbes Öl (641 mg) erhalten.



$R_f$  = 0.73 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 5/3/1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 1H, H-8), 6.83 (dd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.75 – 6.72 (m, 2H, H-2', H-5'), 6.64 (s, 1H, H-5), 3.94 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 – 3.65 (m, 2 x 3H, 2H,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{H}_2$ -3), 2.63 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{H}_2$ -4), 1.12 – 1.07 (m, 3H, CH), 1.05 – 0.98 (m, 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

*Stufe 2:* Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden Triethylamin (22.7  $\mu\text{L}$ , 206  $\mu\text{mol}$ ), Dichlor-*p*-Cymol-Ruthenium(II)-Dimer (10.0 mg, 16.4  $\mu\text{mol}$ ) und (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethyldiamin (12.0 mg, 33.3  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (0.8 mL) gelöst. Nach der vorgeschriebenen Reaktionszeit wurde Stufe 1 (526 mg, 1.09 mmol) in abs. DMF (5 mL) hinzugefügt, auf 0 °C abgekühlt und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5/2, 1.05 mL) zugegeben. Es wurde 3.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das hellbraune, ölige Rohprodukt (523 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 8/1/1).

**Ausbeute über 2 Stufen:** 477 mg (0.98 mmol, 90 %) leicht orangefarbenes Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.73 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

Bestimmung des enantiomeren Überschusses erfolgte durch Derivatisierung mit (*S*)-Methylbenzylisocyanat (*er* > 99.5:0.5) und anschließender analytischer HPLC: Eluent *n*-Hexan/EtOAc = 75/25, 1 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 285 nm, R<sub>t</sub> ((*R*)-Derivat): 9.4 min., R<sub>t</sub> ((*S*-Derivat): 12.5 min., ***ee* = 96 %**, ***er* = 97.8:2.2**.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -24.9 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3011, 2943, 2866, 1608, 1582, 1515, 1464, 1270, 1227, 1113, 1032, 883, 834 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.79 – 6.74 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'), 6.67 (s, 1H, H-5), 6.57 (s, 1H, H-8), 4.08 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 – 3.15 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.10 – 3.07 (dd, <sup>3</sup>*J* = 17.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 4.4 Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.90 – 2.84 (m, 2 x 1H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 2.71 – 2.67 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.80 (br. s, 1H, NH), 1.24 – 1.17 (m, 3H, CH), 1.07 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 149.7, 147.5, 147.2, 145.6 (C-6, C-7, C 3', C-4'), 131.3 (C-1'), 130.6 (C-8a), 127.6 (C-4a), 122.5 (C-2'), 121.5 (C-6'), 112.3 (C-5), 111.9 (C-5'), 109.5 (C-8), 56.9 (C-1), 56.1, 55.9, 55.7 (3 x OCH<sub>3</sub>), 41.6, 41.1 (Ar-CH<sub>2</sub>, C-3), 29.7 (C-4), 18.1 (3 x CH), 13.0 (6 x CH<sub>3</sub>) ppm.

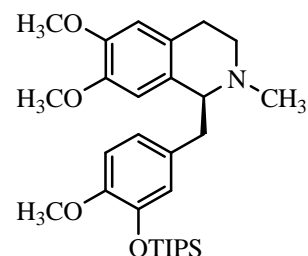
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 486.4 (86) [M + H]<sup>+</sup>, 971.7 (100) [2 M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup>: *m/z* = 486.3032, gefunden: 486.3032.

**(S)-(-)-1-[4-Methoxy-3-(triisopropylsilyloxy)benzyl]-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (65a)**

Modifizierte Darstellung nach *Gottlieb*.<sup>[157]</sup>

Zu einer Lösung aus **64a** (49.5 mg, 102  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (3.2 mL) wurde Formalin (37 %-ig, 210  $\mu\text{L}$ ) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und  $\text{NaBH}_4$  (116 mg, 3.07 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 60 min. bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingengt und mit NaOH (1 M, 10 mL) versetzt. Es folgte Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.



**Ausbeute:** 45.3 mg (90.6  $\mu\text{mol}$ , 89 %) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.33$  (Toluol/EtOH = 8/1).

$[\alpha]_D^{25} = -28.6$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3011, 2943, 2866, 1608, 1582, 1515, 1464, 1270, 1227, 1113, 1032, 883, 834 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.72 - 6.69$  (m, 2H, H-2', H-6'), 6.57 - 6.54 (m, 2H, H-5, H-5'), 6.14 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64 - 3.62 (m, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.17 - 3.04 (m, 2 x 1H, Ar- $\text{CH}_a$ , H-3<sub>a</sub>), 2.83 - 2.68, (m, 3H, Ar- $\text{CH}_b$ , H-4<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>), 2.64 - 2.55 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.51 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 1.27 - 1.16 (m, 3H, CH), 1.07 (d,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.1, 147.5, 146.5, 145.4$  (C-6, C-7, C-3', C-4'), 132.9 (C-1'), 130.8 (C-8a), 126.0 (C-4a), 122.8 (C-2'), 121.9 (C-6'), 112.0, 111.3, 111.0 (C-5, C-8, C-5'), 65.2 (C-1), 55.9, 55.8, 55.7 (3 x  $\text{OCH}_3$ ), 47.4 (C-3), 42.9 (N- $\text{CH}_3$ ), 40.6 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 26.0 (C-4), 18.1 (6 x  $\text{CH}_3$ ), 13.0 (3 x CH) ppm.

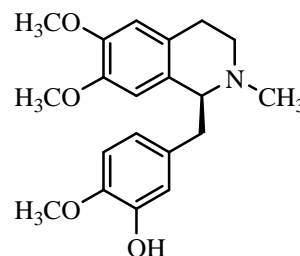
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 206.0 (100)  $[\text{M} - \text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}]^+$ , 293.0 (18)  $[\text{M} - \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$ , 500.0 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Si} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 500.3175$ , gefunden: 500.3172.

**(+)-Laudanidin (66)**

Modifizierte Darstellung nach *Cheng*.<sup>[158]</sup>

Eine Lösung aus **65a** (37.3 mg, 74.6  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (2 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt und TBAF (1 M in THF, 112  $\mu\text{L}$ ) wurde hinzugefügt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (5 mL) versetzt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) extrahiert und im Vakuum eingengt.



Zur Entfernung restlicher Silicium-Verbindungen wurde das

resultierende gelbliche Rohprodukt (53 mg) in HCl (1 M, 5 mL) gelöst und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 3 mL) extrahiert. Die etherischen Phasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf pH 9 eingestellt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 25.1 mg (73.1  $\mu\text{mol}$ , 98 %) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (Toluol/EtOH = 8/2).

**Fp:** 182 – 183 °C, Lit.<sup>[122]</sup>: 184 – 185 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +83.7 (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>[122]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +94.7 (c = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (KBr-Pressling):  $\tilde{\nu}$  = 3003, 2919, 2849, 1610, 1589, 1512, 1463, 1380, 1268, 1226, 1132, 1100, 1031, 863  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.78 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.73 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.54 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.06 (s, 1H, H-8), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.73 – 3.65 (m, 1H, H-1), 3.57 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.22 – 3.16 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 3.11 (dd, J = 14.0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H, Ar-CH<sub>a</sub>), 2.89 – 2.76 (m, 2H, H-3<sub>b</sub>, H-4<sub>a</sub>), 2.74 – 2.68 (dd, J = 14.0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.60 (dt, <sup>2</sup>J<sub>d</sub> = 16.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>t</sub> = 4.4 Hz, 1H, H-4<sub>b</sub>), 2.52 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147.6 (C-7), 146.6 (C-6), 145.6 (C-4'), 145.2 (C-3'), 133.4 (C-1'), 129.3 (C-4<sub>a</sub>), 125.2 (C-8<sub>a</sub>), 121.4 (C-6'), 116.0 (C-2'), 111.4 (C-5'), 111.3 (C-5), 110.6 (C-2'), 65.0 (C-1), 56.2, 55.9, 55.7 (3 x  $\text{OCH}_3$ ), 46.8 (C-3), 42.6 (N-CH<sub>3</sub>), 40.9 (Ar-CH<sub>2</sub>), 25.3 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 242.3 (83), 243.3 (55), 340.3 (34), 344.2 (100) [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

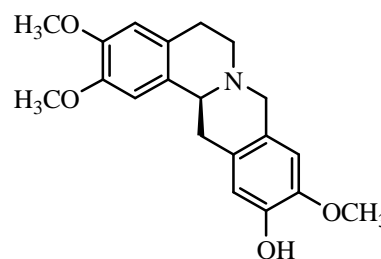
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[159, 160]</sup>

### (-)-Corytenchin (68)

#### (S)-(-)-11-Hydroxy-2,3,10-trimethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-isochino-[3,2-a]-isochinolin

Modifizierte Darstellung nach *Munchhof*.<sup>[161]</sup>

Eine Suspension aus **64a** (46.4 mg, 95.5  $\mu\text{mol}$ ), Ameisensäure (88%, 389  $\mu\text{L}$ ) und Formalin (37 %-ig, 264  $\mu\text{L}$ ) wurde 3.5 Std. auf 90 °C erhitzt. Die resultierende gelbe Reaktionslösung wurde mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung alkalisch gestellt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Der verbliebene gelbe Feststoff wurde mit Petrolether gewaschen, um verbliebene Reste von TIPS zu entfernen.



**Ausbeute:** 28.3 mg (83.0  $\mu\text{mol}$ , 87 %) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (Toluol/EtOH = 10.1).

**Fp:** 243 – 244 °C, Lit.<sup>[162]</sup>: 245 – 246 °C.

**$[\alpha]_D^{25}$**  = -251.1 (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ), Lit.<sup>[162]</sup>:  **$[\alpha]_D^{25}$**  = -268 (c = 0.89,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (KBr-Preßling):  $\tilde{\nu}$  = 3427, 2943, 2866, 1607, 1513, 1463, 1281, 1229, 1138, 1017, 883  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.73 (s, 1H, H-1), 6.71 (s, 1H, H-12), 6.61 (s, 1H, H-4), 6.55 (s, 1H, H-9), 3.95 (d,  $J$  = 14,4 Hz, 1H, H-8<sub>a</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (d,  $J$  = 14,4 Hz, 1H, H-8<sub>b</sub>), 3.64 – 3.60 (m, 1H, H-13<sub>a</sub>), 3.23 – 3.12 (m, 3H, H-5<sub>a</sub>, H-6<sub>a</sub>, H-13<sub>a</sub>), 2.85 – 2.78 (m, 1H, H-13<sub>b</sub>), 2.71 – 2.61 (m, 2H, H-5<sub>b</sub>, H-6<sub>b</sub>) ppm.

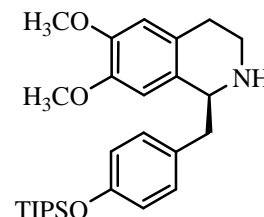
**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147.8 (C-2), 147.7 (C-3), 145.3 (C-11), 144.4 (C-10), 129.7 (C-4<sub>a</sub>), 127.0 (C-8<sub>a</sub>), 126.7 (C-13<sub>b</sub>), 125.5 (C-12<sub>a</sub>), 114.4 (C-12), 111.6 (C-4), 108.8 (C-1), 108.5 (C-9), 59.7 (C-13<sub>a</sub>), 58.4 (C-8), 56.3, 56.2, 56.0 (3 x OCH<sub>3</sub>), 51.4 (C 6), 36.2 (C-13), 29.0 (C-5) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 338.2 (100%), 340.2 (88)  $[M]^+$ , 677.4 (29).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[66]</sup>

**(S)-(-)-1-[4-(Triisopropylsilyloxy)benzyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (64b)**

*Stufe 1:* Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus KHMDS (644 mg, 3.23 mmol) in abs. THF (8 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (352 mg, 1.62 mmol) in abs. THF (10 mL), **47b** (610 mg, 1.78 mmol) in abs. THF (10 mL). Es wurde 4 Std. bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ein gelbes Öl (1.01 g) erhalten.



$R_f = 0.64$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.13$  (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.93 (s, 1H, H-8), 6.78 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, H-3', H-5'), 6.65 (s, 1H, H-5), 3.98 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-3), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.66 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.28 – 1.16 (m, 3H, CH), 1.06 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

*Stufe 2:* Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden Triethylamin (33.7  $\mu\text{L}$ , 306  $\mu\text{mol}$ ), Dichlor-*p*-Cymol-Ruthenium(II)-Dimer (14.8 mg, 24.2  $\mu\text{mol}$ ) und (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin (17.7 mg, 49.1  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (1.2 mL) gelöst. Nach der vorgeschriebenen Reaktionszeit wurde Stufe 1 (1.61 mmol) in abs. DMF (7.2 mL) hinzugefügt, auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5/2, 1.56 mL) zugegeben. Es wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das braune, ölige Rohprodukt (1.00 g) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 8/1/0.5).

**Ausbeute über 2 Stufen:** 430.6 mg (0.94 mmol, 58 %) eines hellbraunen Öls.

$R_f = 0.65$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

Bestimmung des enantiomeren Überschusses erfolgte durch Derivatisierung mit (*S*)-Methylbenzylisocyanat (*er* > 99.5:0.5) und anschließender analytischer HPLC: Eluent *n*-Hexan/2-Propanol = 100/0  $\rightarrow$  95/5 (20 Min.),  $\lambda = 242\text{ nm}$ , 1 mL min<sup>-1</sup>,  $R_t$  ((*R*)-Derivat): 17.6 min.,  $R_t$  ((*S*)-Derivat): 18.3 min., *ee* = 95 %, *er* = 97.4:2.6.

$[\alpha]_D^{25} = -6.3$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).



**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2944, 2866, 1608, 1508, 1464, 1260, 1226, 1114, 1012, 883, 854 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.08$  (d,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H, H-2', H-6'), 6.83 (d,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H, H-3', H-6'), 6.82 (s, 1H, H-8), 6.58 (s, 1H, H-5), 4.12 (dd,  $^3J = 12 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 4 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23 – 3.17 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.13 (dd,  $J = 12 \text{ Hz}$ ,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H, Ar- $\text{CH}_b$ ), 2.91 – 2.85 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_a$ , H-3<sub>a</sub>), 2.75 – 2.71 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 2.08 (br s, 1H, NH), 1.29 – 1.20 (m, 3H, CH), 1.10 (d,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 155.1$  (C-4'), 147.8 (C-6), 147.3 (C-7), 131.5 (C-1'), 130.6 (C-2', C-6'), 129.6 (C-4<sub>a</sub>), 127.6 (C-8<sub>a</sub>), 120.3 (C-2', C-5'), 112.1 (C-5), 109.9 (C-8), 57.2 (C-1), 56.3, 56.2 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 42.2 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 41.0 (C-3), 29.7 (C-4), 18.3 (6 x  $\text{CH}_3$ ), 13.0 (3 x CH) ppm.

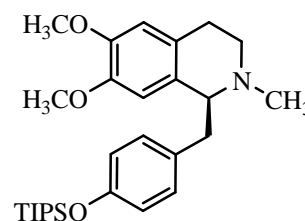
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 456.29 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 456.2928$ , gefunden: 456.2928.

**(S)-(+)-1-[4-(Triisopropylsilanyloxy)benzyl]-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (65b)**

Modifizierte Darstellung nach *Gottlieb*.<sup>[157]</sup>

Zu einer Lösung aus **64b** (200 mg, 430  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (13.7 mL) wurde Formalin (37 %-ig, 903  $\mu\text{L}$ ) zugegeben und 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und  $\text{NaBH}_4$  (498 mg, 13.2 mmol) wurde portionsweise zugefügt. Nach Entfernen des Eisbades wurde 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Der resultierende farblose Feststoff wurde mit NaOH (1 M, 10 mL) versetzt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.



**Ausbeute:** 206 mg (quant.) eines farblosen Öls.

**$R_f$**  = 0.58 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2 = 6/3/1$ ).

**$[\alpha]_D^{25}$**  = +46.3 (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2945, 2941, 2868, 1611, 1509, 1465, 1262, 1229, 1104, 1016, 915, 883$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.93$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.83 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.04 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3(6)$ ), 3.66 (dd,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 4.8$  Hz, 1H, H-1), 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3(7)$ ), 3.19 – 3.11 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_b$ , H-3<sub>b</sub>), 2.84 – 2.71 (m, 3H, Ar- $\text{CH}_a$ , H-3<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>), 2.60 (dt,  $^2J_d = 16$  Hz,  $^3J_t = 4.8$  Hz, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.53 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 1.28 – 1.19 (m, 3H, CH), 1.09 (m, 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.5$  (C-4'), 147.3 (C-6), 146.4 (C-7), 132.4 (C-1'), 130.8 (C-2', C-6'), 129.6 (C-4<sub>a</sub>), 126.0 (C-8<sub>a</sub>), 119.6 (C-3', C-5'), 111.3 (C-8), 111.2 (C-5), 65.2 (C-1), 55.9, 55.6 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 47.2 (C-3), 42.9 (N- $\text{CH}_3$ ), 40.8 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 25.9 (C-4), 18.1 (6 x  $\text{CH}_3$ ), 12.8 (3 x CH) ppm.

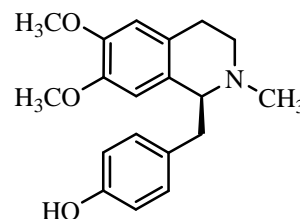
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 470.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si} + \text{H}]^+$ :  $m/z = 470.3090$ , gefunden: 470.3094.

### (+)-Armepavin (67)

Modifizierte Darstellung nach Götze.<sup>[163]</sup>

Zu einer Lösung aus **65b** (203 mg, 432  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (11 mL) wurde KF (50.2 mg, 863  $\mu\text{mol}$ ) in Wasser (1.1 mL) dazu getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit HCl (1 M, 10 mL) versetzt. Dann wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das leicht gelbliche, ölige Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2 = 8/6/1$ ).



**Ausbeute:** 108 mg (345  $\mu\text{mol}$ , 80 %) eines farblosen Feststoffes.

**$R_f$**  = 0.33 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2 = 6/4/1$ ).

**Fp:** 142.5 – 143  $^\circ\text{C}$ , Lit.<sup>[164]</sup>: 142 – 144  $^\circ\text{C}$ .

**$[\alpha]_D^{25}$**  = +94.2 (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ), Lit.<sup>[165]</sup>  **$[\alpha]_D^{22}$**  = +96 (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2937, 2854, 1613, 1513, 1454, 1253, 1227, 1135, 1117, 1015, 861, 830$   $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.93$  (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.67 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.02 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3(7)$ ), 3.71 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^4J = 5.3$  Hz, 1H, H-1), 3.57 (s, 3H,  $\text{OCH}_3(6)$ ), 3.26 – 3.20 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.13 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{CH}}_b$ ), 2.90 – 2.79 (m, 2H, H-3<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>), 2.75 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{CH}}_a$ ), 2.64 – 2.62 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.53 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR DEPTQ}$ , HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.8$  (C-4'), 147.5 (C-7), 146.5 (C-6), 131.0 (C-1'), 130.9 (C-2', C-6'), 128.7 (C-4<sub>a</sub>), 125.4 (C-8<sub>a</sub>), 115.5 (C-3', C-5'), 111.3 (C-5, C-8), 65.1 (C-1), 55.9, 55.6 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 46.3 (C-3), 42.2 (N- $\text{CH}_3$ ), 40.6 (Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 24.8 (C-4) ppm.

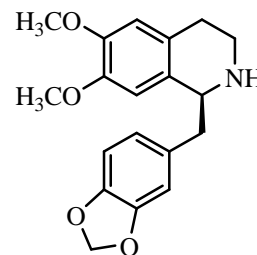
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 314.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**HRMS-ESI:** berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$ :  $m/z = 314.1756$ , gefunden: 314.1767.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[166]</sup>

**(S)-(-)-6,7-Dimethoxy-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (64c)**

*Stufe 1:* Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus KHMDS (729 mg, 3.66 mmol) in abs. THF (8 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (400 mg, 1.83 mmol) in abs. THF (10 mL), **47c** (414 mg, 1.93 mmol) in abs. THF (8 mL). Es wurde 3.5 Std. bei  $-78$  °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ein leicht gelbes Öl (682 mg) erhalten.



$R_f = 0.48$  (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2 = 6/4/1$ ).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.06$  (s, 1H, H-8), 6.81 – 6.69 (m, 4H, H-5, H-2', H-5', H-6'), 5.91 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.00 (s, 2H, Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.91, 3.90 (s, 2 x 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 – 3.78 (m, 3H, 2H,  $\text{OCH}_3$ , H<sub>2</sub>-3), 2.76 (t,  $^3J = 7.8$  Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

*Stufe 2:* Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden Triethylamin (38.2  $\mu\text{L}$ , 279  $\mu\text{mol}$ ), Dichlor-*p*-Cymol-Ruthenium(II)-Dimer (19.4 mg, 31.7  $\mu\text{mol}$ ) und (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin (23.3 mg, 62.3  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (1.3 mL) gelöst. Nach der vorgeschriebenen Reaktionszeit wurde Stufe 1 (632 mg, 1.70 mmol) in abs. DMF (5.9 mL) hinzugefügt, auf 0 °C abgekühlt und Ameisensäure/Triethylamin-

Azeotrop (5/2, 2.05 mL) zugegeben. Es wurde 3.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das hellbraune, ölige Rohprodukt (612 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 8/1/0.5).

**Ausbeute über 2 Stufen:** 304 mg (0.93 μmol, 55 %) eines bräunliches Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.5 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/4/1).

Bestimmung des enantiomeren Überschusses erfolgte durch Derivatisierung mit (*S*)-Methylbenzylisocyanat (*er* > 99.5:0.5) und anschließender analytischer HPLC: Eluent n-Hexan/2-Propanol = 100/0 → 95/5 (15 min.), 1 mL min<sup>-1</sup>, λ = 242 nm, R<sub>t</sub> ((*R*)-Derivat): 23.8 min., R<sub>t</sub> ((*S*)-Derivat): 25.2 min., *ee* = **95 %**, *er* = **97.4:2.6**.

**Fp:** 88 – 90 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -12.1 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3000, 2939, 2838, 1609, 1503, 1488, 1441, 1247, 1223, 1112, 1038, 929, 860, 811 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.77 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, H-5'), 6.75 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.70 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H-6'), 6.63 (s, 1H, H-8), 6.59 (s, 1H, H-5), 5.94 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.10 (dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 4.2 Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 – 3.17 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.12 (dd, J = 13.8 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.96 – 2.90 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.84 (dd, J = 13.8 Hz, J = 9.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>a</sub>), 2.78 – 2.69 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 2.04 (br s, 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.9 (C-3'), 147.7 (C-6), 147.3 (C-7), 146.3 (C-4'), 132.9 (C-1'), 130.5 (C-4<sub>a</sub>), 127.5 (C-8<sub>a</sub>), 122.5 (C-6'), 112.1 (C-5), 109.7 (C-8), 109.7 (C-2'), 108.5 (C-5'), 101.0 (OCH<sub>2</sub>O), 57.1 (C-1), 56.2, 56.0 (2 x OCH<sub>3</sub>), 42.5 (Ar-CH<sub>2</sub>), 40.8 (C-3), 29.6 (C-4) ppm.

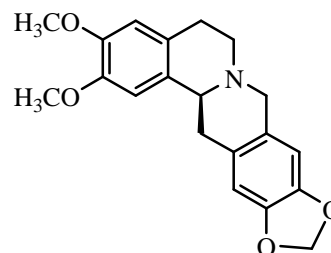
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 192.1 (27) [M - C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 328.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> *m/z* = 328.1543, gefunden: 328.1541.

**(-)-Tetrahydropseudoepiberberin (69)****(S)-(-)-2,3-Dimethoxy-10,11-methylenedioxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-isochino-[3,2a]-isochinolin**

Modifizierte Darstellung nach *Whaley*.<sup>[167]</sup>

Eine Suspension von **64c** (20.0 mg, 61.1  $\mu\text{mol}$ ), TFA (96.6  $\mu\text{L}$ ) und Formalin (37 %-ig, 169  $\mu\text{L}$ ) wurde 2.5 Std. auf 80 °C erhitzt. Die resultierende gelbe Reaktionsmischung wurde nach dem Abkühlen mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung alkalisch gestellt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.



**Ausbeute:** 18.6 mg (54.8  $\mu\text{mol}$ , 90 %) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**Fp:** 148 – 149 °C, Lit.<sup>[168]</sup>: 154 – 156 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = –124.9 (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3000, 2905, 2830, 2790, 1685, 1610, 1508, 1485, 1257, 1232, 1135, 1037, 935, 857  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.72 (s, 1H, H-1), 6.63 (s, 1H, H-12), 6.61 (s, 1H, H-4), 6.55 (s, 1H, H-9), 5.90 (OCH<sub>2</sub>O), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H, H-8<sub>b</sub>), 3.64 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H, H-8<sub>a</sub>), 3.56 (dd,  $J$  = 11.0 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, H-13<sub>a</sub>), 3.21 (dd,  $J$  = 15.7 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, H-6<sub>b</sub>), 3.16 – 3.10 (m, 2H, H-13<sub>b</sub>, H-5<sub>b</sub>), 2.80 (dd,  $J$  = 15.7 Hz,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, H-6<sub>a</sub>), 2.69 – 2.56 (m, 2H, H-13<sub>a</sub>, H-5<sub>a</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147.8, 147.7 (C-2, C-3), 146.4, 146.1 (C-11, C-10), 129.9 (C-4<sub>a</sub>), 127.6, 127.6 (C-12<sub>a</sub>, C-8<sub>a</sub>), 127.0 (C-13<sub>b</sub>), 111.7 (C-4), 108.8, 108.8 (C-12, C-1), 106.3 (C-9), 100.9 (OCH<sub>2</sub>O), 59.8 (C-13<sub>a</sub>), 58.9 (C-8), 56.4, 56.1 (2 x OCH<sub>3</sub>), 51.6 (C 6), 37.12 (C-13), 29.3 (C-5) ppm.

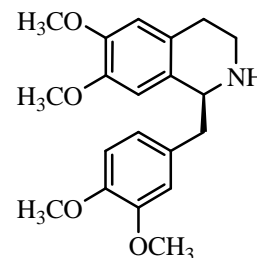
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 192.1 (17)  $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2]^+$ , 340.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$   $m/z$  = 340.1543, gefunden: 340.1549.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[168]</sup>

### (-)-Norlaudanisin (64d)

*Stufe 1:* Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus KHMDS (914 mg, 4.59 mmol) in abs. THF (15 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (500 mg, 2.29 mmol) in abs. THF (15 mL), **47d** (556 mg, 2.41 mmol) in abs. THF (10 mL). Es wurde 3.5 Std. bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ein hellgelbes Öl (861 mg) erhalten.



$R_f = 0.39$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 4/1/1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.09$  (s, 1H, H-8), 6.94 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.85 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-6'), 6.76 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.68 (s, 1H, H-5), 4.16 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 – 3.74 (m, 3H, 2H, OCH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>-3), 2.75 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

*Stufe 2:* Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden Triethylamin (47.2  $\mu\text{L}$ , 346  $\mu\text{mol}$ ), Dichlor-*p*-Cymol-Ruthenium(II)-Dimer (21.0 mg, 34.4  $\mu\text{mol}$ ) und (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethyldiamin (25.2 mg, 68.7  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (1.8 mL) gelöst. Nach der vorgeschriebenen Reaktionszeit wurde Stufe 1 (861 mg, 2.29 mmol) in abs. DMF (6.3 mL) hinzugefügt, auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5/2, 1.2 mL) zugegeben. Es wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das braune, ölige Rohprodukt (842 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/1.5/1).

**Ausbeute über 2 Stufen:** 507 mg (1.48 mmol, 65 %) eines gelblichen Öls.

$R_f = 0.39$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 4/1/1).

Bestimmung des enantiomeren Überschusses erfolgte durch Derivatisierung mit (*S*)-Methylbenzylisocyanat (*er* > 99.5:0.5) und anschließender <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie: *ee* = 92 %, *er* = 95.7:4.3.

$[\alpha]_D^{21} = -20.1$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>), Lit.<sup>[155]</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = -21.9$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.81 - 6.75$  (m, 3H, H-2', H-5', H-6'), 6.66, 6.59 (s, 2 x 1H, H-5, H-8), 4.13 (dd, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>4</sup>J = 4.3 Hz, 1H, H-1), 3.87, 3.85, 3.84, 3.83 (4 s, 4 x

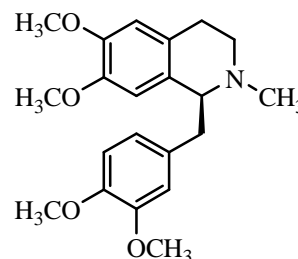
3H, OCH<sub>3</sub>), 3.25 – 3.12 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.96 – 2.67 (m, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>-4), 1.85 (br s, 1H, NH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[155]</sup>

### (+)-Laudanosin (65c)

Modifizierte Darstellung nach *Gottlieb*.<sup>[157]</sup>

Zu einer Lösung von **64d** (70 mg, 204 μmol) in MeOH (6.4 mL) wurde Formalin (37 %-ig, 420 μL) zugegeben und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und NaBH<sub>4</sub> (232 mg, 613 μmol) wurde in kleinen Portionen eingetragen. Nach Entfernen des Eisbades wurde weitere 40 min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbleibende farblose Feststoff wurde mit NaOH (1 M, 15 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.



**Ausbeute:** 69.2 mg (194 μmol, 95 %) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (Toluol/EtOH = 10/2).

**Fp:** 103 – 105 °C, Lit.<sup>[105]</sup>: 89 – 90 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +86.9 (c = 0.41, EtOH), Lit.<sup>[169]</sup>: **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +96.6 (c = 0.41, EtOH), Lit.<sup>[68]</sup>: **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +93.6 (c = 0.6, EtOH).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3000, 2935, 2905, 2834, 1611, 1590, 1514, 1465, 1262, 1228, 1140, 1102, 1028, 863 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.76 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.63 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.60 (d, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 6.55 (s, 1H, H-5), 6.05 (s, 1H, H-8), 3.84, 3.83 (s, 2 x 3H, OCH<sub>3</sub>(4'), OCH<sub>3</sub>(6)), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>(3)), 3.69 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H-1), 3.57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>(7)), 3.20–3.12 (m, 2H, Ar-CH<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>), 2.86 – 2.73 (m, 3H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>), 2.61 – 2.54 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.54 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.6 (C-4'), 147.4, 147.3 (C-3), (C-6), 146.4 (C-7), 132.6 (C-1'), 129.3 (C-4<sub>a</sub>), 126.1 (C-8<sub>a</sub>), 122.0 (C-6'), 113.1 (C-2'), 111.3 (C-5), 111.2 (C-8), 111.1 (C-5'), 65.0 (C-1), 56.0, 55.9, 55.8 (3 x  $\text{OCH}_3$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3(7)$ ), 47.1 (C-3), 42.8 (N- $\text{CH}_3$ ), 41.0 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 25.6 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 358.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

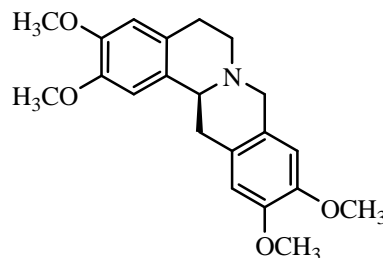
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[160]</sup>

### (-)-Xylopinin (70)

#### (S)-(-)-2,3,10,11-Tetramethoxy-5,8,13,13a-tetrahydro-6H-isochino-[3,2-a]-isochinolin

Modifizierte Darstellung nach *Munchhof*.<sup>[161]</sup>

Eine Suspension aus **64d** (65.6 mg, 191  $\mu\text{mol}$ ), Ameisensäure (778  $\mu\text{L}$ ) und Formalin (37 %-ig, 528  $\mu\text{L}$ ) wurde 2 Std. auf 90 °C erhitzt. Die resultierende gelbe Reaktionsmischung wurde nach dem Abkühlen mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung alkalisch gestellt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Das so entstandene, hellbraune Öl wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  überschichtet, um eine Kristallisation des Produktes zu bewirken.



**Ausbeute:** 67.9 mg (quant.) eines gelben Feststoffes.

**$R_f$**  = 0.71 (Toluol/EtOH = 10/2).

**Fp:** 144 – 145 °C, Lit.<sup>[170]</sup>: 151 – 153 °C.

**$[\alpha]_D^{25}$**  = -239.2 (c = 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ), Lit.<sup>[167]</sup>:  **$[\alpha]_D^{23}$**  = -266.3 (c = 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2993, 2933, 2834, 1517, 1464, 1260, 1206, 1144, 1102, 1024, 836  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.74 (s, 1H, H-1), 6.6 (s, 1H, H-12), 6.62 (s, 1H, H-4), 6.57 (s, 1H, H-9), 3.94 (d,  $J$  = 14,5 Hz, 1H, H-8<sub>a</sub>), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68 (d,  $J$  = 14,5 Hz, 1H, H-8<sub>b</sub>), 3.59 (dd,  $J$  = 11.4 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-13<sub>a</sub>), 3.24 (dd,  $J$  = 16.0 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-13<sub>a</sub>),



3.17 – 3.10 (m, 2H, H-5<sub>a</sub>, H-6<sub>a</sub>), 2.83 (dd,  $J = 11.4$  Hz,  $J = 16.0$ , 1H, H-13<sub>b</sub>), 2.69 – 2.58 (m, 2H, H-5<sub>b</sub>, H-6<sub>b</sub>) ppm.

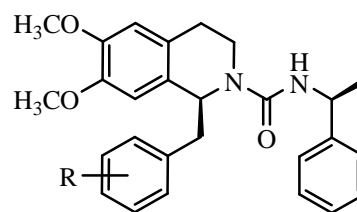
<sup>13</sup>C NMR, DEPTQ, HMBC, HSQC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.7, 147.6, 147.5, 147.5$  (C-2, C-3, C-10, C-11), 129.9 (C-4<sub>a</sub>), 126.8 (C-13<sub>b</sub>), 126.4 (C-8<sub>a</sub>), 126.4 (C-12<sub>a</sub>), 111.4 (C-4, C-12), 109.1 (C-9), 108.5 (C-1), 59.7 (C-13<sub>a</sub>), 58.4 (C-8), 56.1, 56.1, 56.0, 55.9 (4 x OCH<sub>3</sub>), 51.5 (C 6), 36.2 (C-13), 29.2 (C-5) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 356.1 (100%) [M + H]<sup>+</sup>.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[161]</sup>

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Harnstoffderivate<sup>[62]</sup> zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse (71a,b)

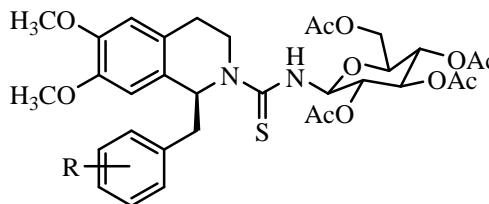
Eine Lösung aus 1-Benzyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (44.68  $\mu$ mol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL) wurde mit (-)-(S)-( $\alpha$ )-Methylbenzylisocyanat ( $S:R > 99.5:0.5$ , 12.55  $\mu$ L, 89.22  $\mu$ mol) versetzt. Die Reaktion wurde



dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Nach einer Reaktionszeit von ca. 30 min. bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf HCl (1 M, 5 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der GITC-Derivate<sup>[62]</sup> zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse

Eine Lösung aus einem 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (41.18  $\mu$ mol) abs. CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL) wurde mit GITC (16 mg, 41.18  $\mu$ mol) in abs. CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL) versetzt. Anschließend wurde eine Std. bei



Raumtemperatur gerührt. Dann wurden der Reaktionsmischung gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3 mL) zugefügt und mit EtOAc (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt.

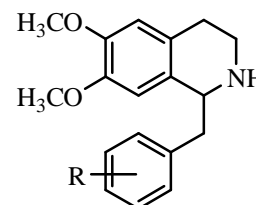
## 5.3 Bisbenzylisochinolinalkaloide durch *Ullmann*-Kupplung

### 5.3.1 Darstellung der Kupplungspartner (*racemisch*)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (79)

Modifizierte Darstellung nach *Werner* und *Sladkov*<sup>[155, 171]</sup>

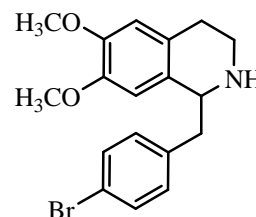
Die Durchführung der Reaktion ist analog der Arbeitsvorschrift *Stufe 1* in Kapitel 5.2.2. Eine Lösung aus 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril<sup>[34]</sup> **50a** (1 mmol) in abs. THF (3 mL) wurde vorgelegt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde KHMDS (2 Äq.) in abs. THF (5 mL) langsam dazu getropft. Die Reaktionsmischung wurde 5 min. gerührt. Dann wurde das Benzylbromid (1.05–1.1 Äq.) in abs. THF (4 mL) hinzugefügt. Je nach Umsatz (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wurde anschließend 3–4 Std. bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann wurde das Aceton-/Trockeneisbad entfernt und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde NaOH (1 M, 15 mL) zugefügt und mit EtOAc (4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Imin wurde aufgrund der hohen Luftempfindlichkeit ohne weitere Reinigung umgesetzt.<sup>[156]</sup>



Dafür wurde das 1-Benzyl-3,4-dihydroisochinolin in einer Mischung aus MeOH (1 mL) und THF (5 mL) gelöst und portionsweise mit  $\text{NaBH}_4$  (2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit NaOH (1 M, 10 mL) versetzt und mit EtOAc (5 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Dieses Rohmaterial wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

#### 1-(4-Brombenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (79a)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus KHMDS (910 mg, 4.56 mmol) in abs. THF (10 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (500 mg, 2.29 mmol) in abs. THF (10 mL), 4-Brombenzylbromid (600 mg, 2.40 mmol) in abs. THF (10 mL), MeOH (10 mL), THF (10 mL),  $\text{NaBH}_4$  (217 mg, 5.73 mmol). Die Reaktion ergab ein



gelbes Öl (981 mg), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 7/1/0.5) gereinigt wurde.

**Ausbeute:** 551 mg (1.52 mmol, 66 %) eines hellgelben Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.61 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2999, 2933, 2830, 1609, 1510, 1487, 1463, 1325, 1259, 1222, 1111, 1011, 846, 778 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.44 (d, <sup>3</sup>J = 8 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.12 (d, <sup>3</sup>J = 8 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.58 (s, 1H, H-5), 6.51 (s, 1H, H-8), 4.19 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 5 Hz, 1H, H-1), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 – 3.12 (m, 2H, Ar-CH<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>), 3.00 – 2.94 (m, 2H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 2.77 – 2.73 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, DEPT, HMBC, HSQC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.2 (C-7), 147.5 (C-6), 138.1 (C-1'), 132.0 (C-2', C-6'), 131.6 (C-3', C-5'), 129.6 (C-4<sub>a</sub>), 127.3 (C-8<sub>a</sub>), 120.8 (C-4'), 112.3 (C-5), 109.9 (C-8), 56.9 56.3, 56.2 (C-1, 2 x OCH<sub>3</sub>), 42.4 (Ar-CH<sub>2</sub>), 40.8 (C-3), 29.3 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 362.07 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 362.0750, gefunden: 362.0747.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[172]</sup>

### 1-(4-Brombenzyl)-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (84a)

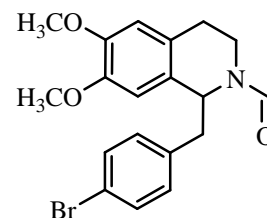
Modifizierte Darstellung nach Elliott.<sup>[153]</sup>

Es wurden **79a** (96 mg, 0.27 mmol) in Ethylformiat (10 mL) gelöst und unter Rühren 2 Std. auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

**Ausbeute:** 105 mg (quant.) eines weißen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**Fp:** 162 – 165 °C.



**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3060, 2931, 2899, 2836, 1665, 1518, 1432, 1254, 1233, 1114, 1011, 862, 834 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 als A und B vor):  $\delta = 8.12$  (s, 1H,  $\text{CHO}^{\text{B}}$ ), 7.68 (s, 1H,  $\text{CHO}^{\text{A}}$ ), 7.45 (d,  $^3J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H-2}'^{\text{A}}$ ,  $\text{H-6}'^{\text{A}}$ ), 7.37 (d,  $^3J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H-2}'^{\text{B}}$ ,  $\text{H-6}'^{\text{B}}$ ), 7.01 (d,  $^3J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H-3}'^{\text{A}}$ ,  $\text{H-5}'^{\text{A}}$ ), 6.97 (d,  $^3J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H-3}'^{\text{B}}$ ,  $\text{H-5}'^{\text{B}}$ ), 6.62 (s, 1H,  $\text{H-5}^{\text{A}}$ ), 6.55 (s, 1H,  $\text{H-5}^{\text{B}}$ ), 6.53 (s, 1H,  $\text{H-8}^{\text{A}}$ ), 6.29 (s, 1H,  $\text{H-8}^{\text{B}}$ ), 5.51 (t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H-1}^{\text{B}}$ ), 4.58 – 4.54 (m, 1H,  $\text{H-1}^{\text{A}}$ ), 4.49 – 4.46 (dd,  $J = 13.1 \text{ Hz}$ ,  $J = 4.1 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H-3}^{\text{A}}_{\text{b}}$ ), 3.87, 3.85, 3.84, 3.70 (4 s, 12H, 4 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.59–3.55 (ddd,  $J = 13.2 \text{ Hz}$ ,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H-3}^{\text{B}}_{\text{b}}$ ), 3.33 – 3.27 (m, 1H,  $\text{H-3}^{\text{B}}_{\text{a}}$ ), 3.16 – 3.13 (m, 1H,  $\text{H-3}^{\text{A}}_{\text{a}}$ ), 3.11 – 3.07 (m, 2H,  $\text{Ar-CH}_2^{\text{B}}$ ), 3.05 – 2.99 (m, 2H,  $\text{Ar-CH}_2^{\text{A}}$ ), 2.93 – 2.86 (m, 1H,  $\text{H-4}^{\text{A}}_{\text{b}}$ ), 2.84 – 2.78 (m, 1H,  $\text{H-4}^{\text{B}}_{\text{b}}$ ), 2.73 – 2.78 (m, 1H,  $\text{H-4}^{\text{A}}_{\text{a}}$ ), 2.65 – 2.61 (m, 1H,  $\text{H-4}^{\text{B}}_{\text{a}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 als A und B vor):  $\delta = 161.7$  ( $\text{CHO}^{\text{A}}$ ), 161.6 ( $\text{CHO}^{\text{B}}$ ), 148.8 ( $\text{C-7}^{\text{B}}$ ), 148.4 ( $\text{C-7}^{\text{A}}$ ), 148.0 ( $\text{C-6}^{\text{A}}$ ), 147.8 ( $\text{C-6}^{\text{B}}$ ), 136.8 ( $\text{C-1}'^{\text{A}}$ ), 136.6 ( $\text{C-1}'^{\text{B}}$ ), 132.3 ( $\text{C-2}'^{\text{A}}$ ,  $\text{C-6}'^{\text{A}}$ ), 131.9 ( $\text{C-3}'^{\text{B}}$ ,  $\text{C-5}'^{\text{B}}$ ), 131.7 ( $\text{C-2}'^{\text{B}}$ ,  $\text{C-6}'^{\text{B}}$ ), 131.3 ( $\text{C-3}'^{\text{A}}$ ,  $\text{C-5}'^{\text{A}}$ ), 127.3 ( $\text{C-4}^{\text{A}}_{\text{a}}$ ), 127.0 ( $\text{C-4}^{\text{B}}_{\text{a}}$ ), 126.5 ( $\text{C-8}^{\text{A}}_{\text{a}}$ ), 125.7 ( $\text{C-8}^{\text{B}}_{\text{a}}$ ), 121.5 ( $\text{C-4}^{\text{B}}_{\text{b}}$ ), 121.0 ( $\text{C-4}^{\text{A}}_{\text{b}}$ ), 112.0 ( $\text{C-5}^{\text{A}}$ ), 111.6 ( $\text{C-5}^{\text{B}}$ ), 110.5 ( $\text{C-8}^{\text{B}}$ ), 110.1 ( $\text{C-8}^{\text{A}}$ ), 59.1 ( $\text{C-1}^{\text{A}}$ ), 56.4, 56.3, 56.3, 56.1 (4 x  $\text{OCH}_3$ ), 52.3 ( $\text{C-1}^{\text{B}}$ ), 43.2 ( $\text{Ar-CH}_2^{\text{A}}$ ), 41.7 ( $\text{Ar-CH}_2^{\text{B}}$ ), 41.2 ( $\text{C-3}^{\text{B}}$ ), 34.6 ( $\text{C-3}^{\text{A}}$ ), 29.4 ( $\text{C-4}^{\text{B}}$ ), 28.0 ( $\text{C-4}^{\text{A}}$ ) ppm.

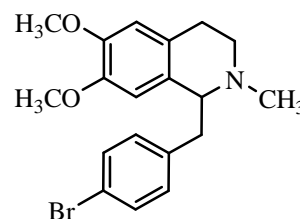
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 390.07 (100) [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , 412.05 (40) [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für [ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 + \text{H}$ ] $^+$ :  $m/z = 390.0699$ , gefunden: 390.0699; berechnet für [ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 + \text{Na}$ ] $^+$ :  $m/z = 412.0519$ , gefunden: 412.0516.

### 1-(4-Brombenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (89a)

Modifizierte Darstellung nach *Gottlieb*.<sup>[157]</sup>

Zu einer Lösung aus **79a** (100 mg, 276  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (5 mL) wurde Formalin (37 %-ig, 452  $\mu\text{L}$ ) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und  $\text{NaBH}_4$  (292 mg, 7.73 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Das Kältebad wurde



entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 60 min. bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingengt und mit NaOH (1 M, 10 mL) versetzt. Es folgte Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 mL), Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.

**Ausbeute:** 104 mg (quant.) eines leicht gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**Fp:** 49 – 53 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2999, 2931, 2836, 2793, 1610, 1514, 1468, 1464, 1255, 1227, 1138, 1103, 1011, 862, 801 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.35 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.98 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.55 (s, 1H, H-5), 6.03 (s, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>(7)), 3.69 (t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1H, H-1), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>(6)), 3.19 – 3.10 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.85 – 2.73 (m, 3H, Ar-CH<sub>2</sub>, H-4<sub>b</sub>), 2.58 – 2.53 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.52 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm.

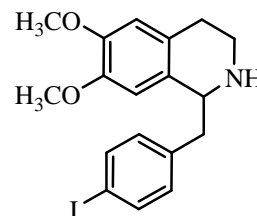
**<sup>13</sup>C NMR, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.5 (C-7), 146.6 (C-6), 139.0 (C-1'), 131.7 (C-2', C-6'), 131.2 (C-3', C-5'), 128.7 (C-4<sub>a</sub>), 126.2 (C-8<sub>a</sub>), 120.0 (C-4'), 111.3 (C-5), 110.9 (C-8), 64.8 (C-1), 55.9, 55.7 (2 x OCH<sub>3</sub>), 46.0 (C-3), 42.8 (N-CH<sub>3</sub>), 40.7 (Ar-CH<sub>2</sub>), 25.5 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 376.09 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 376.0912, gefunden: 376.0911.

### 1-(4-Iodbenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (79b)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus KHMDS (670 mg, 3.35 mmol) in abs. THF (10 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (360 mg, 1.64 mmol) in abs. THF (10 mL), 4-Iodbenzylbromid (510 mg, 1.72 mmol) in abs. THF (5 mL), MeOH (10 mL), THF (10 mL), NaBH<sub>4</sub> (160 mg, 4.17 mmol). Die Reaktion ergab ein gelbes Öl (1041 mg), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 7/1/0.5) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 568 mg (1.39 mmol, 85 %) eines leicht orangefarbenen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**Fp:** 63 – 65 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2999, 2932, 2831, 1609, 1510, 1483, 1463, 1354, 1257, 1220, 1111, 1006, 909, 856, 726 \text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.64$  (d,  $^3J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-3', H-5'),  $7.01$  (d,  $^3J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-2', H-6'),  $6.59$  (s, 1H, H-5),  $6.55$  (s, 1H, H-8),  $4.15$  (dd,  $^3J = 14 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-1),  $3.86$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  $3.80$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  $3.22 - 3.11$  (m, 2H, Ar-CH<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>),  $2.97 - 2.87$  (m, 2H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>),  $2.80 - 2.67$  (m, 2H, H<sub>2</sub>-4),  $2.23$  (br s, 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 148.0, 147.5$  (C-6, C-7),  $139.1$  (C-1'),  $138.0$  (C-3', C-5'),  $132.0$  (C-2', C-6'),  $130.1$  (C-4<sub>a</sub>),  $127.6$  (C-8<sub>a</sub>),  $112.3$  (C-5),  $109.81$  (C-8),  $92.1$  (C-4'),  $57.0$  (C-1),  $56.3, 56.2$  (2 x OCH<sub>3</sub>),  $42.6$  (Ar-CH<sub>2</sub>),  $40.9$  (C-3),  $29.6$  (C-4) ppm.

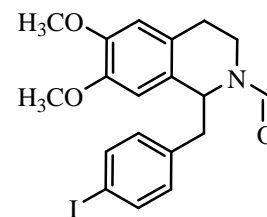
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 410.06 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z = 410.0611$ , gefunden: 410.0612.

### 1-(4-Iodbenzyl)-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (84b)

Modifizierte Darstellung nach Elliott.<sup>[153]</sup>

Es wurden **79b** (102 mg, 249 μmol) in Ethylformiat (5 mL) gelöst und unter Rühren 2.5 Std. auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.



**Ausbeute:** 109 mg (quant.) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**Fp:** 143 – 147 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3056, 3002, 2934, 2857, 2833, 1662, 1611, 1517, 1432, 1398, 1254, 1232, 1114, 1007, 859, 832 \text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 als A und B vor):  $\delta = 8.12$  (s, 1H, CHO<sup>B</sup>),  $7.69$  (s, 1H, CHO<sup>A</sup>),  $7.66$  (d,  $^3J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H, H-2'<sup>B</sup>, H-6'<sup>B</sup>),  $7.57$  (d,  $^3J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H, H-2'<sup>A</sup>, H-6'<sup>A</sup>),  $6.89$  (d,  $^3J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H, H-3'<sup>A</sup>, H-5'<sup>A</sup>),  $6.85$  (d,  $^3J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H, H-3'<sup>B</sup>, H-5'<sup>B</sup>),  $6.62$  (s, 1H, H-5<sup>A</sup>),  $6.55$  (s, 1H, H-5<sup>B</sup>),  $6.52$  (s, 1H,

H-8<sup>A</sup>), 6.27 (s, 1H, H-8<sup>B</sup>), 5.51 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-1<sup>B</sup>), 4.58 – 4.53 (m, 1H, H-1<sup>A</sup>), 4.50–4.45 (ddd,  $J = 13.1$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-3<sup>A</sup><sub>b</sub>), 3.87, 3.85, 3.83, 3.69 (4 s, 12H, 4 x OCH<sub>3</sub>), 3.60 – 3.54 (ddd,  $J = 13.1$  Hz,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.29–3.23 (m, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>a</sub>), 3.16 – 3.12 (m, 1H, H-3<sup>A</sup><sub>a</sub>), 3.08 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 3.03 – 2.96 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 2.89 – 2.85 (m, 1H, H-4<sup>A</sup><sub>b</sub>), 2.82 – 2.78 (m, 1H, H-4<sup>B</sup><sub>b</sub>), 2.73 – 2.71 (m, 1H, H-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 2.66 – 2.61 (m, 1H, H-4<sup>B</sup><sub>a</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 als A und B vor):  $\delta = 161.7$  (CHO<sup>A</sup>), 161.6 (CHO<sup>B</sup>), 148.8 (C-7<sup>A</sup>), 148.4 (C-7<sup>B</sup>), 148.0 (C-6<sup>A</sup>), 147.8 (C-6<sup>B</sup>), 138.3 (C-2'<sup>B</sup>, C-6'<sup>B</sup>), 137.7 (C-2'<sup>A</sup>, C-6'<sup>A</sup>), 137.5 (C-1'<sup>A</sup>), 137.3 (C-1'<sup>B</sup>), 132.3 (C-3'<sup>B</sup>, C-5'<sup>B</sup>), 131.8 (C-3'<sup>A</sup>, C-5'<sup>A</sup>), 127.3 (C-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 127.0 (C-4<sup>B</sup><sub>a</sub>), 126.5 (C-8<sup>A</sup><sub>a</sub>), 125.7 (C-8<sup>B</sup><sub>a</sub>), 112.1 (C-5<sup>A</sup>), 111.7 (C-5<sup>B</sup>), 110.6 (C-8<sup>B</sup>), 110.2 (C-8<sup>A</sup>), 92.8 (C-4<sup>A</sup>), 92.3 (C-4<sup>B</sup>), 59.1 (C-1<sup>A</sup>), 56.4, 56.3, 56.2, 56.1 (4 x OCH<sub>3</sub>), 52.3 (C-1<sup>B</sup>), 43.4 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 41.8 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 41.2 (C-3<sup>B</sup>), 34.6 (C-3<sup>A</sup>), 29.4 (C-4<sup>B</sup>), 28.0 (C-4<sup>A</sup>) ppm.

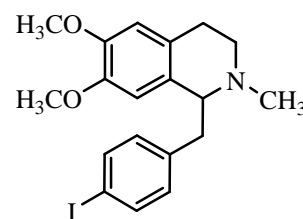
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 438.06 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 460.04 (35) [M + Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z = 438.0561$ , gefunden: 438.0565; berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 460.0388$ , gefunden: 460.0386.

### 1-(4-Iodbenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (89b)

Modifizierte Darstellung nach *Gottlieb*.<sup>[157]</sup>

Zu einer Lösung aus **79b** (113 mg, 276  $\mu$ mol) in MeOH (5 mL) wurde Formalin (37 %-ig, 452  $\mu$ L) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und NaBH<sub>4</sub> (292 mg, 7.73 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 60 min.



bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingengt und mit NaOH (1 M, 10 mL) versetzt. Es folgte Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 mL), Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.

**Ausbeute:** 115 mg (271  $\mu$ mol, 98 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**Fp:** 92–95 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2995, 2931, 2836, 2790, 1609, 1512, 1463, 1254, 1226, 1137, 1119, 1101, 1006, 859, 821  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.64 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.85 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.55 (s, 1H, H-5), 6.01 (s, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (7)), 3.70 (t,  $^3J$  = 6.6 Hz, 1H, H-1), 3.59 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (6)), 3.23 – 3.12 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.82 – 2.77 (m, 3H, Ar- $\text{CH}_2$ , H-4<sub>b</sub>), 2.60 – 2.58 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.53 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ppm.

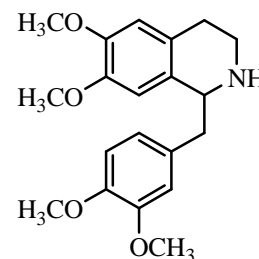
**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147.5 (C-7), 146.5 (C-6), 139.7 (C-1'), 137.2 (C-3', C-5'), 132.1 (C-2', C-6'), 130.0 (C-4<sub>a</sub>), 128.3 (C-8<sub>a</sub>), 111.3 (C-5), 110.9 (C-8), 91.3 (C-4') 64.7 (C-1), 55.9, 55.7 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 45.9 (C-3), 42.8 (N- $\text{CH}_3$ ), 40.7 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 25.5 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 424.08 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{INO}_2 + \text{H}]^+$ :  $m/z$  = 424.0774, gefunden: 424.0764.

### (±)-Norlaudanosin (79e)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus KHMDS (4.93 g, 24.7 mmol) in abs. THF (50 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (2.69 g, 12.4 mmol) in abs. THF (50 mL), 3,4-Dimethoxybenzylbromid<sup>[147]</sup> (3.00 g, 13.0 mmol) in abs. THF (25 mL), MeOH (20 mL),  $\text{NaBH}_4$  (1.17 g, 30.9 mmol). Die Reaktion ergab ein gelbes Öl (2.86 g), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 8/1/1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 2.56 (10.4 mmol, 80 %) eines hellgelben Öls.

**$R_f$**  = 0.37 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 4/1/1).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.75 – 6.61 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'), 6.66, 6.59 (s, 2 x 1H, H-5, H-8), 4.12 (dd,  $^3J$  = 9.0 Hz,  $^4J$  = 4.3 Hz, 1H, H-1), 3.87, 3.86, 3.85, 3.83 (4 s, 4 x 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.26 – 3.13 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.97 – 2.86 (m, 4H, Ar- $\text{CH}_2$ , H<sub>2</sub>-4), 1.83 (br s, 1H, NH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[173]</sup>



**1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (84e)**

Modifizierte Darstellung nach *Elliott*.<sup>[153]</sup>

Es wurde **79e** (1.48 g, 4.32 mmol) Ethylformiat (30 mL) gelöst und 2 Std. auf 85 °C. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 1.53 g (4.12 mmol, 95 %) eines hellgelben Schaums.

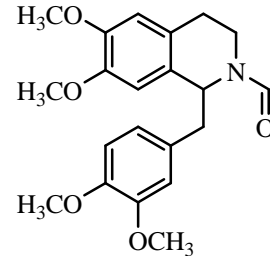
**R<sub>f</sub>** = 0.26 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**Fp:** 132 – 133 °C, Lit.<sup>[174]</sup>: 134.5 – 136 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 2999, 2935, 2836, 1661, 1609, 1253, 1231, 1155, 1111, 1025, 858, 812, 730 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 als A und B vor)  $\delta$  = 8.14 (CHO<sup>B</sup>), 7.70 (CHO<sup>A</sup>), 6.81 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-5'<sup>B</sup>), 6.74 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-5'<sup>A</sup>), 6.66 (dd,  $J$  = 8.3 Hz,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H-6'<sup>B</sup>), 6.62 – 6.59 (m, 4H, H-8<sup>B</sup>, H-8<sup>A</sup>, H-2'<sup>A</sup>, H-6'<sup>A</sup>), 6.57 (s, 1H, H-5<sup>B</sup>), 6.50 (s, 1H, H-5<sup>A</sup>), 6.33 (s, 1H, H-2'<sup>B</sup>), 5.47 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, H-1<sup>B</sup>), 4.57 (dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, H-1<sup>A</sup>), 4.47 (ddd,  $J$  = 13.2 Hz,  $J$  = 8.8 Hz,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H-3<sup>A</sup><sub>b</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.56 (ddd,  $J$  = 13.2 Hz,  $J$  = 6.0 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.30 – 3.23 (m, 1H, Ar-CH<sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.17 – 2.77 (m, 7H, H-3<sup>A</sup><sub>a</sub>, Ar-CH<sup>A</sup><sub>2</sub>, Ar-CH<sup>B</sup><sub>a</sub>, H-3<sup>B</sup><sub>a</sub>, H-4<sup>A</sup><sub>b</sub>, H-4<sup>B</sup><sub>b</sub>), 2.70 (dq,  $J$ <sub>d</sub> = 16 Hz,  $J$ <sub>q</sub> = 4.4 Hz,  $J$ <sub>q</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 2.60 (dq,  $J$ <sub>d</sub> = 16 Hz,  $J$ <sub>q</sub> = 4.2 Hz,  $J$ <sub>q</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-4<sup>B</sup><sub>a</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, DEPTQ** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 als A und B vor):  $\delta$  = 161.6 (CHO<sup>A</sup>), 161.6 (CHO<sup>B</sup>), 149.2, 148.8, 148.4, 148.2, 148.0, 147.9, 147.7, 147.4 (C-3'<sup>A,B</sup>, C-4'<sup>A,B</sup>, C-6'<sup>A,B</sup>, C-7'<sup>A,B</sup>), 130.0 (C-1'<sup>B</sup>), 129.7 (C-1'<sup>A</sup>), 127.4 (C-8<sup>A</sup><sub>a</sub>), 127.2 (C-8<sup>B</sup><sub>a</sub>), 126.3 (C-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 125.5 (C-4<sup>B</sup><sub>a</sub>), 122.1 (C-6<sup>A</sup>), 121.9 (C-2'<sup>B</sup>), 112.9 (C-6'<sup>B</sup>), 112.5 (C-2'<sup>A</sup>), 111.7 (C-5<sup>A</sup>), 111.5 (C-5'<sup>B</sup>), 111.3 (C-5<sup>A</sup>), 111.0 (C-8<sup>A</sup>), 110.4 (C-8<sup>B</sup>), 109.9 (C-5<sup>B</sup>), 59.1 (C-1<sup>A</sup>), 56.2, 56.1, 56.0, 56.0 (2 x), 55.9, 55.9, 55.9 (OCH<sub>3</sub><sup>A,B</sup>), 52.2 (C-1<sup>B</sup>), 43.2 (Ar-CH<sup>A</sup><sub>2</sub>), 41.6 (C-3<sup>B</sup>), 41.1 (Ar-CH<sup>B</sup><sub>2</sub>), 34.3 (C-3<sup>A</sup>), 29.2 (C-4<sup>B</sup>), 27.8 (C-4<sup>A</sup>) ppm.



**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 372.18 (100)  $[M + H]^+$ , 394.16 (48)  $[M + Na]^+$ .

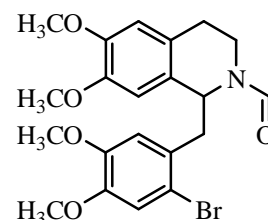
**ESI-HRMS:** berechnet für  $[C_{21}H_{25}NO_5 + H]^+$ :  $m/z$  = 372.1805, gefunden: 372.1806;  
berechnet für  $[C_{21}H_{25}NO_5 + Na]^+$ :  $m/z$  = 394.1625, gefunden: 394.1627.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[174]</sup>

### 1-(2-Brom-4,5-dimethoxybenzyl)-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (86)

Modifizierte Darstellung nach *Takana*.<sup>[102]</sup>

Es wurden **84e** (1.53 g, 4.12 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (15 mL) gelöst und mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung (3 mL) versetzt. Anschließend wurde  $Br_2$  (0.23 mL, 0.72 g, 4.50 mmol) bei 0 °C zugefügt. Dann wurde 4 Std. gerührt, wobei die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Zum Abbruch der Reaktion



wurde gesättigte  $Na_2S_2O_3$ -Lösung (10 mL) hinzugefügt und mit  $CH_2Cl_2$  (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung und gesättigter  $NaCl$ -Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 1.81 g (4.01 mmol, 97 %) eines hellbraunen Schaums.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (Cyclohexan/EtOAc/ $HNEt_2$  = 5/3/1).

**Fp:** 64 – 66.5 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3066, 2999, 2939, 2843, 1669, 1508, 1438, 1258, 1220, 1165, 1114, 1030, 859  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 als A und B vor):  $\delta$  = 8.09 (s, 1H,  $CHO^B$ ), 7.64 (s, 1H,  $CHO^A$ ), 7.05 (s, 1H,  $H-3^A$ ), 6.96 (s, 1H,  $H-3^B$ ), 6.72 (s, 1H,  $H-8^A$ ), 6.70 (s, 1H,  $H-6^B$ ), 6.63 (s, 1H,  $H-5^A$ ), 6.56 (s, 1H,  $H-5^B$ ), 6.47 (s, 1H,  $H-6^A$ ), 6.42 (s, 1H,  $H-8^B$ ), 5.63 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H,  $H-1^B$ ), 4.74 – 4.70 (dd,  $J$  = 10 Hz,  $J$  = 4.2 Hz, 1H,  $H-1^A$ ), 4.53 – 4.45 (ddd,  $J$  = 13.1 Hz,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 2.3 Hz,

$^1\text{H}$ , H-3<sup>A</sup><sub>b</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 3.84 (s, 6H, OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>, OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 3.66-3.62 (m, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.59 – 3.51 (m, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>a</sub>), 3.32 – 3.26 (m, 1H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.26 – 3.18 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup><sub>b</sub>, H-3<sup>A</sup><sub>a</sub>), 3.14 – 3.07 (m, 1H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup><sub>a</sub>), 3.03 – 2.97 (m, 1H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup><sub>a</sub>), 2.94 – 2.82 (m, 2H, H-4<sup>A</sup><sub>b</sub>, H-4<sup>B</sup><sub>b</sub>) 2.77 – 2.70 (m, 2H, H-4<sup>A</sup><sub>a</sub>, H-4<sup>B</sup><sub>a</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR, DEPT, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 als A und B vor):  $\delta$  = 161.7 (CHO<sup>A</sup>), 161.6 (CHO<sup>B</sup>), 149.3 (C-5'<sup>A</sup>), 149.0 (C-4'<sup>A</sup>), 148.8 (C-7<sup>A</sup>), 148.8 (C-5'<sup>B</sup>), 148.6 (C-4'<sup>B</sup>), 148.5 (C-7<sup>B</sup>), 148.1 (C-6<sup>A</sup>), 148.0 (C-6<sup>B</sup>), 129.5 (C-1'<sup>B</sup>), 129.0 (C-1'<sup>A</sup>), 127.7 (C-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 127.5 (C-4<sup>B</sup><sub>a</sub>), 126.7 (C-8<sup>B</sup><sub>a</sub>), 126.5 (C-8<sup>A</sup><sub>a</sub>), 116.2 (C-3'<sup>A</sup>), 115.7 (C-3'<sup>B</sup>), 115.7 (C-2'<sup>A</sup>), 115.0 (C-6'<sup>A</sup>), 114.8 (C-2'<sup>B</sup>), 114.4 (C-6'<sup>B</sup>), 112.0 (C-5<sup>A</sup>), 111.8 (C-5<sup>B</sup>), 110.8 (C-8<sup>B</sup>), 110.3 (C-8<sup>A</sup>), 57.3 (C-1<sup>A</sup>), 56.6, 56.5, 56.3, 56.1 (4 x OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 56.5, 56.4, 56.3, 56.2 (4 x OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 51.2 (C-1<sup>B</sup>), 43.5 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 41.4 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 40.9 (C-3<sup>B</sup>), 34.7 (C-3<sup>A</sup>), 29.5 (C-4<sup>B</sup>), 28.1 (C-4<sup>A</sup>) ppm.

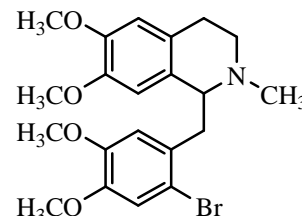
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 450.09 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 472.07 (55) [M + Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 450.0911, gefunden: 450.0910; berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 472.0730, gefunden: 472.0721.

### 1-(2-Brom-4,5-dimethoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (91)

Modifizierte Darstellung nach Rice.<sup>[175]</sup>

In einem ausgeheizten Kolben wurde **86** (50 mg, 111  $\mu\text{mol}$ ) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt. Es wurde BH<sub>3</sub>·THF (1 M in THF, 888  $\mu\text{L}$ ) langsam hinzugefügt. Die Reaktion wurde 35 min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde vorsichtig mit HCl (1 M, 10 mL) versetzt und 2 Std. auf 100 °C erhitzt. Die



resultierende Lösung wurde nach dem Abkühlen mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde dann mit NaOH (1 M) alkalisch gestellt und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 27 mg (0.63  $\mu\text{mol}$ , 56 %) eines farblosen Feststoffes.

$R_f = 0.56$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**Fp:** 120 – 122 °C, Lit.<sup>[176]</sup>: 121 – 123 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2999, 2932, 2837, 2797, 1607, 1506, 1462, 1379, 1254, 1218, 1161, 1137, 1101, 1029, 859, 800 \text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.00$  (s, 1H, H-3'), 6.58 (s, 1H, H-6'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.00 (s, 1H, H-8), 3.86 – 3.84 (m, 1H, H-1), 3.85, 3.84, 3.70, 3.54 (4s, 4 x 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 – 3.26 (m, 2H, H-3<sub>b</sub>, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.95 – 2.84 (m, 3H, H-3<sub>a</sub>, Ar-CH<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>), 2.69 – 2.66 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 148.3, 148.2, 148.0, 147.7$  (C-6, C-7, C-4', C-5'), 130.2 (C-4<sub>a</sub>), 125.1 (C-8<sub>a</sub>), 115.4, 115.2 (C-3', C-6'), 115.1 (C-2'), 111.3 111.2 (C-5, C-8), 63.2 (C-1), 56.3, 56.2, 56.0, 55.7 (4 x OCH<sub>3</sub>), 46.7 (C-3), 42.4 (N-CH<sub>3</sub>), 40.6 (Ar-CH<sub>2</sub>), 24.8 (C-4), 2.57 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm.

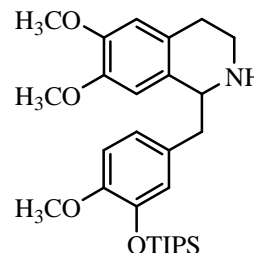
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 436.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: 436.1123, gefunden: 436.1110.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[176]</sup>

### 1-[4-Methoxy-3-(triisopropylsilyloxy)benzyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (79c)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus KHMDS (910 mg, 4.58 mmol) in abs. THF (10 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (500 mg, 2.29 mmol) in abs. THF (10 mL), **47a** (900 mg, 2.41 mmol) in abs. THF (8.6 mL), MeOH (10 mL), NaBH<sub>4</sub> (217 mg, 5.73 mmol). Die Reaktion ergab ein gelbes Öl (958 mg), welches mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 8/1/1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 774 mg (1.59 mmol, 70 %) eines leicht gelben Öls.

$R_f = 0.72$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 4/1/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2942, 2865, 1509, 1463, 1269, 1225, 1111, 1032, 994, 882, 834 \text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.79 – 6.74 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'), 6.67 (s, 1H, H-5), 6.57 (s, 1H, H-8), 4.08 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 – 3.15 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.10 – 3.07 (dd, J = 17.0 Hz, <sup>4</sup>J = 4.4 Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.90 – 2.84 (m, 2 x 1H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 2.71 – 2.67 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.80 (br. s, 1H, NH), 1.24 – 1.17 (m, 3H, CH), 1.08 – 1.06 (d, J = 7.5 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.7, 147.5, 147.2, 145.6 (C-6, C-7, C 3', C-4'), 131.3 (C-1'), 130.6 (C-8a), 127.6 (C-4a), 122.5 (C-2'), 121.5 (C-6'), 112.3 (C-5), 111.9 (C-5'), 109.5 (C-8), 56.9 (C-1), 56.1, 55.9, 55.7 (3 x OCH<sub>3</sub>), 41.6, 41.1 (Ar-CH<sub>2</sub>, C-3), 29.7 (C-4), 18.1 (6 x CH<sub>3</sub>), 13.0 (3 x CH) ppm.

**ESI-MS:** m/z (%) = 486.4 (86) [M + H]<sup>+</sup>, 971.7 (100) [2 M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup>: 486.3032, gefunden: 486.3032.

### 1-[4-Methoxy-3-(triisopropylsilyloxy)benzyl]-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (84c)

Modifizierte Darstellung nach *Elliott*.<sup>[153]</sup>

Es wurden **79c** (154 mg, 317 μmol) in Ethylformiat (5 mL) gelöst und unter Rühren 2.5 Std. auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

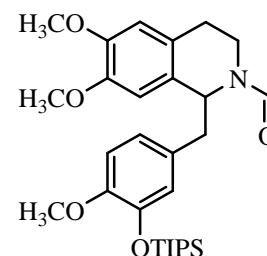
**Ausbeute:** 162 mg (quant.), eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1)

**Fp:** 111 – 114 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2942, 2865, 1669, 1610, 1509, 1429, 1361, 1270, 1137, 1014, 881, 834 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 als A und B vor) δ = 8.12 (CHO<sup>B</sup>), 7.74 (CHO<sup>A</sup>), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-5'<sup>B</sup>), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-5'<sup>A</sup>), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-6'<sup>B</sup>), 6.62 – 6.56 (m, 4H, H-8<sup>B</sup>, H-8<sup>A</sup>, H-2'<sup>A</sup>, H-6'<sup>A</sup>), 6.52 (s, 1H, H-5<sup>B</sup>), 6.51 (s, 1H, H-5<sup>A</sup>), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'<sup>B</sup>), 5.47 (t, J = 5.3 Hz, 1H, H-1<sup>B</sup>), 4.56 – 4.53 (m, 1H, H-1<sup>A</sup>), 4.46 – 4.41 (m, 1H, H-3<sup>A</sup><sub>b</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 2 x 3H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.48 – 3.44 (m, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.11 – 3.09 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 3.07 – 2.99 (m, 2H,



H-3<sup>A</sup><sub>a</sub>), 2.98 – 2.95 (m, 3H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup>, H-3<sup>B</sup><sub>a</sub>), 2.90 – 2.83 (m, 1H, H-4<sup>A</sup><sub>b</sub>), 2.77 – 2.72 (m, 1H, H-4<sup>B</sup><sub>b</sub>), 2.68 – 2.64 (m, 1H, H-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 2.53 – 2.49 (m, 1H, H-4<sup>B</sup><sub>a</sub>), 1.27 – 1.19 (m, 3H, CH<sup>A</sup>), 1.09 – 1.07 (m, 21H, CH<sup>B</sup>, CH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 1.03 – 1.01 (m, 18H, CH<sub>3</sub><sup>B</sup>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR, DEPTQ, HMBC, HSQC (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 als A und B vor): δ = 161.7 (CHO<sup>A</sup>), 161.7 (CHO<sup>B</sup>), 152.0 (C-3'<sup>A</sup>), 150.3 (C-3'<sup>B</sup>), 150.2, 149.8, 148.8, 148.2, 148.0, 147.92, (C-4'<sup>A,B</sup>, C-6'<sup>A,B</sup>, C-7'<sup>A,B</sup>), 129.8 (C-1'<sup>B</sup>), 129.6 (C-1'<sup>A</sup>), 127.8 (C-8<sup>A</sup><sub>a</sub>), 126.5 (C-8<sup>B</sup><sub>a</sub>), 126.0 (C-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 125.8 (C-4<sup>B</sup><sub>a</sub>), 123.2 (C-6'<sup>A</sup>), 122.8 (C-2'<sup>B</sup>), 122.7 (C-6'<sup>B</sup>), 122.2 (C-2'<sup>A</sup>), 112.5 (C-5'<sup>A</sup>), 112.3 (C-5'<sup>B</sup>), 112.0 (C-5<sup>A</sup>), 111.5 (C-8<sup>A</sup>), 110.3 (C-8<sup>B</sup>), 110.1 (C-5<sup>B</sup>), 59.3 (C-1<sup>A</sup>), 56.4, 56.2, 56.2, 56.1, 55.9, 55.7 (OCH<sub>3</sub><sup>A,B</sup>), 52.4 (C-1<sup>B</sup>), 43.2 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 41.7 (C-3<sup>B</sup>), 40.8 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 34.7 (C-3<sup>A</sup>), 29.6 (C-4<sup>B</sup>), 28.1 (C-4<sup>A</sup>), 18.3, 18.2 (6 x CH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 18.2, 18.1 (6 x CH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 13.2 (3 x CH<sup>A</sup>), 13.1 (3 x CH<sup>B</sup>) ppm.

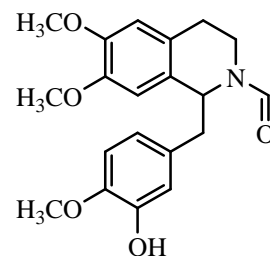
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 514.30 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>5</sub>Si + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 514.2983, gefunden: 514.2983.

### 1-(3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (85a)

Modifizierte Darstellung nach Götzt.<sup>[163]</sup>

Es wurde **84c** (164 mg, 320 μmol) in DMF (4 mL) gelöst, mit einer Lösung aus KF (36.7 mg, 640 μmol) Wasser (0.4 mL) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (15 mL) zugegeben, mit EtOAc (4 x 5 mL) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc = 1/1) gereinigt.



**Ausbeute:** 108 mg (302 μmol, 95 %) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.1 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**Fp:** 178 – 182 °C. Lit.<sup>[177]</sup>: 194 – 196 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2939, 2836, 1655, 1509, 1438, 1286, 1235, 11123, 1029, 783 cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 als A und B vor)  $\delta = 8.11$  ( $\text{CHO}^{\text{B}}$ ), 7.64 ( $\text{CHO}^{\text{A}}$ ), 6.79 – 6.77 (m, 2H,  $\text{H-2}'^{\text{A}}$ ,  $\text{H-5}'^{\text{A}}$ ), 6.73 (d,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{H-5}'^{\text{B}}$ ), 6.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H-2}'^{\text{B}}$ ), 6.62 – 6.55 (m, 4H,  $\text{H-5}^{\text{B}}$ ,  $\text{H-5}^{\text{A}}$ ,  $\text{H-6}'^{\text{B}}$ ,  $\text{H-6}'^{\text{A}}$ ,  $\text{H-8}^{\text{A}}$ ), 6.36 (s, 1H,  $\text{H-8}^{\text{B}}$ ), 5.48 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{H-1}^{\text{B}}$ ), 4.56 – 4.53 (m, 1H,  $\text{H-1}^{\text{A}}$ ), 4.50 – 4.47 (m, 1H,  $\text{H-3}^{\text{A}}_{\text{b}}$ ), 3.87 (s, 6H,  $\text{OCH}_3(\text{C-6}^{\text{A}})$ ,  $\text{OCH}_3(\text{C-4}'^{\text{A}})$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3(\text{C-7}^{\text{A}})$ ), 3.83 (s, 6H,  $\text{OCH}_3(\text{C-6}^{\text{B}})$ ,  $\text{OCH}_3(\text{C-4}'^{\text{B}})$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3(\text{C-7}^{\text{B}})$ ), 3.37 – 3.31 (m, 1H,  $\text{H-3}^{\text{B}}_{\text{b}}$ ), 3.16 – 3.10 (m, 2H,  $\text{H-3}^{\text{A}}_{\text{a}}$ ,  $\text{H-3}^{\text{B}}_{\text{a}}$ ), 3.04 – 2.99 (m, 3H,  $\text{Ar-CH}_2^{\text{B}}$ ,  $\text{Ar-CH}^{\text{A}}_{\text{b}}$ ), 2.98 – 2.92 (m, 2H,  $\text{Ar-CH}^{\text{A}}_{\text{a}}$ ), 2.89 – 2.85 (m, 1H,  $\text{H-4}^{\text{A}}_{\text{b}}$ ), 2.82 – 2.80 (m, 1H,  $\text{H-4}^{\text{B}}_{\text{b}}$ ), 2.73 – 2.69 (m, 1H,  $\text{H-3}^{\text{A}}_{\text{a}}$ ), 2.75 – 2.63 (m, 1H,  $\text{H-4}^{\text{B}}_{\text{a}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HMBC, HSQC** (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 als A und B vor):  $\delta = 161.7$  ( $\text{CHO}^{\text{A}}$ ), 161.6 ( $\text{CHO}^{\text{B}}$ ), 156.8 ( $\text{C-3}'^{\text{A}}$ ), 156.7 ( $\text{C-3}'^{\text{B}}$ ), 148.6 ( $\text{C-6}^{\text{A}}$ ), 148.2 ( $\text{C-6}^{\text{B}}$ ), 148.0 ( $\text{C-7}^{\text{A}}$ ), 147.70 ( $\text{C-7}^{\text{B}}$ ), 146.2 ( $\text{C-4}'^{\text{A}}$ ), 146.0 ( $\text{C-4}'^{\text{B}}$ ), 131.1 ( $\text{C-2}'^{\text{B}}$ ), 130.8 ( $\text{C-2}'^{\text{A}}$ ), 129.1 ( $\text{C-1}'^{\text{A}}$ ), 129.8 ( $\text{C-1}'^{\text{B}}$ ), 127.9 ( $\text{C-8}^{\text{A}}_{\text{a}}$ ), 127.5 ( $\text{C-8}^{\text{B}}_{\text{a}}$ ), 126.4 ( $\text{C-4}^{\text{A}}_{\text{a}}$ ), 125.5 ( $\text{C-4}^{\text{B}}_{\text{a}}$ ), 121.7 ( $\text{H-6}'^{\text{B}}$ ), 121.4 ( $\text{H-6}'^{\text{A}}$ ), 116.4 ( $\text{C-2}'^{\text{B}}$ ), 115.5 ( $\text{H-2}'^{\text{A}}$ ), 112.0 ( $\text{C-5}^{\text{A}}$ ), 111.6 ( $\text{C-5}^{\text{B}}$ ), 111.3 ( $\text{C-5}'^{\text{A}}$ ), 110.9 ( $\text{C-5}'^{\text{B}}$ ), 110.7 ( $\text{C-8B}$ ), 110.1 ( $\text{C-8}^{\text{A}}$ ), 59.5 ( $\text{C-1}^{\text{A}}$ ), 56.4, 56.3, 56.3, 56.2, 55.1 ( $\text{OCH}_3^{\text{A,B}}$ ), 52.5 ( $\text{C-1}^{\text{A}}$ ), 43.4 ( $\text{Ar-CH}_2^{\text{A}}$ ), 41.7 ( $\text{Ar-CH}_2^{\text{B}}$ ), 41.1 ( $\text{C-3}^{\text{B}}$ ), 34.4 ( $\text{C-3}^{\text{A}}$ ), 29.4 ( $\text{C-4}^{\text{B}}$ ), 28.1 ( $\text{C-4}^{\text{A}}$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 358.16 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 380.15 (48)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

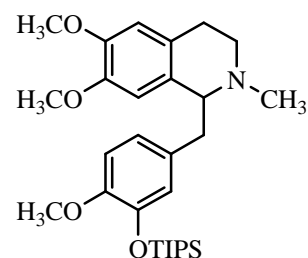
**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5 + \text{H}]^+$ :  $m/z = 358.1649$ , gefunden: 358.1648; berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$ :  $m/z = 380.1468$ , gefunden: 380.1469.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[177]</sup>

### 1-[4-Methoxy-3-(triisopropylsilyloxy)benzyl]-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (89c)

Modifizierte Darstellung nach *Gottlieb*.<sup>[157]</sup>

Zu einer Lösung aus **79c** (200 mg, 411  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (10.3 mL) wurde Formalin (37 %-ig, 683  $\mu\text{L}$ ) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und  $\text{NaBH}_4$  (342 mg, 9.04 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 30 min. bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingengt und mit



NaOH (1 M, 20 mL) versetzt. Es folgte Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 mL), Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.

**Ausbeute:** 169 mg (338 μmol, 82 %) eines leicht gelben Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

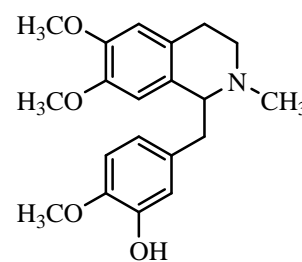
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.71 – 6.69 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.57 – 6.54 (m, 2H, H-5, H-5'), 6.15 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 – 3.61 (m, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 – 3.06 (m, 2 x 1H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 2.82 – 2.71 (m, 3H, Ar-CH<sub>b</sub>, H-4<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>), 2.62– 2.55 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.51 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.26 – 1.17 (m, 3H, CH), 1.08 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.4, 147.5, 146.7, 145.4 (C-6, C-7, C-3', C-4'), 132.8 (C-1'), 132.5 (C-8a), 126.2 (C-4a), 122.8 (C-2'), 121.9 (C-6'), 112.1, 111.4, 111.2 (C-5, C-8, C-5'), 66.2 (C-1), 55.9, 55.8, 55.8 (3 x OCH<sub>3</sub>), 47.5 (C-3), 42.9 (N-CH<sub>3</sub>), 40.6 (Ar-CH<sub>2</sub>), 25.9 (C-4), 18.1 (6 x CH<sub>3</sub>), 13.1 (3 x CH) ppm.

### (±)-Laudanidin (90a)

Modifizierte Darstellung nach Götz.<sup>[163]</sup>

Es wurde **89c** (140 mg, 280 μmol) in DMF (1 mL) gelöst, mit einer Lösung aus KF (32.5 mg, 560 μmol) Wasser (0.1 mL) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) zugegeben, mit EtOAc (4 x 5 mL) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Um TIPS-Reste aus dem Rohprodukt zu entfernen wurde dieses in CH<sub>3</sub>CN gelöst und gegen *n*-Hexan ausgeschüttelt. Die CH<sub>3</sub>CN-Phase wurde anschließend im Vakuum eingengt.



**Ausbeute:** 84 mg (243 μmol, 86 %) eines hellgelben Feststoffs.

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**Fp:** 181 – 182 °C, Lit.<sup>[178]</sup>: 184 – 185 °C.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.78 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.73 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.54 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.06 (s,

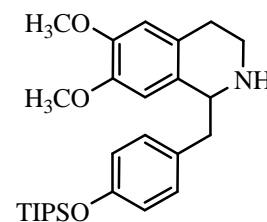


1H, H-8), 5.59 (br s, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (dd, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.22 – 3.15 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.08 (dd, J = 13.5 Hz, J = 5.5 Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.87 – 2.69 (m, 3H, Ar-CH<sub>a</sub> H-3<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>), 2.64 (dt, <sup>2</sup>J<sub>d</sub> = 16.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>t</sub> = 4.4 Hz, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.52 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[179]</sup>

### 1-[4-(Triisopropylsilyloxy)benzyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (79d)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus KHMDS (78.6 mg, 394 μmol) in abs. THF (1.5 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (39.5 mg, 182 μmol) in abs. THF (2 mL), **47b** (67.9 mg, 198 μmol) in abs. THF (1.5 mL), MeOH (10 mL), NaBH<sub>4</sub> (24.7 mg, 653 mmol). Die Reaktion ergab ein hellgelbes Öl (123 mg), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 8/1/0.5) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 75.9 mg (167 μmol, 92 %) eines leicht gelben Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2944, 2866, 1608, 1508, 1464, 1260, 1226, 1114, 1012, 883, 854 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.08 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.83 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H, H-3', H-6'), 6.82 (s, 1H, H-8), 6.58 (s, 1H, H-5), 4.12 (dd, <sup>3</sup>J = 12 Hz, <sup>4</sup>J = 4 Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 – 3.17 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.13 (dd, <sup>3</sup>J = 12 Hz, <sup>4</sup>J = 4 Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.91 – 2.85 (m, 2H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 2.75 – 2.71 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 2.08 (br s, 1H, NH), 1.29 – 1.20 (m, 3H, CH), 1.11 – 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.1 (C-4'), 147.8 (C-6), 147.3 (C-7), 131.5 (C-1'), 130.6 (C-2', C-6'), 129.6 (C-4<sub>a</sub>), 127.6 (C-8<sub>a</sub>), 120.3 (C-2', C-5'), 112.1 (C-5), 109.9 (C-8), 57.2 (C-1), 56.3, 56.2 (2 x OCH<sub>3</sub>), 42.2 (Ar-CH<sub>2</sub>), 41.0 (C-3), 29.7 (C-4), 18.3 (6 x CH<sub>3</sub>), 13.0 (3 x CH) ppm.

**ESI-MS:** m/z (%) = 456.29 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>Si + H]<sup>+</sup>: 456.2928, gefunden: 456.2928.

### 1-[4-(Triisopropylsilanoxy)benzyl]-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (84d)

Modifizierte Darstellung nach *Elliott*.<sup>[153]</sup>

Es wurde **79d** (149 mg, 327  $\mu\text{mol}$ ) in Ethylformiat (10 mL) gelöst und unter Rühren 2 Std. auf 85 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

**Ausbeute:** 158 mg (quant.), eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1)

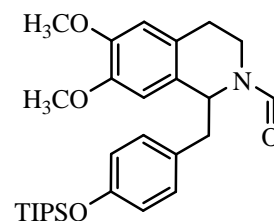
**Fp:** 52 – 54 °C.

**IR (NaCl):**  $\tilde{\nu}$  = 3059, 2943, 2866, 1667, 1608, 1508, 1463, 1432, 1254, 1232, 1114, 1015, 910, 838  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 3:2 als A und B vor):  $\delta$  = 8.12 (s, 1H, CHO<sup>B</sup>), 7.67 (s, 1H, CHO<sup>A</sup>), 6.96 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H, H-3'<sup>A</sup>, H-5'<sup>A</sup>), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H, H-3'<sup>B</sup>, H-3''<sup>B</sup>), 6.83 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H, H-2'<sup>A</sup>, H-6'<sup>A</sup>), 6.75 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H, H-2'<sup>B</sup>, H-6'<sup>B</sup>), 6.61 (s, 1H, H-5<sup>A</sup>), 6.56 (s, 1H, H-8<sup>A</sup>), 6.53 (s, 1H, H-5<sup>B</sup>), 6.35 (s, 1H, H-8<sup>B</sup>), 5.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H, H-1<sup>B</sup>), 4.55 – 4.52 (m, 1H, H-1<sup>A</sup>), 4.48 – 4.45 (m, 1H, H-3<sup>A</sup><sub>b</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 3.54 – 3.51 (m, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.29 – 3.23 (m, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>a</sub>), 3.13 – 3.10 (m, 1H, H-3<sup>A</sup><sub>a</sub>), 3.07 (d, J = 6.5 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 3.03 – 2.95 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 2.92 – 2.85 (m, 1H, H-4<sup>A</sup><sub>b</sub>), 2.82 – 2.76 (m, 1H, H-4<sup>B</sup><sub>b</sub>), 2.71 – 2.68 (m, 1H, H-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 2.61 – 2.57 (m, 1H, H-4<sup>B</sup><sub>a</sub>), 1.27 – 1.18 (m, 6H, CH<sup>A,B</sup>), 1.10 – 1.04 (m, 36H, CH<sub>3</sub><sup>A,B</sup>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 3:2 als A und B vor):  $\delta$  = 161.7 (CHO<sup>A</sup>), 161.6 (CHO<sup>B</sup>), 155.8 (C-4'<sup>B</sup>), 155.5 (C-4'<sup>A</sup>), 148.6 (C-7<sup>A</sup>), 148.3 (C-7<sup>B</sup>), 148.2 (C-6<sup>A</sup>), 147.9 (C-6<sup>B</sup>), 131.7 (C-3'<sup>A</sup>, C-5'<sup>A</sup>), 130.7 (C-3'<sup>B</sup>, C-5'<sup>B</sup>), 130.2 (C-1'<sup>B</sup>), 130.0 (C-1'<sup>A</sup>), 127.9 (C-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 127.5 (C-4<sup>B</sup><sub>a</sub>), 126.5 (C-8<sup>A</sup><sub>a</sub>), 125.7 (C-8<sup>B</sup><sub>a</sub>), 120.6 (C-2'<sup>A</sup>, C-6'<sup>A</sup>), 120.0 (C-2'<sup>B</sup>, C-6'<sup>B</sup>), 111.9 (C-5<sup>A</sup>), 111.5 (C-5<sup>B</sup>), 110.4 (C-8<sup>B</sup>), 110.2 (C-8<sup>A</sup>), 59.6 (C-1<sup>A</sup>), 56.4, 56.3, 56.2, 56.1 (OCH<sub>3</sub><sup>A,B</sup>), 52.6 (C-1<sup>B</sup>), 43.2 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 41.5 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 41.3 (C-3<sup>B</sup>), 34.5 (C-3<sup>A</sup>), 29.4 (C-4<sup>B</sup>), 28.0 (C-4<sup>A</sup>), 18.2 (CH<sub>3</sub><sup>A,B</sup>), 13.0 (CH<sup>A,B</sup>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 484.29 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 506.27 (37) [M + Na]<sup>+</sup>.

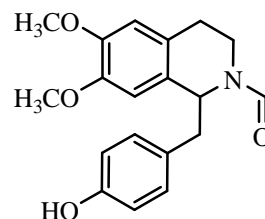


**ESI-HRMS:** berechnet für  $[C_{28}H_{41}NO_4Si + H]^+$ :  $m/z = 484.2878$ , gefunden: 484.2887;  
 berechnet für  $[C_{28}H_{41}NO_4Si + Na]^+$ :  $m/z = 506.2697$ , gefunden: 506.2702.

### 1-(4-Hydroxybenzyl)-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (85b)

Modifizierte Darstellung nach Götz.<sup>[163]</sup>

Es wurde **84d** (175 mg, 362  $\mu$ mol) in DMF (4 mL) gelöst und mit einer Lösung aus KF (41.7 mg, 724  $\mu$ mol) in Wasser (0.4 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte  $NH_4Cl$ -Lösung (15 mL) zugegeben und mit EtOAc (4 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$



getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Zur Entfernung von TIPS-Resten wurde das Rohprodukt in  $CH_3CN$  gelöst und gegen *n*-Hexan (4 x 5 mL) ausgeschüttelt. Die  $CH_3CN$ -Phase wurde eingeeengt.

**Ausbeute:** 118 mg (360  $\mu$ mol, 99 %), eines hellgelben Öls.

$R_f = 0.1$  (Cyclohexan/EtOAc/ $HNEt_2 = 5/3/1$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3272, 2936, 2868, 2840, 1653, 1516, 1456, 1360, 1228, 1114, 1015, 832$   $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 als A und B vor):  $\delta = 8.06$  (s, 1H,  $CHO^B$ ), 7.55 (s, 1H,  $CHO^A$ ), 7.01 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 2H, H-3'<sup>B</sup>, H-5'<sup>B</sup>), 6.98 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 2H, H-3'<sup>A</sup>, H-5'<sup>A</sup>), 6.76 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 2H, H-2'<sup>A</sup>, H-6'<sup>A</sup>), 6.69 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 2H, H-2'<sup>B</sup>, H-6'<sup>B</sup>), 6.64 (s, 1H, H-5<sup>A</sup>), 6.63 (s, 1H, H-8<sup>A</sup>), 6.56 (s, 1H, H-5<sup>B</sup>), 6.43 (s, 1H, H-8<sup>B</sup>), 5.53 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-1<sup>B</sup>), 4.55 – 4.49 (m, 2H, H-1<sup>A</sup>, H-3<sup>A</sup><sub>b</sub>), 3.89 (s, 3H,  $OCH_3^A$ ), 3.88 (s, 3H,  $OCH_3^A$ ), 3.85 (s, 3H,  $OCH_3^B$ ), 3.69 (s, 3H,  $OCH_3^B$ ), 3.64 – 3.59 (m, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.51 – 3.43 (m, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>a</sub>), 3.23 – 3.16 (m, 1H, H-3<sup>A</sup><sub>a</sub>), 3.11 – 2.83 (m, 6H, Ar- $\underline{CH_2}^B$ , Ar- $\underline{CH_2}^A$ , H-4<sup>A</sup><sub>b</sub>, H-4<sup>B</sup><sub>b</sub>), 2.78 – 2.69 (m, 2H, H-4<sup>A</sup><sub>a</sub>, H-4<sup>B</sup><sub>a</sub>) ppm.

**$^{13}C$  NMR, DEPTQ, HMBC, HSQC** (100.6MHz,  $CDCl_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 als A und B vor):  $\delta = 160.9$  ( $CHO^A$ ), 160.6 ( $CHO^B$ ), 156.2 (C-4'<sup>A</sup>), 155.6 (C-4'<sup>B</sup>), 148.6, 148.1, 148.0, 147.2 (2 x C-7, 2 x C-6), 132.0 (C-1'<sup>B</sup>), 131.0 (C-3'<sup>B</sup>, C-5'<sup>B</sup>), 130.8 (C-3'<sup>A</sup>, C-5'<sup>A</sup>), 130.4 (C-1'<sup>A</sup>), 129.0 (C-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 128.5 (C-4<sup>B</sup><sub>a</sub>), 127.6 (C-8<sup>A</sup><sub>a</sub>), 126.2

(C-8<sup>B</sup><sub>a</sub>), 116.2 (C-2'<sup>A</sup>, C-6'<sup>B</sup>), 115.6 (C-2'<sup>B</sup>, C-6'<sup>B</sup>), 111.9 (C-5<sup>A</sup>), 111.6 (C-5<sup>B</sup>), 110.5 (C-8<sup>B</sup>), 110.0 (C-8<sup>A</sup>), 60.0 (C-1<sup>A</sup>), 56.5, 56.3 (2 x OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 56.2, 56.2 (2 x OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 54.3 (C-1<sup>B</sup>), 42.8 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 41.7 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 41.0 (C-3<sup>B</sup>), 34.6 (C-3<sup>A</sup>), 29.5 (C-4<sup>B</sup>), 28.1 (C-4<sup>A</sup>) ppm.

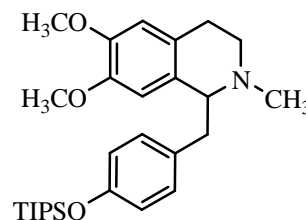
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 328.159 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 350.14 (33) [M + Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 328.1543, gefunden: 328.1542; berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 350.1363, gefunden: 350.1363.

### 1-[4-(Triisopropylsilyloxy)benzyl]-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (89d)

Modifizierte Darstellung nach *Gottlieb*.<sup>[157]</sup>

Zu einer Lösung aus **79d** (200 mg, 439 μmol) in MeOH (10.9 mL) wurde Formalin (37 %-ig, 730 μL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und NaBH<sub>4</sub> (366 mg, 9.67 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 30 min. bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingeeengt und mit NaOH (1 M, 20 mL) versetzt. Es folgte Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 mL), Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.



**Ausbeute:** 206 mg (quant.) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

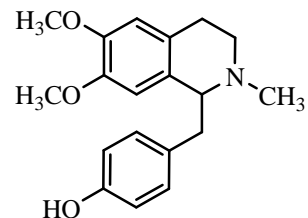
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.93 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.77 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.04 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>(6)), 3.66 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 4.8 Hz, 1H, H-1), 3.56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>(7)), 3.17 – 3.10 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub><sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>), 2.84 – 2.71 (m, 3H, Ar-CH<sub>2</sub><sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>), 2.65 – 2.57 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.53 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.28 – 1.19 (m, 3H, CH), 1.10 – 1.08 (m, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.5 (C-4'), 147.3 (C-6), 146.4 (C-7), 132.4 (C-1'), 130.8 (C-2', C-6'), 129.6 (C-4<sub>a</sub>), 126.0 (C-8<sub>a</sub>), 119.6 (C-3', C-5'), 111.3 (C-8), 111.2 (C-5), 65.2 (C-1), 55.9, 55.6 (2 x OCH<sub>3</sub>), 47.2 (C-3), 42.9 (N-CH<sub>3</sub>), 40.8 (Ar-CH<sub>2</sub>), 25.9 (C-4), 18.1 (6 x CH<sub>3</sub>), 12.8 (3 x CH) ppm.

**(±)-Armepavin (90b)**

Modifizierte Darstellung nach Götze.<sup>[163]</sup>

Es wurde **89d** (170 mg, 362  $\mu\text{mol}$ ) in DMF (1.5 mL) gelöst und mit einer Lösung aus KF (41.7 mg, 724  $\mu\text{mol}$ ) in Wasser (0.15 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10 mL) zugegeben und mit EtOAc (4 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 6/2/0.5) gereinigt.



**Ausbeute:** 113 mg (quant.), eines hellgelben Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 5/3/1).

**Fp:** 158 – 159 °C, Lit.<sup>[127]</sup>: 166 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.94 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.69 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.03 (s, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (7)), 3.70 (dd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.57 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (6)), 3.24 – 3.19 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.13 (dd,  $J$  = 13.8 Hz,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_b$ ), 2.89 – 2.73 (m, 3H, Ar- $\text{CH}_a$ , H-3<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>), 2.64 – 2.59 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.54 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 154.8 (C-4'), 147.5 (C-7), 146.5 (C-6), 131.0 (C-1'), 130.9 (C-2', C-6'), 128.7 (C-4<sub>a</sub>), 125.4 (C-8<sub>a</sub>), 115.5 (C-3', C-5'), 111.3 (C-5, C-8), 66.1 (C-1), 55.9, 55.6 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 46.3 (C-3), 42.2 (N- $\text{CH}_3$ ), 40.6 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 24.8 (C-4) ppm.

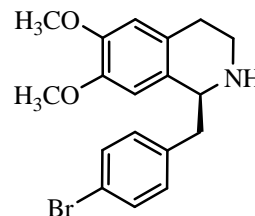
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[180]</sup>

### 5.3.2 Darstellung der Kupplungspartner (*enantiomerenrein*)

#### (*S*)-(-)-1-(4-Brombenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (**97a**)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.2.2**:

*Stufe 1*: KHMDS (914 mg, 4.58 mmol) in abs. THF (10 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (500 mg, 2.29 mmol) in abs. THF (15 mL), 4-Brombenzylbromid (630 mg, 2.52 mmol) in abs. THF (10 mL). Es wurde 3.3 Std. bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ein hellgelbes Öl (1.016 mg) erhalten.



$R_f = 0.75$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.39$  (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H, H-3' H-5'), 7.18 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.97 (s, 1H, H-5), 6.67 (s, 1H, H-8), 4.17 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 – 3.67 (m, 5H, 2H, OCH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>-3), 2.75 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

*Stufe 2*: Triethylamin (47.8  $\mu\text{L}$ , 434  $\mu\text{mol}$ ), Dichlor-*p*-Cymol-Ruthenium(II)-Dimer (21.6 mg, 34.3  $\mu\text{mol}$ ) und (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin (25.2 mg, 68.8  $\mu\text{mol}$ ) wurden in abs. DMF (1.7 mL) gelöst. Nach der vorgeschriebenen Reaktionszeit wurde Stufe 1 (1.016 g, 2.29 mmol) in abs. DMF (10 mL) hinzugefügt, auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5/2, 2.21 mL) zugegeben. Es wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das braune, ölige Rohprodukt (1.048 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 7/1/0.5).

**Ausbeute über 2 Stufen:** 326 mg (0.90  $\mu\text{mol}$ , 39 %) eines gelblichen Öls.

$R_f = 0.65$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

Bestimmung des enantiomeren Überschusses erfolgte durch Derivatisierung mit (*S*)-Methylbenzylisocyanat (*er* > 99.5:0.5) und anschließender analytischer HPLC: Eluent n-Hexan/2-Propanol = 95/5, 1 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 242\text{ nm}$ ,  $R_t$  ((*R*)-Derivat): 12.4 min.,  $R_t$  ((*S*) Derivat): 13.2 min., *ee* = **95 %**, *er* = **97.7:2.3**.

$[\alpha]_D^{25} = -8.5$  (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2999, 2931, 2830, 1609, 1510, 1487, 1463, 1324, 1259, 1221, 1111, 1011, 857, 801, 781\text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.13 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.60 (s, 1H, H-5), 6.59 (s, 1H, H-8), 4.15 – 4.10 (m, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.22 – 3.13 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_b$ , H-3<sub>b</sub>), 2.95 – 2.84 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_a$ , H-3<sub>a</sub>), 2.79 – 2.63 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 148.2 (C-7), 147.5 (C-6), 138.1 (C-1'), 132.0 (C-2', C-6'), 131.6 (C-3', C-5'), 129.6 (C-4<sub>a</sub>), 127.3 (C-8<sub>a</sub>), 120.8 (C-4'), 112.3 (C-5), 109.9 (C-8), 56.9 56.3, 56.2 (C-1, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 42.4 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 40.8 (C-3), 29.3 (C-4) ppm.

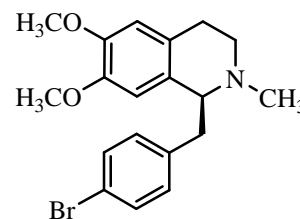
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 362.07 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2 + \text{H}]^+$ :  $m/z$  = 362.0756, gefunden: 362.0756.

### (S)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (99a)

Modifizierte Darstellung nach *Gottlieb*.<sup>[157]</sup>

Zu einer Lösung aus **97a** (104 mg, 287  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (9 mL) wurde Formalin (37 %-ig, 592  $\mu\text{L}$ ) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und  $\text{NaBH}_4$  (326 mg, 8.62 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 60 min. bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingedampft und mit NaOH (1 M, 10 mL) versetzt. Es folgte Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 10 mL), Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.



**Ausbeute:** 105 mg (279  $\mu\text{mol}$ , 97 %) eines hellgelben Öls.

$R_f$  = 0.48 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 6/3/1).

$[\alpha]_D^{25}$  = +35.3 (c = 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3055, 2935, 2850, 2832, 1509, 1487, 1464, 1253, 1227, 1102, 1010, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.35 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.96 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.54 (s, 1H, H-5), 6.06 (s, 1H, H-8), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (7)), 3.68 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (6)), 3.41 – 3.35 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.19 – 3.10 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_b$ , H-3<sub>a</sub>), 2.84 – 2.71 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_a$ , H-4<sub>b</sub>), 2.57 – 2.55 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.51 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 147.5 (C-7), 146.6 (C-6), 139.0 (C-1'), 131.7 (C-2', C-6'), 131.2 (C-3', C-5'), 128.7 (C-4<sub>a</sub>), 126.2 (C-8<sub>a</sub>), 120.0 (C-4'), 111.3 (C-5), 110.9 (C-8), 64.8 (C-1), 55.9, 55.7 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 46.0 (C-3), 42.8 (N- $\text{CH}_3$ ), 40.7 (Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 25.5 (C-4) ppm.

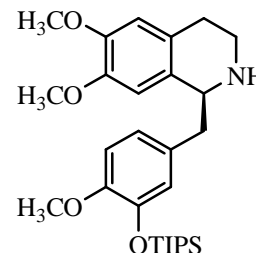
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 376.09 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2 + \text{H}]^+$ :  $m/z$  = 376.0912, gefunden: 376.0927.

**(S)-(-)-1-[4-Methoxy-3-(triisopropylsilyloxy)benzyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (97b)**

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.2.2**:

*Stufe 1:* KHMDS (581 mg, 2.96 mmol) in abs. THF (8 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (323 mg, 1.48 mmol) in abs. THF (10 mL), **47a** (581 mg, 1.55 mmol) in abs. THF (10 mL). Es wurde 5 Std. bei  $-78$  °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ein gelbes Öl (757 mg) erhalten.



$R_f$  = 0.56 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 6/3/1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 1H, H-8), 6.83 (dd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.75 – 6.72 (m, 2H, H-2', H-5'), 6.64 (s, 1H, H-5), 3.94 (s, 2H, Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.72 – 3.65 (m, 2 x 3H, 2H,  $\text{OCH}_3$ , H<sub>2</sub>-3), 2.63 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.12 – 1.07 (m, 3H, CH), 1.05 – 0.98 (m, 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

*Stufe 2:* Triethylamin (31.5  $\mu\text{L}$ , 286  $\mu\text{mol}$ ), Dichlor-*p*-Cymol-Ruthenium(II)-Dimer (13.9 mg, 22.6  $\mu\text{mol}$ ) und (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin (16.6 mg, 45.3  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (1.1 mL) gelöst. Nach der vorgeschriebenen Reaktionszeit wurde Stufe 1 (757 mg, 1.48 mmol) in abs. DMF (8 mL) hinzugefügt, auf 0 °C abgekühlt und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5/2, 1.46 mL) zugegeben. Es wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das hellbraune, ölige Rohprodukt (720 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 8/1/0.5).

**Ausbeute über 2 Stufen:** 416 mg (0.86 mmol, 58 %) leicht orangefarbenes Öls.

$R_f$  = 0.5 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 6/3/1).

Bestimmung des enantiomeren Überschusses erfolgte durch Derivatisierung mit (*S*)-Methylbenzylisocyanat (*er* > 99.5:0.5) und anschließender analytischer HPLC: Eluent



n-Hexan/2-Propanol = 95/5, 1 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda$  = 285 nm, R<sub>t</sub> ((R)-Derivat): 4.5 min., R<sub>t</sub> ((S) Derivat): 5.3 min., *ee* = 95 %, *er* = 97.3:2.7.

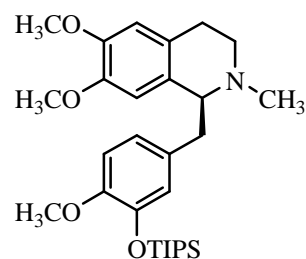
$[\alpha]_D^{25} = -22.9$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.79 – 6.74 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'), 6.67 (s, 1H, H-5), 6.57 (s, 1H, H-8), 4.08 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21 – 3.15 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.11 – 3.07 (dd, <sup>3</sup>J = 17.0 Hz, <sup>4</sup>J = 4.4 Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.91 – 2.83 (m, 2 x 1H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 2.71 – 2.67 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.67 (br. s, 1H, NH), 1.28 – 1.17 (m, 3H, CH), 1.07 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**(S)-(-)-1-[4-Methoxy-3-(triisopropylsilyloxy)benzyl]-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (99b)**

Modifizierte Darstellung nach Gottlieb.<sup>[157]</sup>

Zu einer Lösung aus **97a** (75 mg, 155  $\mu$ mol) in MeOH (4.8 mL) wurde Formalin (37 %-ig, 320  $\mu$ L) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und NaBH<sub>4</sub> (176 mg, 46.5 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 30 min. bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingengt und mit NaOH (1 M, 15 mL) versetzt. Es folgte Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum.



**Ausbeute:** 77.5 mg (quant.) eines farblosen Öls.

R<sub>f</sub> = 0.58 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

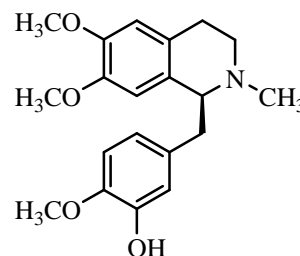
$[\alpha]_D^{25} = -28.2$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.71 – 6.69 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.56 – 6.54 (m, 2H, H-5, H-5'), 6.13 (s, 1H, H-8), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 – 3.62 (m, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 – 3.06 (m, 2 x 1H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 2.84 – 2.69, (m, 3H, Ar-CH<sub>b</sub>, H-4<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>), 2.61 – 2.55 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.51 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.25 – 1.18 (m, 3H, CH), 1.06 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**(+)-Laudanidin (100)**

Modifizierte Darstellung nach Götz.<sup>[163]</sup>

Es wurde **99b** (77.5 mg, 155  $\mu$ mol) in DMF (4 mL) gelöst, mit einer Lösung aus KF (18.1 mg, 311  $\mu$ mol) Wasser (0.4 mL) versetzt und 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10 mL) zugegeben, mit EtOAc (4 x 5 mL) extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 6/6/1) gereinigt.



**Ausbeute:** 39.2 mg (114  $\mu$ mol, 74 %) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 6/3/1).

**Fp:** 183.5 – 184 °C, Lit.<sup>[122]</sup>: 184 – 185 °C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +85.1 (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>[122]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +94.7 (c = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

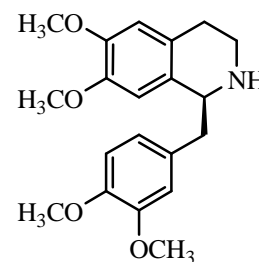
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.78 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.73 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, H-5'), 6.56 (s, 1H, H-5), 6.53 (dd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.05 (s, 1H, H-8), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 (dd, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J = 5.3 Hz, 1H, H-1), 3.57 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 – 3.17 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.12 (dd, J = 13.8 Hz, J = 5.3 Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_b$ ), 2.87 – 2.76 (m, 3H, Ar- $\text{CH}_a$  H-3<sub>a</sub>, H-4<sub>b</sub>), 2.66 – 2.59 (m, H-4<sub>a</sub>), 2.52 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[159, 160]</sup>

**(-)-Norlaudanodin (97c)**

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.2.2**:

**Stufe 1:** KHMDS (914 mg, 4.58 mmol) in abs. THF (10 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (500 mg, 2.29 mmol) in abs. THF (15 mL), 47d (582 mg, 2.51 mmol) in abs. THF (10 mL). Es wurde 3.5 Std. bei -78 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ein orangenes Öl (1.031 g) erhalten.



**R<sub>f</sub>** = 0.39 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 6/3/1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.09 (s, 1H, H-8), 6.94 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.85 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-6'), 6.76 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.68 (s, 1H, H-5), 4.16 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 – 3.74 (m, 3H, 2H, OCH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>-3), 2.75 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

*Stufe 2:* Triethylamin (47.8 μL, 346 μmol), Dichlor-*p*-Cymol-Ruthenium(II)-Dimer (21.1 mg, 34.4 μmol) und (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin (25.2 mg, 68.7 μmol) in abs. DMF (1.7 mL) gelöst. Nach der vorgeschriebenen Reaktionszeit wurde Stufe 1 (1.031 mg, 2.29 mmol) in abs. DMF (10 mL) hinzugefügt, auf 0 °C abgekühlt und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5/2, 2.21 mL) zugegeben. Es wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das braune, ölige Rohprodukt (842 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 8/2/0.5).

**Ausbeute über 2 Stufen:** 680 mg (1.98 mmol, 87 %) eines gelblichen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.39 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

Bestimmung des enantiomeren Überschusses erfolgte durch Derivatisierung mit (*S*)-Methylbenzylisocyanat (*er* > 99.5:0.5) und anschließender analytischer HPLC: Eluent n-Hexan/2-Propanol = 95/5, 1 mL min<sup>-1</sup>, λ = 242 nm, R<sub>t</sub> ((*R*)-Derivat): 30.5 min., R<sub>t</sub> ((*S*)-Derivat): 33.0 min., ***ee* = 97 %**, ***er* = 98.3:1.7**.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -21.5 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>), Lit.<sup>[155]</sup>: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -21.9 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

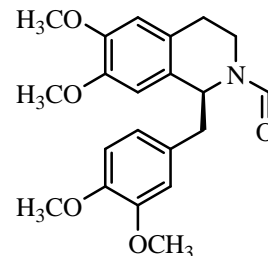
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.81 – 6.75 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'), 6.66, 6.59 (s, 2 x 1H, H-5, H-8), 4.13 (m, 1H H-1), 3.87, 3.86, 3.85, 3.83 (4 s, 4 x 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 – 3.15 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.92 – 2.66 (m, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>-4), 1.80 (br s, 1H, NH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[155]</sup>

**(S)-(+)-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (148)**

Modifizierte Darstellung nach *Elliott*.<sup>[153]</sup>

Es wurde **97c** (234 mg, 681  $\mu\text{mol}$ ) Ethylformiat (30 mL) gelöst und 2 Std. auf 85 °C. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/6/1) gereinigt.



**Ausbeute:** 252 mg (quant.) eines hellgelben Schaums.

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +84.2 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>), Lit.<sup>[68]</sup>: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +86.3 (c = 1.02, CHCl<sub>3</sub>).

**Fp:** 133.5 – 134 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 1:1 als A und B vor)  $\delta$  = 8.14 (CHO<sup>B</sup>), 7.70 (CHO<sup>A</sup>), 6.81 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-5<sup>'B</sup>), 6.74 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-5<sup>'A</sup>), 6.66 (dd,  $J$  = 8.3 Hz,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H-6<sup>'B</sup>), 6.62 – 6.59 (m, 4H, H-8<sup>B</sup>, H-8<sup>A</sup>, H-2<sup>'A</sup>, H-6<sup>'A</sup>), 6.57 (s, 1H, H-5<sup>B</sup>), 6.50 (s, 1H, H-5<sup>A</sup>), 6.33 (s, 1H, H-2<sup>'B</sup>), 5.52 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-1<sup>B</sup>), 4.57 (dd,  $J$  = 8.9 Hz,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, H-1<sup>A</sup>), 4.48 (ddd,  $J$  = 12.8 Hz,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H-3<sup>A</sup><sub>b</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.56 (ddd,  $J$  = 13.0 Hz,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, H-3<sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.30 – 3.23 (m, 1H, Ar-CH<sup>B</sup><sub>b</sub>), 3.17 – 2.77 (m, 7H, H-3<sup>A</sup><sub>a</sub>, Ar-CH<sup>A</sup><sub>2</sub>, Ar-CH<sup>B</sup><sub>a</sub>, H-3<sup>B</sup><sub>a</sub>, H-4<sup>A</sup><sub>b</sub>, H-4<sup>B</sup><sub>b</sub>), 2.70 (dq,  $J$ <sub>d</sub> = 16.0 Hz,  $J$ <sub>q</sub> = 4.8 Hz,  $J$ <sub>q</sub> = 2.2 Hz, 1H, H-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 2.60 (dq,  $J$ <sub>d</sub> = 16.0 Hz,  $J$ <sub>q</sub> = 4.1 Hz,  $J$ <sub>q</sub> = 2.8 Hz, 1H, H-4<sup>B</sup><sub>a</sub>) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 344.1 (100) [M – CHO + H]<sup>+</sup>, 327.1 (32) [M + H]<sup>+</sup>, 394.1 (26) [M + Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 394.1630, gefunden: 394.1620.

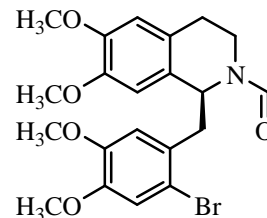
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[68]</sup>

**(S)-(+)-1-(2-Brom-4,5-dimethoxybenzyl)-2-formyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (149)**

Modifizierte Darstellung nach *Takana*.<sup>[102]</sup>

Es wurden **148** (252 mg, 679  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) gelöst und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (0.5 mL) versetzt. Anschließend wurde  $\text{Br}_2$  (38.2  $\mu\text{L}$ ) bei 0 °C zugefügt. Dann wurde 4 Std. gerührt, wobei die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt wurde.

Zum Abbruch der Reaktion wurde gesättigte  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL) hinzugefügt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaCl}$  Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.



**Ausbeute:** 294 mg (653  $\mu\text{mol}$ , 96 %) eines hellbraunen Öls.

$R_f = 0.27$  (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2 = 5/3/1$ ).

$[\alpha]_D^{25} = +129.4$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3067, 2999, 2939, 2843, 1669, 1508, 1438, 1258, 1220, 1165, 1114, 1030, 859 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 als A und B vor):  $\delta = 8.10$  (s, 1H,  $\text{CHO}^{\text{B}}$ ), 7.64 (s, 1H,  $\text{CHO}^{\text{A}}$ ), 7.06 (s, 1H,  $\text{H-3}^{\text{A}}$ ), 6.97 (s, 1H,  $\text{H-3}^{\text{B}}$ ), 6.73 (s, 1H,  $\text{H-8}^{\text{A}}$ ), 6.70 (s, 1H,  $\text{H-6}^{\text{B}}$ ), 6.63 (s, 1H,  $\text{H-5}^{\text{A}}$ ), 6.57 (s, 1H,  $\text{H-5}^{\text{B}}$ ), 6.48 (s, 1H,  $\text{H-6}^{\text{A}}$ ), 6.43 (s, 1H,  $\text{H-8}^{\text{B}}$ ), 5.65 (t,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H-1}^{\text{B}}$ ), 4.75 – 4.71 (dd,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $J = 4.1 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H-1}^{\text{A}}$ ), 4.53 – 4.45 (ddd,  $J = 13.0 \text{ Hz}$ ,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H-3}^{\text{A}_b}$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3^{\text{A}}$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3^{\text{A}}$ ), 3.84 (s, 9H,  $\text{OCH}_3^{\text{A}}$ , 2 x  $\text{OCH}_3^{\text{B}}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3^{\text{A}}$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3^{\text{B}}(\text{C-4}')$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3^{\text{B}}$ ), 3.66 – 3.62 (m, 1H,  $\text{H-3}^{\text{B}_b}$ ), 3.59 – 3.51 (m, 1H,  $\text{H-3}^{\text{B}_a}$ ), 3.33 – 3.26 (m, 1H,  $\text{Ar-CH}^{\text{B}_b}$ ), 3.25 – 3.19 (m, 2H,  $\text{Ar-CH}^{\text{A}_b}$ ,  $\text{H-3}^{\text{A}_a}$ ), 3.15 – 3.10 (m, 1H,  $\text{Ar-CH}^{\text{B}_a}$ ), 3.03 – 2.98 (m, 1H,  $\text{Ar-CH}^{\text{A}_a}$ ), 2.94 – 2.87 (m, 2H,  $\text{H-4}^{\text{A}_b}$ ,  $\text{H-4}^{\text{B}_b}$ ), 2.78 – 2.72 (m, 2H,  $\text{H-4}^{\text{A}_a}$ ,  $\text{H-4}^{\text{B}_a}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , liegt als Rotamerengemisch im Verhältnis 2:1 als A und B vor):  $\delta = 161.7$  ( $\text{CHO}^{\text{A}}$ ), 161.6 ( $\text{CHO}^{\text{B}}$ ), 149.3 ( $\text{C-5}^{\text{A}}$ ), 149.0 ( $\text{C-4}^{\text{A}}$ ), 148.8 ( $\text{C-7}^{\text{A}}$ ), 148.8 ( $\text{C-5}^{\text{B}}$ ), 148.6 ( $\text{C-4}^{\text{B}}$ ), 148.5 ( $\text{C-7}^{\text{B}}$ ), 148.1 ( $\text{C-6}^{\text{A}}$ ), 148.0 ( $\text{C-6}^{\text{B}}$ ), 129.5 ( $\text{C-1}^{\text{B}}$ ),

129.0 (C-1<sup>A</sup>), 127.7 (C-4<sup>A</sup><sub>a</sub>), 127.5 (C-4<sup>B</sup><sub>a</sub>), 126.7 (C-8<sup>B</sup><sub>a</sub>), 126.5 (C-8<sup>A</sup><sub>a</sub>), 116.2 (C-3<sup>A</sup>), 115.7 (C-3<sup>B</sup>), 115.7 (C-2<sup>A</sup>), 115.0 (C-6<sup>A</sup>), 114.8 (C-2<sup>B</sup>), 114.4 (C-6<sup>B</sup>), 112.0 (C-5<sup>A</sup>), 111.8 (C-5<sup>B</sup>), 110.8 (C-8<sup>B</sup>), 110.3 (C-8<sup>A</sup>), 57.3 (C-1<sup>B</sup>), 56.6, 56.5, 56.3, 56.1 (4 x OCH<sub>3</sub><sup>A</sup>), 56.5, 56.4, 56.3, 56.2 (4 x OCH<sub>3</sub><sup>B</sup>), 51.2 (C-1<sup>B</sup>), 43.5 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>A</sup>), 41.4 (Ar-CH<sub>2</sub><sup>B</sup>), 40.9 (C-3<sup>B</sup>), 34.7 (C-3<sup>A</sup>), 29.5 (C-4<sup>B</sup>), 28.1 (C-4<sup>A</sup>) ppm.

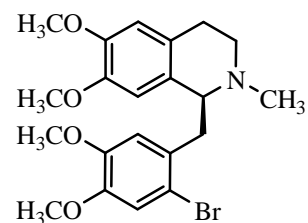
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 451.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 472.0 (40) [M + Na]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 450.0916, gefunden: 450.0930.

**(S)-(+)-1-(2-Brom-4,5-dimethoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (98)**

Modifizierte Darstellung nach Rice.<sup>[175]</sup>

In einem ausgeheizten Kolben wurde **149** (18.2 mg, 40.4 μmol) unter Argonatmosphäre vorgelegt und in abs. THF (2 mL) gelöst. Dann wurde BH<sub>3</sub>·THF (1 M in THF, 40.4 μL) langsam bei 0 °C hinzugegeben. Die Reaktion wurde 1.5 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde vorsichtig mit HCl (1 M,



5 mL) versetzt und 4 Std. auf 100 °C erhitzt. Die resultierende Lösung wurde nach dem Abkühlen mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde dann mit NaOH (1 M) alkalisch gestellt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt (13.8 mg, gelbes Öl) wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1) gereinigt.

**Ausbeute:** 9.8 mg (0.22 μmol, 56 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +40.1 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>), Lit.<sup>[181]</sup>: [α]<sub>D</sub> = +44 (CHCl<sub>3</sub>).

**Fp:** 156.5–158 °C, Lit.<sup>[105]</sup>: 146 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2999, 2932, 2837, 2797, 1607, 1506, 1462, 1379, 1254, 1218, 1161, 1137, 1101, 1029, 859, 800 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.98$  (s, 1H, H-3'), 6.60 (s, 1H, H-6'), 6.57 (s, 1H, H-5), 5.94 (s, 1H, H-8), 3.86 – 3.84 (m, 1H, H-1), 3.83, 3.83, 3.72, 3.53 (4s, 4 x 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.40 – 3.22 (m, 2H, H-3<sub>b</sub>, Ar- $\text{CH}_b$ ), 2.95 – 2.90 (m, 3H, H-3<sub>a</sub>, Ar- $\text{CH}_a$ , H-4<sub>a</sub>), 2.79 – 2.71 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>), 2.60 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ , **HMBC**, **HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148.3$ , 148.1, 147.9, 146.7 (C-6, C-7, C-4', C-5'), 130.5 (C-4<sub>a</sub>), 125.5 (C-8<sub>a</sub>), 115.4, 115.2 (C-3', C-6'), 115.1 (C-2'), 111.3, 111.2 (C-5, C-8), 62.1 (C-1), 56.3, 56.2, 56.0, 55.7 (4 x  $\text{OCH}_3$ ), 46.7 (C-3), 42.4 (N- $\text{CH}_3$ ), 40.6 (Ar- $\text{CH}_2$ ), 24.8 (C-4) ppm.

**ESI-MS**:  $m/z$  (%) = 436.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

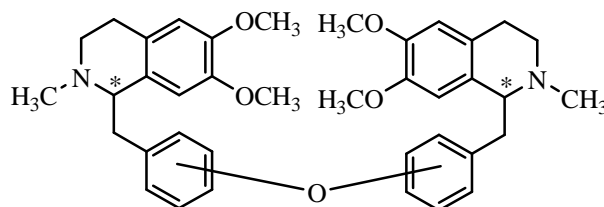
**ESI-HRMS**: berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4 + \text{H}]^+$ : 436.1123, gefunden: 436.11102.

### 5.3.3 Darstellung von Bisbenzylisochinolininen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Ullmann-Kupplung

Modifizierte Darstellung nach *Ma.*<sup>[103]</sup>

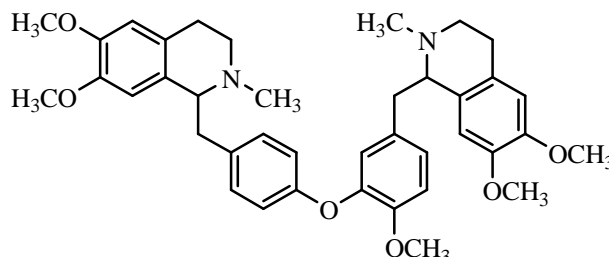
In einem ausgeheizten, mit Argon geflutetem, Mikrowellengefäß wurden das Phenol (1 mmol), das Halogenid (1 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3 Äq.),  $\text{CuI}$  (0.1 Äq.) und *N,N*-Dimethylglycin (0.3 Äq.) in abs. DMF suspendiert. Anschließend



wurde 1-2 Std. auf 160 °C durch Bestrahlung mit Mikrowellen erhitzt (*CEM Discover*, Luftkühlung aus, IR-Temperaturkontrolle, maximale Leistung 150 W). Nach dem Druckausgleich und Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Toluol codestilliert, auf Kieselgel aufgebracht und säulenchromatographisch gereinigt.

**(±)-*O*-Methylthalibrin (81) und Diastereomer**(in der Literatur auch bekannt als (±)-*O*-Methylauricin)Synthese A:

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **81** ausgehend von (±)-Laudanidin **90a** (9.1 mg, 26.6 μmol), Bromid **89a** (10 mg, 26.6 μmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26 mg, 79.7 μmol), CuI (0.5 mg, 2.66 μmol) und *N,N*-Dimethylglycin (1.1 mg, 7.97 μmol)



in abs. DMF (1 mL). Nach 1 Std. Reaktionszeit in der Mikrowelle wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/2/0.5) gereinigt. Nach Überschichten mit Et<sub>2</sub>O kristallisierte das braune Öl aus.

**Ausbeute:** 11.0 mg (17.2 μmol, 65 %) eines bräunlichen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/6/1).

**Fp:** 135.2–136.1 °C, Lit.<sup>[182]</sup>: 141–142 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.00 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.89 – 6.74, 6.55 – 6.52 (2 m, 7H, H-5, H-3', H-5', H-5'', H-2''', H-5''', H-6'''), 6.08, 6.02 (2 s, 2H, H-8, H-8''), 3.83, 3.81, 3.79 (OCH<sub>3</sub>(6,6',4''')), 3.70-3.64 (m, 2H, H-1, H-1''), 3.61, 3.57 (OCH<sub>3</sub>(7, 7'')), 3.20 – 3.03 (m, 4H, H-3<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>'', Ar-CH<sub>b</sub>, Ar-CH<sub>b</sub>''), 2.84 – 2.68 (m, 7H, H-3<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>'', Ar-CH<sub>a</sub>, Ar-CH<sub>a</sub>'', H-4<sub>b</sub>), 2.61 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>''), 2.53, 2.48 (2 s, 6H, 2 x N-CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 320.2 (100) [M + 2H]<sup>2+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup>: 639.3434, gefunden: 639.3452.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[182, 183]</sup>

Synthese B:

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung **81** ausgehend von (±)-Laudanidin **90a** (8.2 mg, 23.9 μmol), Iodid **89b** (10 mg, 23.6 μmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23 mg, 70.8 μmol), CuI (0.4 mg, 2.36 μmol) und *N,N*-Dimethylglycin (1.0 mg, 7.08 μmol) in abs.



DMF (1 mL). Nach 1 Std. Reaktionszeit in der Mikrowelle wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/2/0.5) gereinigt. Durch Überschichten mit Et<sub>2</sub>O kristallisierte das braune Öl aus.

**Ausbeute:** 11.2 mg (17.5 μmol, 74 %) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/6/1).

**Fp:** 137.3 – 138.5 °C, Lit.<sup>[182]</sup>: 141-142 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2930, 2854, 2832, 1608, 1507, 1463, 1272, 1251, 1225, 1126, 1099, 1014, 862, 827 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.99 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.89 – 6.85 (m, 2H, H-6'', H-5'''), 6.77 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.69 (dd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, H-2'''), 6.56, 6.53 (2 s, 2H, H-5, H-5''), 5.99, 5.91 (2 s, 2H, H-8, H-8'), 3.83, 3.81 (OCH<sub>3</sub>(6, 6'')), 3.79 (OCH<sub>3</sub>(4''')), 3.77 – 3.73 (m, 2H, H-1, H-1''), 3.58, 3.53 (OCH<sub>3</sub>(7, 7'')), 3.40 – 3.10 (m, 4H, H-3<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>'', Ar-CH<sub>b</sub>, Ar-CH<sub>b</sub>''), 2.95 – 2.72 (m, 7H, H-3<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>'', Ar-CH<sub>a</sub>, Ar-CH<sub>a</sub>'', H<sub>2</sub>-4, H-4<sub>b</sub>''), 2.68 – 2.61 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>''), 2.61, 2.54 (2 s, 6H, 2 x N-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 156.6 (C-4'), 150.0 (C-3'''), 147.8, 147.7 (C-6, C-6''), 146.6, 146.6 (C-7, C-7''), 144.6 (C-4'''), 133.0 (C-1'''), 132.1 (C-1'), 131.1 (C-2', C-6'), 126.3 (C-6'''), 122.7 (C-2'''), 117.9 (C-3', C-5'), 112.7 (C-5'''), 111.3, 111.2, 111.2, 111.0 (C-5, C-5'', C-8, C-8''), 65.0, 64.8 (C-1, C-1''), 56.2, 55.9, 55.9, 55.7, 55.7 (5 x OCH<sub>3</sub>), 46.5, 46.2 (-3, C.3''), 42.2, 41.9 (2 x N-CH<sub>3</sub>), 40.6, 40.4 (Ar-CH<sub>2</sub>, Ar-CH<sub>2</sub>''), 24.7, 24.5 (C-3, C-3'') ppm.

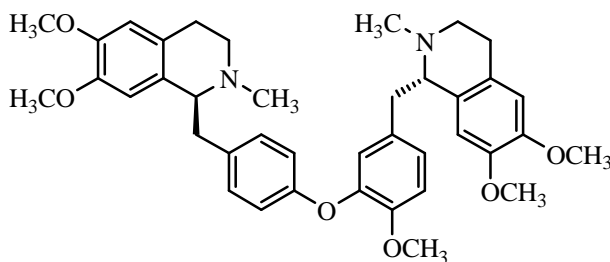
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 320.2 (100) [M + 2H]<sup>2+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup>: 639.3434, gefunden: 639.3419.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[182, 183]</sup>

**(+)-*O*-Methylthalibrin (77)**

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **77** ausgehend von (+)-Laudanidin **100** (5.3 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ ), Bromid **99a** (5.8 mg, 15.4  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (15.2 mg, 46.6  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{CuI}$  (0.29 mg, 1.54  $\mu\text{mol}$ ) und *N,N*-Dimethylglycin (0.65 mg,



4.66  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (0.3 mL). Nach 1.5 Std. Reaktionszeit in der Mikrowelle wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 6/1/0.5) gereinigt. Nach Überschichten mit  $\text{Et}_2\text{O}$  kristallisierte das braune Öl aus.

**Ausbeute:** 5.0 mg (7.83  $\mu\text{mol}$ , 51 %) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2$  = 6/3/1).

**Fp:** 126.2 – 127.4 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = +79.2 ° (c = 0.45,  $\text{CHCl}_3$ ), Lit.<sup>[184]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}$  = +82 ° (c = 0.36,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2999, 2928, 2854, 2832, 1608, 1507, 1464, 1255, 1226, 1124, 1102, 1015, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.98 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.86 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H, H-5'''), 6.81 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1H, H-6'''), 6.75 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.69 (d,  $^4J$  = H-2'''), 6.54, 6.50 (2 s, 2H, H-5, H-5''), 6.03, 5.96 (2 s, 2H, H-8, H-8''), 3.81, 3.79 ( $\text{OCH}_3$ (6, 6'')), 3.78 ( $\text{OCH}_3$ (4''')), 3.68 – 3.63 (m, 2H, H-1, H-1''), 3.58, 3.54 ( $\text{OCH}_3$ (7, 7'')), 3.25 – 3.08 (m, 4H, H-3<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>'', Ar- $\text{CH}_b$ , Ar- $\text{CH}_b$ ''), 2.87 – 2.70 (m, 7H, H-3<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>'', Ar- $\text{CH}_a$ , Ar- $\text{CH}_a$ '', H<sub>2</sub>-4, H-4<sub>b</sub>''), 2.65–2.58 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>''), 2.54, 2.49 (2 s, 6H, 2 x N- $\text{CH}_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 156.5 (C-4'), 149.9 (C-4'''), 147.5, 147.0 (C-6, C-6''), 1146.5, 146.5 (C-7, C-7''), 144.6 (C-4'''), 133.0 (C-1'''), 132.8 (C-1'), 131.0 (C-2', C-6'), 128.6 (C-8<sub>a</sub>, C-8<sub>a</sub>''), 126.2 (C-6'''), 125.9 (C-4<sub>a</sub>, C-4<sub>a</sub>''), 122.6 (C-2'''), 116.9 (C-3', C-5'), 112.6 (C-5'''), 111.3, 111.2, 111.1, 111.0 (C-5, C-5'', C-8, C-8''), 65.0, 64.8 (C-1, C-1''), 56.2, 55.9, 55.9, 55.7, 55.6 (5 x  $\text{OCH}_3$ ), 46.8, 46.6 (C-3, C-3''), 42.6, 42.4 (2 x N- $\text{CH}_3$ ), 40.7, 40.4 (Ar- $\text{CH}_2$ , Ar- $\text{CH}_2$ ''), 25.3, 25.2 (C-4, C-4'') ppm.

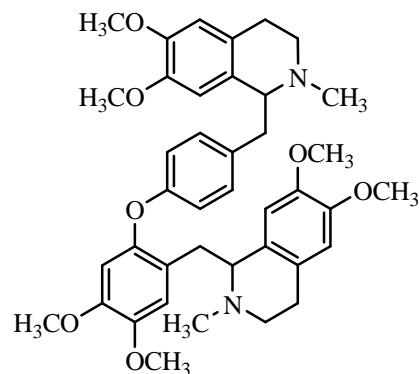
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 639.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[C_{39}H_{46}N_2O_6 + H]^+$ : 639.3434, gefunden: 639.3437.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[184]</sup>

### (±)-*O*-Tetramethylmagnolamin (**84**) und Diastereomer

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **84** ausgehend von (±)-Armapavin **90b** (10 mg, 31.9 μmol), Bromid **91** (13.8 mg, 31.9 μmol),  $Cs_2CO_3$  (31 mg, 95.1 μmol), CuI (0.6 mg, 3.19 μmol) und *N,N*-Dimethylglycin (1.2 mg, 9.51 μmol) in abs. DMF (0.5 mL). Nach 1.5 Std. Reaktionszeit in der Mikrowelle wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/ $HNEt_2$  = 7/1/0.5) gereinigt. Nach Überschichten mit Petrolether kristallisierte das braune Öl aus.



**Ausbeute:** 15.9 mg (23.8 μmol, 75 %) eines leicht braunen Feststoffes.

$R_f$  = 0.41 (Cyclohexan/EtOAc/ $HNEt_2$  = 6/3/1).

**Fp:** 142 – 142.5 °C, Lit.<sup>[95]</sup>: 143–144.5 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2999, 2930, 2850, 2833, 1610, 1502, 1464, 1289, 1251, 1218, 1102, 1003, 911, 861  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.01 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.76 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.59 (s, 1H, H-2'''), 6.54 (s, 2H, H-5, H-5''), 6.51 (s, 1H, H-5'''), 6.15 – 6.12 (m, 2H, H-8, H-8''), 3.83, 3.76 (2 s, 2 x 6H, 4 x  $OCH_3$ ), 3.74 – 3.66 (m, 2H, H-1, H-1''), 3.62 – 3.59 (m, 6H, 2 x  $OCH_3$ ), 3.20 – 3.09 (m, 3H, H-3<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>'', Ar- $\underline{CH}_b$ ), 3.03 – 2.97 (m, 1H, Ar- $\underline{CH}_b$ ''), 2.85 – 2.67 (m, 6H, H-3<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>'', Ar- $\underline{CH}_a$ , Ar- $\underline{CH}_a$ '', H-4<sub>b</sub>, H-4<sub>b</sub>''), 2.59 – 2.54 (m, 2H, H-4<sub>a</sub>, H-4<sub>a</sub>'') ppm.

**$^{13}C$  NMR, HMBC, HSQC** (150.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 151.0 (C-1'), 149.8, 148.7, 147.2, 146.7, 145.6, 145.5 (C-6, C-7, C-6'', C-7'', C-3''', C-4'''), 141.5 (C-1'''), 131.2 (C-4'), 131.1 (C-2', C-6'), 123.9 (C-6'''), 116.1 (C-3', C-5'), 114.8 (C-2'''), 111.3, 111.2, 111.1, 111.0 (C-5, C-5'', C-8, C-8''), 106.1 (C-5'''), 65.5, 65.4 (C-1, C-1''), 56.4, 56.2, 56.0,

55.9, 55.8, 55.7 (6 x OCH<sub>3</sub>), 47.0, 46.9 (C-3, C-3''), 42.7, 42.6 (2 x N-CH<sub>3</sub>), 40.7 (Ar-CH<sub>2</sub>), 35.1 (Ar-CH<sub>2</sub>''), 25.2, 24.4 (C-4, C-4'') ppm.

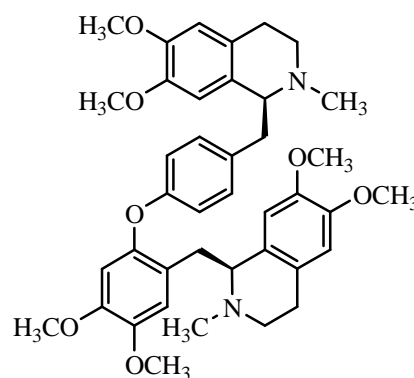
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 335.1 (100) [M + 2H]<sup>2+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> + H]<sup>+</sup>: 669.3540, gefunden: 669.3558.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[95]</sup>

### (+)-*O*-Tetramethylmagnolamin (**78**)

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift erfolgte die Darstellung von **78** ausgehend von (+)-Armepavin **67** (10,7 mg, 34,3 μmol), Bromid **98** (15 mg, 34,3 μmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33,6 mg, 103 μmol), CuI (0,7 mg, 3,43 μmol) und *N,N*-Dimethylglycin (1,44 mg, 3,43 μmol) in abs. DMF (0,25 mL). Nach 1 Std. Reaktionszeit in der Mikrowelle wurde die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 7/1/0,5) gereinigt. Nach Überschichten mit Petrolether kristallisierte das braune Öl aus.



**Ausbeute:** 11,5 mg (17,2 μmol, 50 %) eines hellbraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0,4 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**Fp:** 145,3 – 145,9 °C, Lit.<sup>[105]</sup>: 148 – 149,5 °C.

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +85,6 ° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>), Lit.<sup>[185]</sup>: **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +86,2 ° (c = 1,016, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2999, 2930, 2854, 2836, 1609, 1502, 1464, 1289, 1253, 1217, 1102, 1005, 912, 861 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,01 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6,76 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6,58 (s, 1H, H-2'''), 6,54 (s, 2H, H-5, H-5''), 6,51 (s, 1H, H-5'''), 6,13, 6,12 (2 s, 2H, H-8, H-8''), 3,83, 3,82, 3,76, 3,76 (4 s, 12H, 4 x OCH<sub>3</sub>), 3,72 – 3,72, 3,69 – 3,67 (2 m, 2H, H-1, H-1''), 3,61, 3,58 (2 s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3,20 – 3,09 (m, 3H, H-3<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>'', Ar-CH<sub>b</sub>), 3,00 (dd, J = 13,4 Hz, J = 6,0 Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>''), 2,85 – 2,67 (m, 6H, H-3<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>'', Ar-CH<sub>a</sub>, Ar-CH<sub>a</sub>''), H-4<sub>b</sub>, H-4<sub>b</sub>''), 2,60 – 2,53 (m, 2H, H-4<sub>a</sub>, H-4<sub>a</sub>'') ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 157.2 (C-1'), 148.2, 147.4, 147.4, 147.2, 146.6, 146.5 (C-6, C-7, C-6'', C-7'', C-3''', C-4'''), 141.5 (C-1'''), 133.6 (C-4'), 131.0 (C-2', C-6'), 129.8, 129.3 (C-4<sub>a</sub>, C-4<sub>a</sub>''), 126.3, 126.3 (C-8<sub>a</sub>, C-8<sub>a</sub>''), 123.9 (C-6'''), 116.0 (C-3', C-5'), 114.8 (C-2'''), 111.3, 111.2, 111.1, 111.0 (C-5, C-5'', C-8, C-8''), 106.1 (C-5'''), 64.9, 63.4 (C-1, C-1'), 56.3, 56.2, 55.9, 55.8, 55.7, 55.7 (6 x  $\text{OCH}_3$ ), 47.0, 46.9 (C-3, C-3''), 42.9, 42.8 (2 x N- $\text{CH}_3$ ), 40.7, 35.0 (Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ , Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ''), 28.8, 25.4 (C-4, C-4'') ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 335.1 (100)  $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$ .

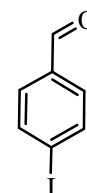
**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H}]^+$ : 669,3540, gefunden: 669,3533.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[105]</sup>

### 5.3.4 Edukte zu Kapitel 3.2.3

#### 4-Iodbenzaldehyd<sup>[186]</sup> (104b)

Zu einer Lösung von 4-Formylboronsäure (150 mg, 1.00 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) wurde *N*-Iodsuccinimid (270 mg, 1.20 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde unter Lichtausschluss 14 Std. bei 81 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt über Kieselgel filtriert (Cyclohexan/EtOAc = 10/1).



**Ausbeute:** 226 mg (9.76 mmol, 98 %) eines orangefarbenen Feststoffes.

**$R_f$**  = 0.71 (Cyclohexan/EtOAc = 2/1).

**Fp:** 77.2 – 78 °C, Lit.<sup>[187]</sup>: 76 °C.

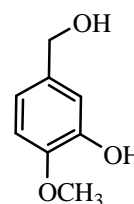
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.97 (s, 1H, CHO), 7.90 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H, H-3, H-5), 7.59 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H, H-2, H-6) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[188]</sup>

**4-Hydroxy-3-methoxybenzylalkohol (107)**

Modifizierte Darstellung nach Yang.<sup>[41]</sup>

Zu einer Lösung aus **105** (2.00 g, 13.1 mmol) in EtOH (10 mL) wurde NaBH<sub>4</sub> (597 mg, 15.8 mmol) portionsweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der verbliebene farblose Feststoff wurde in H<sub>2</sub>O (10 mL) aufgenommen und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt.



**Ausbeute:** 1.48 g (9.60 mmol, 73 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (Cyclohexan/EtOAc = 2/1).

**Fp:** 137.7 – 139.1 °C, Lit.<sup>[189]</sup>: 133.5 – 135.

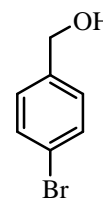
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.95 (d, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz, 1H, H-5), 6.85 – 6.84 (m, 2H, H-2, H-6), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[189]</sup>

**4-Brombenzylalkohol (106a)**

Modifizierte Darstellung nach Yang.<sup>[41]</sup>

Zu einer Lösung aus 4-Brombenzaldehyd (3.00 g, 16.2 mmol) in THF (5 mL) und EtOH (10 mL) wurde NaBH<sub>4</sub> (736 mg, 19.5 mmol) portionsweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der verbliebene farblose Feststoff wurde in H<sub>2</sub>O (10 mL) aufgenommen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt.



**Ausbeute:** 2.99 g (15.9 mmol, 98 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexan/EtOAc = 2/1).

**Fp:** 80.1 – 82 °C, Lit.<sup>[190]</sup>: 76 – 78 °C.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.48$  (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, H-3, H-5), 7.24 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, H-2, H-6), 4.66 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.71 (s, 1H, OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[190]</sup>

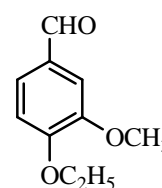
## 5.4 [1,3]-Benzyl-Umlagerung in Iminium Ionen

### 5.4.1 Darstellung der Edukte

#### 4-Ethoxy-3-methoxybenzaldehyd (150)

Modifizierte Darstellung nach *Habe*.<sup>[191]</sup>

Zu einer Lösung aus **119** (25.0 g, 164 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (24.0 g, 246 mmol) in DMF (30 mL) wurde Ethyliodid (26.4 g, 169 mmol) hinzugefügt und 90 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser (400 mL) gegossen. Der farblose Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) aufgenommen. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösung wurde mit Wasser und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, dann über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.



**Ausbeute:** 25.2 g (140 mmol, 85 %) eines farblosen Feststoffes.

$R_f = 0.55$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Fp:** 58 – 59 °C, Lit.<sup>[192]</sup>: 59 – 60 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3083, 298, 2835, 1681, 1585, 1509, 1466, 1267, 1229, 1136, 1032, 805$   $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.84$  (CHO), 7.44 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, H-6), 7.41 (d,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, H-2), 6.96 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, H-5), 4.19 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.51 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.1$  (CHO), 154.0 (C-4), 149.8 (C-3), 130.0 (C-1), 127.0 (C-6), 111.3 (C-2), 109.2 (C-5), 64.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 14.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 181.1 (60)  $[M + H]^+$ , 153.1 (100)  $[M + H - C_2H_5]^+$ .

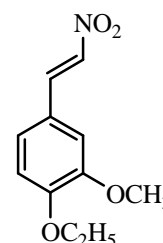
**ESI-HRMS:** berechnet für  $[C_{10}H_{12}O_3 + H]^+$ :  $m/z$  = 181.0859, gefunden: 181.0856.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[193]</sup>

#### 4-Ethoxy-3-methoxy- $\beta$ -nitrostyrol (151)

Modifizierte Darstellung nach *Bergner*.<sup>[151]</sup>

Eine Suspension aus **150** (19.5 g, 108 mmol) und  $NH_4OAc$  (8.32 g, 108 mmol) in  $CH_3NO_2$  (100 mL) wurde 2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab einen gelben Feststoff, welcher in  $CH_2Cl_2$  aufgenommen wurde. Die Lösung wurde mit  $H_2O$  gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt.



**Ausbeute:** 24 g (quant.) eines gelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.87 ( $CH_2Cl_2$ ).

**Fp:** 147 – 148 °C, Lit.<sup>[194]</sup>: 149 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3124, 2979, 1629, 1598, 1492, 1340, 1261, 1231, 1144, 1029, 979, 803  $cm^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.96 (d,  $^3J$  = 13.6 Hz, 1H,  $\beta$ -CH=), 7.53 (d,  $^3J$  = 13.6 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH=), 7.15 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.00 (d,  $^4J$  = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.90 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H, H-5), 4.16 (q,  $^3J$  = 7.0 Hz, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.50 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H,  $OCH_2CH_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 152.4 (C-3), 149.8 (C-4), 139.6 ( $\alpha$ -CH=), 135.2 ( $\beta$ -CH=), 124.8 (C-6), 122.7 (C-1), 112.3 (C-2), 110.5 (C-5), 64.7 ( $OCH_2CH_3$ ), 56.2 ( $OCH_3$ ), 14.7 ( $OCH_2CH_3$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 223.2 (100)  $[M]^+$ .

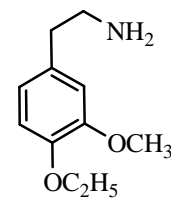
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[195]</sup>



**2-(4-Ethoxy-3-methoxyphenyl)ethylamin (120)**

Modifizierte Darstellung nach *Bermejo*.<sup>[152]</sup>

Eine Lösung von **151** (23.0 g, 103 mmol) in abs. THF (200 mL) wurde tropfenweise zu einer Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (15.7 g, 412 mmol) in abs. THF (150 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und sehr vorsichtig mit NaOH (1 M) versetzt, um Reste von



LiAlH<sub>4</sub> zu vernichten. Dann wurde filtriert und THF im Vakuum entfernt. Die verbleibende wässrige Lösung wurde mit EtOAc (4 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt (9.83 g eines braunen Öls) wurde mit Hilfe einer Kugelrohr-Destillation (145 °C, 8.4 x 10<sup>-3</sup> mbar) gereinigt.

**Ausbeute:** 5.0 g (25.6 mmol, 25 %) eines hellgelben Wachses.

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 2/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3365, 2978, 2935, 2874, 1656, 1589, 1515, 1466, 1420, 1260, 1233, 1141, 1035, 805 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, H-5), 6.72 (m, 2H, H-2, H-6), 4.07 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.94, 2.69 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2 x 2H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.45 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 149.3 (C-3), 146.8 (C-4), 132.5 (C-1), 120.8 (C-6), 112.9, 112.4 (C-2, C-5), 64.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 43.8 (N-CH<sub>2</sub>), 39.8 (Ar-CH<sub>2</sub>), 15.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

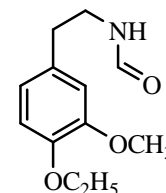
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 219.1 (48) [M + Na]<sup>+</sup>, 179.1 (81) [M + H - NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 151.1 (100) [M - C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 196.1332, gefunden: 196.1331; berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 179.1067, gefunden: 179.1065.

**N-Formyl-(4-Ethoxy-3-methoxyphenyl)ethylamin (152)**

Modifizierte Darstellung nach *Elliott*.<sup>[153]</sup>

Das Phenethylamin **120** (1.0 g, 5.12 mmol) wurde in Ethylformiat (10.9 g, 12 mL, 147 mmol) gelöst und anschließend 2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab ein gelbes Rohprodukt (1.24 g), welches säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 4/1/0.5 (990 mL) → 4/4/1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 1.01 g (4.52 mmol, 88 %) eines hellgelben Waxes.

**R<sub>f</sub>** = 0.2 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 4/4/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3357, 3059, 2978, 2936, 2874, 1664, 1515, 1466, 1388, 1261, 1232, 1142, 1034, 805 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.14 (CHO), 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, H-5), 6.70 (m, 2H, H-2, H-6), 5.54 (br s, 1H, NH), 4.07 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.51 (dq, J = 13.5 Hz, J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.45 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, DEPTQ** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.2 (CHO), 149.7 (C-3), 147.4 (C-4), 131.1 (C-1), 121.1 (C-6), 113.3, 112.5 (C-2, C-5), 64.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 39.4 (N-CH<sub>2</sub>), 35.3 (Ar-CH<sub>2</sub>), 15.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

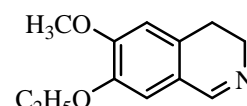
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 224.13 (12) [M + H]<sup>+</sup>, 179.11 (100) [M - CH<sub>2</sub>NO]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 246.1101, gefunden: 246.1092.

**7-Ethoxy-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin (118b)**

Modifizierte Darstellung nach *Werner*.<sup>[155]</sup>

Zu einer Lösung von **152** (0.50 g, 2.24 mmol) in abs. Toluol (10 mL) wurde POCl<sub>3</sub> (1.03 g, 616  $\mu$ L, 6.71 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Std. zum Rückfluss erhitzt, wobei der



Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt wurde. Dann wurde das Toluol im Vakuum entfernt. Der verbleibende braune Rest wurde mit PE (10 mL) gewaschen und in 1,4-Dioxan (10 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde auf Eis (25 g) gegossen und mit Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden verworfen und die wässrigen Phasen wurden mit NaOH (1 M) auf pH 12 eingestellt. Es folgte Extraktion mit EtOAc

(4 x 20 mL), Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum. Das braune, ölige Rohprodukt (534 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 4/4/1).

**Ausbeute:** 309 mg (1.51 mmol, 67 %) eines hellbraunen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 4/4/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3073, 2931, 2861, 1675, 1605, 1512, 14636, 1264, 1141, 1023, 997, 926 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.21 (H-1), 6.81 (s, 1H, H-8), 6.67 (s, 1H, H-5), 4.11 (q, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (pseudo-t, <sup>3</sup>J<sub>app</sub> = 8.0 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.67 (pseudo-t, <sup>3</sup>J<sub>app</sub> = 8.0 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.48 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, DEPTQ** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 159.8 (C-1), 151.8 (C-7), 147.2 (C-8), 130.0, 125.5 (C-4<sub>a</sub>, C-8<sub>a</sub>), 121.8 (C-6), 112.2, 110.8 (C-5, C-8), 64.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 47.6 (C-3), 25.0 (C-8), 15.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

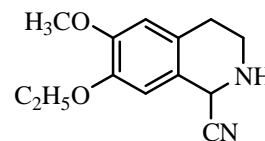
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 206.12 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 206.1176, gefunden: 206.1173.

### 7-Ethoxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril (**117b**)

Modifizierte Darstellung nach Kobor.<sup>[34]</sup>

Eine Lösung von KCN (198 mg, 1.81 mmol) in H<sub>2</sub>O (1.04 mL) wurde zu einer Lösung von 7-Ethoxy-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin **118b** (198 mg, 964  $\mu$ mol) in MeOH (253  $\mu$ L) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt, langsam mit konz. HCl (1.01 mL) versetzt und 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung langsam mit einem Argon-Gegenstrom entgast und vorsichtig mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) verdünnt. Die resultierende Lösung wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt kristallisierte nach Überschichten mit Et<sub>2</sub>O aus.



**Ausbeute:** 169 mg (728  $\mu$ mol, 75 %) eines hellroten Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**Fp:** 129 – 130 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3385, 3055, 2983, 2208, 1677, 1608, 1518, 1465, 1266, 1223, 1120, 1040, 736  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.67, 6.61 (2 s, 2 x 1H, H-5, H-8), 4.95 (s, 1H, H-1), 4.14-4.04 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.30 – 3.23 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.90 – 2.82 (m, 1H, H<sub>b</sub>-2), 2.71 – 2.65 (m, 1H, H<sub>a</sub>-2), 2.10 (br s, 1H, NH), 1.46 (t, 3H,  $^3J$  = 7 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 149.7 (C-7), 147.4 (C-6), 127.1 (C-8a), 121.2 (C-4a), 120.4 (CN), 112.5 (C-8), 111.1 (C-5), 64.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 48.2 (C-1), 41.0 (C-3), 28.0 (C-3), 14.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

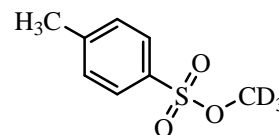
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 233.13 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ :  $m/z$  = 233.1285, gefunden: 233.1281.

### **$[\text{H}_3]$ -Methyl *p*-toluolsulfonat (153)**

Modifizierte Darstellung nach *Quast*.<sup>[196]</sup>

Zu einer Suspension aus NaH (17.2 g, 0.72 mol) in abs. THF (200 mL) wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (61.3 g, 0.32 mol) in abs. THF (100 mL) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt und  $\text{CD}_3\text{OD}$  (20 mL, 0.45 mol) wurde über einen Zeitraum von 120 min. hinzugefügt. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (400 mL) gegossen und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeengt.



**Ausbeute:** 37.0 g (0.20 mol, 61 %) eines farblosen Feststoffes.

**$R_f$**  = 0.5 (Cyclohexan/EtOAc = 1/1).

**Fp:** 28 – 29 °C, Lit.<sup>[197]</sup>: 27.8 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2924, 2852, 2087, 1640, 1459, 1361, 1192, 1179, 994, 816  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.77 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2 x 1H; H-2, H-6), 7.34 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2 x 1H; H-3, H-5), 2.44 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 130.0$  (C-2, C-6), 128.2 (C-3, C-5), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**EI-MS:**  $m/z$  (%) = 189 (47)  $[\text{M}]^+$ , 155 (38)  $[\text{M} - \text{OCD}_3]^+$ , 91 (100)  $[\text{M} - \text{SO}_3\text{CD}]^+$ .

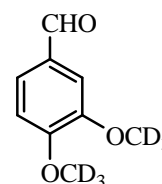
**FAB-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{D}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$ : 190.0617, gefunden: 190.0611.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[197]</sup>

### 3,4-Bis-(trideuteromethoxy)benzaldehyd (122)

Modifizierte Darstellung nach *Kanewskaja*<sup>[198]</sup>

Eine Lösung aus KOH (9.90 g, 176 mmol) in MeOH (150 mL) wurde im schwachen Argon-Strom im Ultraschallbad entgast, mit Protocatechualdehyd (10.0 g, 72.4 mmol) und **153** (32.9 g, 173 mmol) versetzt und 90 min. zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (600 mL) gegeben und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (6 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde zweimal mit KOH (5% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 100 mL) und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/ $\text{EtOAc} = 1/1$  gereinigt.



**Ausbeute:** 4.38 g (25.4 mmol, 35 %) eines farblosen Feststoffes.

$R_f = 0.65$  (Cyclohexan/ $\text{EtOAc} = 1/1$ ).

**Fp:** 43 – 44 °C.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3076, 2849, 2253, 2073, 1690, 1589, 1510, 1441, 1290, 1145, 989, 802 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.86$  (s, 1H, CHO), 7.46 (dd,  $^3J = 8.2 \text{ Hz}$ ,  $^2J = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 7.41 (d,  $^2J = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 6.98 (d,  $^3J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-5) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR, **PENDANT** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.2$  (CHO), 127.1 (C-2), 110.5 (C-6), 109.0 (C-5) ppm.

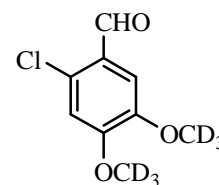
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 173.11 (24)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 145.11 (100)  $[\text{M} - \text{CHO}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_9\text{H}_4\text{D}_6\text{O}_3 + \text{H}]^+$ :  $m/z = 173.1079$ , gefunden: 173.1076.

**2-Chlor-4,5-bis-(trideuteromethoxy)benzaldehyd (154)**

Modifizierte Darstellung nach *Kametani*.<sup>[199]</sup>

Der Aldehyd **122** (300 mg, 1.73 mmol) wurde in  $\text{CHCl}_3$  (0.4 mL) gelöst und mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (393  $\mu\text{L}$ , 4.87 mmol) bei 0 °C versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die gelbe Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Zur Reinigung wurde aus *tert*-Butyl-methyl-ether umkristallisiert.



**Ausbeute:** 91.2 mg (0.44 mmol, 26 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.8 (Cyclohexan/EtOAc = 1/1).

**Fp:** 137 – 138 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3074, 2874, 2238, 2076, 1672, 1594, 1508, 1406, 1290, 1228, 980, 868  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.32 (s, 1H, CHO), 7.39 (s, 1H, H-3), 6.89 (s, 1H, H-6) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188.8 (CHO), 132.2 (C-1), 125.5 (C-2), 112.6 (C-6), 110.0 (C-3) ppm.

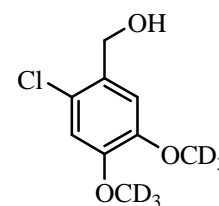
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 207.07 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_9\text{H}_3\text{D}_6\text{ClO}_3 + \text{H}]^+$ :  $m/z$  = 207.0690, gefunden: 207.0688.

**2-Chlor-4,5-bis-(trideuteromethoxy)benzylalkohol (155)**

Modifizierte Darstellung nach *Yang* und *Sarkanen*.<sup>[41, 200]</sup>

$\text{NaBH}_4$  (13.6 mg, 368  $\mu\text{mol}$ ) wurde langsam zu einer Lösung von **154** (152 mg, 736  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (5 mL) und THF (5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 40 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der verbleibende, weiße Feststoff wurde mit HCl (1 M, 5 mL) versetzt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt.



**Ausbeute:** 154 mg (quant.) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.56$  (Cyclohexan/EtOAc = 1/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3400, 2954, 2881, 2254, 2073, 1646, 1503, 1402, 1280, 1228, 1178, 1103, 995, 862 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.99$  (s, 1H, H-3), 6.86 (s, 1H, H-6), 4.72 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 1.84 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H, OH) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 130.5$  (C-1), 123.7 (C-6), 112.6, 111.8 (C-2, C-5), 62.9 (Ar- $\text{CH}_2$ ) ppm.

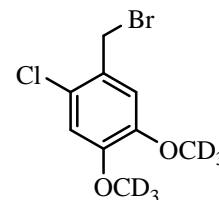
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 191.07 (100)  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_9\text{H}_3\text{D}_6\text{ClO}_2 + \text{H}]^+$ :  $m/z = 191.0740$ , gefunden: 191.0742.

### 2-Chlor-4,5-bis-(trideuteromethoxy)benzylbromid (121)

Modifizierte Darstellung nach *van Oeveren*.<sup>[43]</sup>

Eine Lösung von **155** (150 mg, 719  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (3 mL) wurde mit Pyridin (14.7  $\mu\text{L}$ , 180  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{PBr}_3$  (26.9  $\mu\text{L}$ , 286  $\mu\text{mol}$ ) bei 0 °C versetzt und 10 min. bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe einer kleinen Menge Eis wurde das Reaktionsgemisch mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde zur Aufbewahrung in abs. THF (2 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze  $\text{CaCO}_3$  versetzt.



**Ausbeute:** 175 mg (644  $\mu\text{mol}$ , 90 %) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.52$  (Cyclohexan/EtOAc = 2/1).

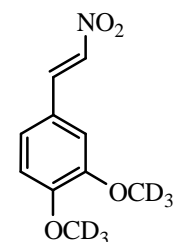
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.89$  (s, 1H, H-3), 6.86 (s, 1H, H-6), 4.58 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 270.00  $[\text{M}]^+$ .

**3,4-Bis-(trideuteromethoxy)- $\beta$ -nitrostyrol (156)**

Modifizierte Darstellung nach *Bergner*.<sup>[151]</sup>

Es wurden (**122**) (2.00 g, 11.6 mmol) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (887 mg, 11.6 mmol) vorgelegt. Anschließend wurde  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (16 mL) hinzugefügt und 2.5 Std. zum Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das braune Rohprodukt in  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen. Es folgte Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 15 mL) und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mehrfach aus EtOH umkristallisiert.



**Ausbeute:** 2.50 g (quant.) eines orangebraunen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.1 (Cyclohexan/EtOAc = 3/1).

**Fp:** 138.0 – 140.0 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3118, 2073, 1554, 1514, 1481, 1283, 1231, 1182, 1104, 1021, 852  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.97 (d,  $^3J$  = 13.6 Hz, 1H,  $\beta$ -CH=), 7.53 (d,  $^3J$  = 13.6 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH=), 7.18 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.00 (d,  $^4J$  = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H, H-5) ppm.

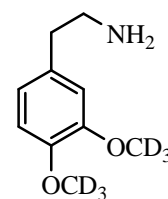
**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.8 (C-3), 149.6 (C-4), 139.3 ( $\alpha$ -CH=), 135.2 ( $\beta$ -CH=), 124.6 (C-6), 122.8 (C-1), 111.4 (C-5), 110.3 (C-2), 53.4 ( $\text{OCD}_3$ ) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 238.1 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**2-[3,4-Bis-(trideuteromethoxy)phenyl]ethylamin (157)**

Modifizierte Darstellung nach *Bermejo*.<sup>[152]</sup>

Zu einer Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (1.80 g, 47.4 mmol) in abs. THF (200 mL) wurde unter Eiskühlung tropfenweise **156** (2.50 g, 11.6 mmol) gelöst in abs. THF (20 mL) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und sehr vorsichtig mit NaOH (1 M) versetzt, um Reste von  $\text{LiAlH}_4$  zu vernichten. Dann wurde filtriert und THF im Vakuum entfernt. Die





verbleibende wässrige Lösung wurde mit EtOAc (4 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt.

**Ausbeute:** 1.65 g (8.86 mmol, 76 %) eines braunen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.1 (Cyclohexan/EtOAc = 1/1).

**IR** (NaCl): 3366, 2927, 2854, 1509, 1426, 1270, 1237, 1143, 1103, 1010, 991, 803 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, H-5), 6.75 – 6.73 (m, 2H, H-2, H-6), 2.95, 2.72 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2 x 2H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.48 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.0 (C-3), 147.5 (C-4), 132.4 (C-1), 120.8 (C-6), 112.1, 112.0 (C-2, C-5), 43.7 (N-CH<sub>2</sub>), 39.6 (Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.

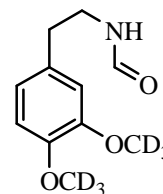
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 188.0 (19) [M + H]<sup>+</sup>, 171.0 (100) [M + H – NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>D<sub>6</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: *m/z* = 188.1558, gefunden: 188.1574.

### ***N*-Formyl-[3,4-bis-(trideuteromethoxy)phenyl]ethylamin (158)**

Modifizierte Darstellung nach Elliott.<sup>[153]</sup>

Das Phenethylamin **157** (108 mg, 0.57 mmol) wurde in Ethylformiat (5.2 mL) gelöst und anschließend 2.5 Std. zum Rückfluss erhitzt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab ein gelbes Rohprodukt, welches säulenchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 1/1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 67.5 g (0.31 mmol, 55 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.81 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 1/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3354, 3048, 2928, 2866, 1659, 1509, 1270, 1237, 1144, 1103, 1007, 804 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.15 (CHO), 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, H-5), 6.75 – 6.71 (m, 2H, H-2, H-6), 5.50 (br s, 1H, NH), 3.51 (dq, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.78 (pseudo-t, *J*<sub>app</sub> = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.2 (CHO), 131.0 (C-1), 121.0 (C-6), 112.0, 111.5 (C-2, C-5), 39.4 (N-CH<sub>2</sub>), 35.2 (Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.

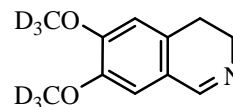
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 238.0 (100)  $[M + Na]^+$ , 216.0 (62)  $[M + H]^+$ , 170.9 (100)  $[M - CH_2NO]^+$ .

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[C_{11}H_9D_6NO_3 + Na]^+$ :  $m/z$  = 238.1326, gefunden: 238.1336.

### 6,7-Bis-(trideuteromethoxy)-3,4-dihydroisochinolin (118a)

Modifizierte Darstellung nach *Werner*.<sup>[155]</sup>

Zu einer Lösung von **158** (67.5 mg, 0.31 mmol) in abs. Toluol (1.7 mL) wurde  $POCl_3$  (96.2 mg, 57.6  $\mu$ L, 0.63 mmol) bei 0 °C hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 2.5 Std. zum Rückfluss



erhitzt, wobei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt wurde. Dann wurde das Toluol im Vakuum entfernt. Der verbleibende braune Rest wurde mit Petrolether (5 mL) gewaschen und in 1,4-Dioxan (5 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde auf Eis (10 g) gegossen und mit  $Et_2O$  (2 x 5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden verworfen und die wässrigen Phasen wurden mit NaOH (1 M) auf pH 12 eingestellt. Es folgte Extraktion mit EtOAc (4 x 5 mL), Trocknen über  $Na_2SO_4$  und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum

**Ausbeute:** 35.8 mg (0.18 mmol, 58 %) eines braunen Harzes.

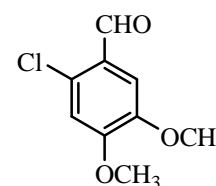
$R_f$  = 0.47 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  = 1/1)

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.23 (H-1), 6.80 (s, 1H, H-8), 6.66 (s, 1H, H-5), 3.75 – 3.70 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.67 (pseudo-t,  $^3J_{app}$  = 7.8 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

### 2-Chlor-4,5-dimethoxybenzaldehyd (160)

Modifizierte Darstellung nach *Kametani*.<sup>[199]</sup>

**45d** (100 mg, 602  $\mu$ mol) wurde in  $CHCl_3$  (130  $\mu$ L) gelöst und bei 0 °C mit  $SO_2Cl_2$  (166  $\mu$ L, 2.05 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Zur Reinigung des Produktes wurde dieses aus *tert*-Butylmethyl-ether umkristallisiert.



**Ausbeute:** 52.3 mg (261  $\mu\text{mol}$ , 43 %).

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (Cyclohexan/EtOAc = 1/1).

**Fp:** 138 – 139 °C, Lit.<sup>[201]</sup>: 140 °C.

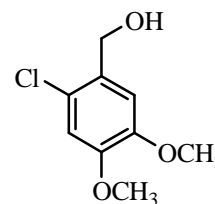
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.32 (s, 1H, CHO), 7.39 (s, 1H, H-3), 6.88 (s, 1H, H-6), 3.96, 3.92 (2 s, 2 x 3H, 2 x OCH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[202]</sup>

### 2-Chlor-4,5-dimethoxybenzylalkohol (161)

Modifizierte Darstellung nach *Yang* und *Sarkanen*.<sup>[41, 200]</sup>

NaBH<sub>4</sub> (94.0 mg, 2.49 mmol) wurde langsam zu einer Lösung von **160** (1.00 g, 4.98 mmol) in MeOH (20 mL) und THF (20 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der verbliebene, weiße Feststoff wurde mit HCl (1 M, 20 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt.



**Ausbeute:** 1.01 g (quant.) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (Cyclohexan/EtOAc = 1/1).

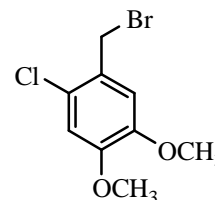
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.98 (s, 1H, H-3), 6.85 (s, 1H, H-6), 4.71 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.88, 3.86 (2 s, 2 x 3H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 1.93 (s, 1H, OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[203]</sup>

**2-Chlor-4,5-dimethoxybenzylbromid (111)**

Modifizierte Darstellung nach *Yamaguchi*.<sup>[42]</sup>

Eine Lösung von **161** (100 mg, 493  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (2 mL) wurde auf 0 °C abgekühlt, mit  $\text{PPh}_3$  (194 mg, 740  $\mu\text{mol}$ ) und *N*-Bromsuccinimid (121 mg, 740  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und 10 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt, mit NaOH (1 M, 5 mL) versetzt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das rötlich gefärbte Öl (184 mg) wurde über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc = 2/1) filtriert und erneut im Vakuum eingengt. Das Produkt wurde zur Aufbewahrung in abs. THF (2 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze  $\text{CaCO}_3$  versetzt.



**Ausbeute:** 131 mg (quant.) eines hellgelben Öls.

$R_f = 0.75$  (Cyclohexan/EtOAc = 1/1).

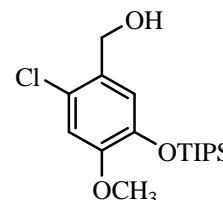
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.89$  (s, 1H, H-3), 6.86 (s, 1H, H-6), 4.58 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.89, 3.88 (2 s, 2 x 3H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[203]</sup>

**2-Chlor-4-methoxy-5-(triisopropylsilyloxy)benzylalkohol (162)**

Modifizierte Darstellung nach *Kametani*.<sup>[199]</sup>

Der Benzylalkohol **46a** (1.00 g, 3.22 mmol) wurde in  $\text{CHCl}_3$  (1 mL) gelöst und bei 0 °C mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (288  $\mu\text{L}$ , 3.54 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde einen Tag bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (15 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.



**Ausbeute:** 1.01 g (2.93 mmol, 91 %) eines farblosen Öls.

$R_f = 0.28$  (Cyclohexan/EtOAc = 5/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3381, 2943, 2866, 1501, 1463, 1440, 1270, 1160, 880, 856, 680 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.96 (s, 1H, H-3), 6.82 (s, 1H, H-6), 4.64 (s, 2H, Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.89 (br s, 1H, OH), 1.28 – 1.19 (m, 3H, CH), 1.08 (d,  $^3J$  = 7.5 Hz, 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

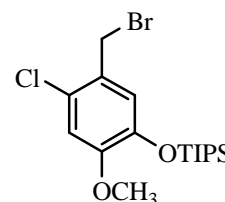
**$^{13}\text{C}$  NMR, DEPTQ** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 150.9 (C-4), 144.6 (C-5), 130.2 (C-1), 127.4 (C-2), 120.9 (C-6), 113.2 (C-3), 62.7 (Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 17.9 (6 x  $\text{CH}_3$ ), 13.0 (3 x CH) ppm.

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 344.3 (100)  $[\text{M}]^+$ .

### 2-Chloro-4-methoxy-5-(triisopropanylsilanyloxy)benzylbromid (163)

Modifizierte Darstellung nach *van Oeveren*.<sup>[43]</sup>

Zu einer Lösung von **162** (500 mg, 1.45 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) wurden Pyridin (28.2  $\mu\text{L}$ , 346  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{PBr}_3$  (54.0  $\mu\text{L}$ , 579  $\mu\text{mol}$ ) bei 0 °C hinzugefügt und 10 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, mit einer kleinen Menge Eis versetzt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde zur Aufbewahrung in abs. THF (10 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze  $\text{CaCO}_3$  versetzt.



**Ausbeute:** 533 mg (1.31 mmol, 90 %) eines farblosen Öls.

**$R_f$**  = 0.79 (Cyclohexan/ $\text{EtOAc}$  = 5/1).

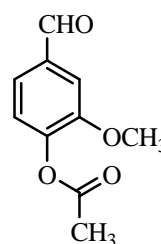
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.91 (s, 1H, H-3), 6.82 (s, 1H, H-6), 4.52 (s, 2H, Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.28 – 1.19 (m, 3H, CH), 1.09 (d,  $^3J$  = 7.2 Hz, 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 152.0 (C-4), 144.8 (C-5), 127.2 (C-1), 126.1 (C-2), 122.6 (C-6), 113.4 (C-3), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 31.3 (Ar- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 18.0 (6 x  $\text{CH}_3$ ), 13.0 (3 x CH) ppm.

**Acetylvanillin (164)**

Modifizierte Darstellung nach *Becker*.<sup>[204]</sup>

Vanillin **119** (5.00 g, 32.9 mmol) wurde in Pyridin (3.20 mL, 39.5 mmol) gelöst. Es wurde Acetanhydrid (3.1 mL, 32.9 mmol) hinzugefügt und 2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Eis (50 g) gegossen und mit HCl (1 M) angesäuert, wobei ein gelber Feststoff ausfiel. Dieser wurde in EtOAc aufgenommen. Die Lösung wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der verbliebene Feststoff wurde aus EtOH (50 mL) umkristallisiert.



**Ausbeute:** 5.54 g (28.0 mmol, 85 %) eines hellgelben Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (Petrolether/EtOAc = 5/2).

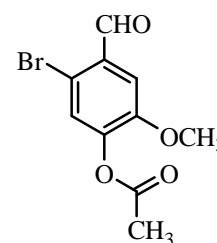
**Fp:** 78 – 79 °C, Lit.<sup>[205]</sup>: 77 – 78 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.95 (s, 3H, CHO), 7.50 (d, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, H-2), 7.48 (dd, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.22 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, H-5), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[206]</sup>

**6-Brom-acetylvanillin<sup>[207]</sup> (165)**

Acetylvanillin **164** (5.00 g 25.8 mmol) und NaOAc (5.0 g, 61.9 mmol) wurden in konz. HOAc (12 mL) suspendiert. Die Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt und langsam mit einer Lösung aus Brom (4.12 g, 25 mmol) in konz. HOAc (13 mL) versetzt. Nach beendeter Brom-Zugabe wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf 45 °C erwärmt. Danach wurde das rötliche Reaktionsgemisch auf Eis (200 g) gegossen. Der gelbe Feststoff wurde abgesaugt und aus EtOH (80 mL) umkristallisiert.



**Ausbeute:** 4.10 g (15.0 mmol, 58 %) eines farblosen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Petrolether/EtOAc = 5/2).

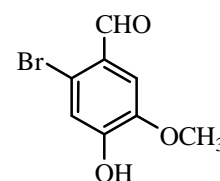
**Fp:** 111 – 112 °C, Lit.<sup>[207]</sup>: 109 – 110 °C.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.26$  (s, 1H, CHO), 7.51 (s, 1H, H-5), 7.35 (s, 1H, H-2), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[207]</sup>

### 6-Brom-vanillin<sup>[207]</sup> (166)

Zu einer Lösung aus **165** (9.26 g, 33.9 mmol) in THF (90 mL) wurde KOH (4.15 g, 73.9 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (34 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann auf Eiswasser (200 mL) gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit HCl (1 M) angesäuert, wobei ein hellbrauner Feststoff ausfiel. Dieser wurde abgesaugt und aus EtOH (45 mL) umkristallisiert.



**Ausbeute:** 7.12 g (30.8 mmol, 91 %) eines farblosen Feststoffes.

$R_f = 0.17$  (Petrolether/EtOAc = 5/1).

**Fp:** 172 – 173 °C, Lit.<sup>[207]</sup>: 174 – 175 °C.

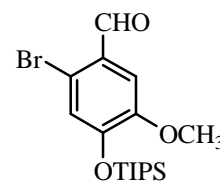
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.18$  (s, 1H, CHO), 7.43 (s, 1H, H-5), 7.18 (s, 1H, H-2), 6.15 (s, 1H, OH), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[207]</sup>

### 2-Brom-5-methoxy-4-(triisopropylsilyloxy)benzaldehyd (167)

Modifizierte Darstellung nach *Ramacciotti*.<sup>[40]</sup>

Zu einer Lösung von **166** (400 mg, 1.73 mmol) in abs. DMF (5 mL) wurden Imidazol (413 mg, 6.06 mmol) und Triisopropylsilylchlorid (334 mg, 1.73 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) verdünnt und mit *n*-Hexan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.



**Ausbeute:** 606 mg (1.56 mmol, 90 %) eines leicht gelben Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.88 (Petrolether/EtOAc = 5/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2941, 2867, 1690, 1584, 1495, 1463, 1389, 1290, 1212, 1159, 993, 880, 749 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.12 (s, 1H, CHO), 7.41 (s, 1H, H-6), 7.08 (s, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.32 – 1.22 (m, 3H, CH), 1.10 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

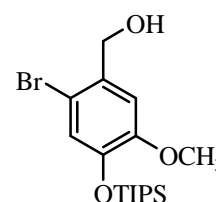
**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 191.2 (CHO), 152.2 (C-5), 150.9 (C-4), 127.1 (C-1), 124.6 (C-3), 111.2 (C-6), 110.7 (C-2), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 17.9 (6 x CH<sub>3</sub>), 13.0 (3 x CH) ppm.

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 387.1 (100) [M]<sup>+</sup>.

## 2-Brom-5-methoxy-4-(triisopropylsilanyloxy)benzylalkohol (168)

Modifizierte Darstellung nach Yang.<sup>[41]</sup>

NaBH<sub>4</sub> (28.5 mg, 753  $\mu$ mol) wurde langsam zu einer Lösung von **167** (583 mg, 1.51 mmol) in MeOH (5 mL) und THF (5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende, weiße Feststoff wurde mit HCl (1 M, 10 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt.



**Ausbeute:** 550 mg (1.41 mmol, 94 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (Cyclohexan/EtOAc = 5/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3363, 2942, 2868, 1601, 1468, 1382, 1311, 1205, 1156, 901, 883 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.03, 6.96 (s, 2 x 1H, H-3, H-6), 4.67 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.93 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H, OH), 1.28 – 1.19 (m, 3H, CH), 1.09 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 150.6 (C-5), 146.0 (C-4), 132.4 (C-1), 124.3 (C-3), 112.6 (C-6), 112.1 (C-2), 65.2 (Ar-CH<sub>2</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 18.0 (6 x CH<sub>3</sub>), 13.0 (3 x CH) ppm.

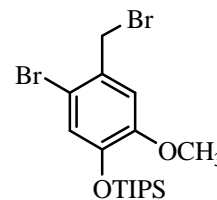
**FAB-MS:**  $m/z$  = (100) 389.1 [M]<sup>+</sup>.



**2-Brom-5-methoxy-4-(triisopropylsilanyloxy)benzylbromid (169)**

Modifizierte Darstellung nach *van Oeveren*.<sup>[43]</sup>

Zu einer Lösung von **168** (550 mg, 1.41 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) wurden Pyridin (27.5 µL, 337 µmol) und PBr<sub>3</sub> (53 µL, 565 µmol) bei 0 °C hinzugefügt und 10 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, mit einer kleinen Menge Eis versetzt und mit Et<sub>2</sub>O



(4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit gesättigter NaCl-Lösung und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde zur Aufbewahrung in abs. THF (10 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze CaCO<sub>3</sub> versetzt.

**Ausbeute:** 589 mg (1.30 mmol, 92 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.83 (Cyclohexan/EtOAc = 5/1).

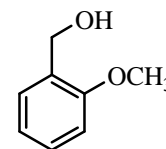
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.03 (s, 1H, H-3), 6.90 (s, 1H, H-6), 4.57 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.28 – 1.20 (m, 3H, CH), 1.09 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 150.7 (C-5), 147.0 (C-4), 129.4 (C-1), 124.6 (C-3), 114.6 (C-2), 114.3 (C-6), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 34.4 (Ar-CH<sub>2</sub>), 18.0 (6 x CH<sub>3</sub>), 13.0 (3 x CH) ppm.

**2-Methoxybenzylalkohol (170)**

Modifizierte Darstellung nach *Yang*.<sup>[41]</sup>

Zu einer Lösung von 2-Methoxybenzaldehyd (5.00 g, 36.7 mmol) in THF (10 mL) und MeOH (10 mL) wurde portionsweise NaBH<sub>4</sub> (0.69 g, 18.4 mmol) hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit,



HCl (1 M, 20 mL) versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt.

**Ausbeute:** 3.28 g (23.7 mmol, 65 %) eines orangefarbenen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (Cyclohexan/EtOAc = 2/1).

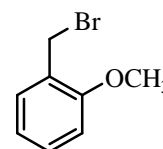
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31 - 7.27$  (m, 2H, H-4, H-6), 6.95 (td,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H, H-3), 6.89 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, H-5), 4.69 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.32 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H, OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[208]</sup>

## 2-Methoxybenzylbromid (171)

Modifizierte Darstellung nach Yamaguchi.<sup>[42]</sup>

Es wurde **170** (2.07 g, 15.0 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) bei 0 °C gelöst. Anschließend wurden  $\text{PPh}_3$  (5.73 g, 21.9 mmol) und *N*-Bromsuccinimid (3.57 g, 21.8 mmol). Die Reaktionsmischung wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) in die Reaktionslösung gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL) extrahiert, nacheinander mit  $\text{NaOH}$  (1 M, 20 mL) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wurde durch Kieselgel filtriert (Cyclohexan/ $\text{EtOAc} = 2/1$ ) und das Laufmittel anschließend im Vakuum entfernt.



**Ausbeute:** 2.36 g (11.7 mmol, 78 %) eines rötlichen Öls.

$R_f = 0.46$  (Cyclohexan/ $\text{EtOAc} = 5/1$ )

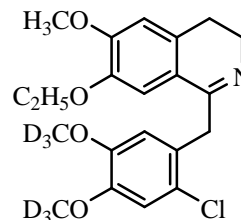
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34 - 7.32$  (m, 1H, H-3), 7.32 - 7.28 (m, 1H, H-5), 6.95 - 6.91 (m, 1H, H-4), 6.90 - 6.88 (m, 1H, H-6), 4.57 (s, 2H, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[209]</sup>

**1-[2-Chlor-4,5-bis-(trideuteromethoxy)benzyl]-7-ethoxy-6-methoxy-3,4-dihydroisochinolin (172)**

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.2.2**:

*Stufe 1*: KHMDS (274 mg, 1.37 mmol) in abs. THF (4 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **117b** (160 mg, 688  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (4 mL), **121** (187 mg, 688  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (2 mL). Es wurde 2 Std. bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ein viskoses, gelbes Öl (280 mg) erhalten. Aufgrund der hohen Luftempfindlichkeit des erhaltenen Rohproduktes wurde dieses ohne weitere Reinigung umgesetzt.<sup>[156]</sup>



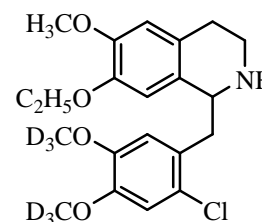
$R_f = 0.26$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.97, 6.84, 6.79, 6.65$  (4 s, 4 x 1H, H-5, H-8, H-3', H-6'), 4.13-4.01 (m, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.65 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.39 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**1-[2-Chlor-4,5-bis-(trideuteromethoxy)benzyl]-7-ethoxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (123)**

Modifizierte Darstellung nach *Sladkov*.<sup>[171]</sup>

Das 1-Benzyl-3,4-dihydroisochinolin **172** (688  $\mu\text{mol}$ ) wurde in einer Mischung aus MeOH (2.5 mL) und THF (2.5 mL) gelöst und portionsweise mit NaBH<sub>4</sub> (65.2 mg, 1.72 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit NaOH (1 M, 5 mL) versetzt und mit EtOAc (4 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Die Reaktion ergab ein gelbliches Öl (266 mg), welches säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 7/1/0.5) gereinigt wurde.



**Ausbeute über 2 Stufen:** 223 mg (560  $\mu\text{mol}$ , 81 %) eines hellgelben Öls.

$R_f = 0.43$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3345, 3047, 2926, 2831, 2218, 2070, 1608, 1505, 1394, 1263, 1225, 1109, 1036, 968, 860, 732\text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.89 (s, 1H, H-3'), 6.75 (s, 1H, H-6'), 6.72 (s, 1H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-5), 4.23 – 4.20 (m, 1H, H-1), 4.07 – 4.02 (q, <sup>3</sup>J = 13.8 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.33 – 3.23 (m, 2 x 1H, H-3<sub>b</sub>, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.98 – 2.86 (m, 2 x 1H, H-3<sub>a</sub>, Ar-CH<sub>a</sub>), 2.81 – 2.68 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.92 (br s, 1H, NH), 1.44 (t, <sup>3</sup>J = 13.8 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HMBC, HSQC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.4, 148.2 (C-4', C-5'), 147.9 (C-6), 146.6 (C-7), 130.6 (C-8a), 128.9 (C-2'), 127.6 (C-4a), 125.4 (C-1'), 114.4 (C-8), 112.9 (C-3'), 112.2 (C-5), 111.6 (C-6'), 64.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.1 (C-1), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 40.7 (C-3), 40.4 (Ar-CH<sub>2</sub>), 29.6 (C-4), 15.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

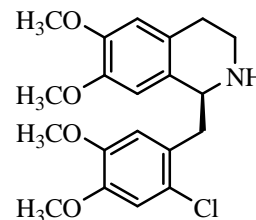
**ESI-MS:** *m/z* (%) = 398.20 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>D<sub>6</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: *m/z* = 398.2000, gefunden: 398.1997.

### (S)-(+)-1-(2-Chlor-4,5-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (112)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.2.2**:

*Stufe 1:* KHMDS (840 mg, 4.21 mmol) in abs. THF (10 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (459 mg, 2.10 mmol) in abs. THF (6 mL), **111** (587 g, 2.21 mmol) in abs. THF (10 mL). Es wurde 2 Std. bei -78 °C gerührt. Nach Aufarbeitung wurde ein viskoses, gelbes Öl (833 mg) erhalten.



**R<sub>f</sub>** = 0.62 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.98, 6.85, 6.80, 6.65 (4 s, 4 x 1H, H-5, H-8, H-3', H-6'), 4.09 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 2.65 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

*Stufe 2:* Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden Triethylamin (43.8 μL, 397 μmol), Dichlor-*p*-Cymol-Ruthenium(II)-Dimer (19.3 mg, 31.7 μmol) und (1*R*,2*R*)-*N*-(4-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylendiamin (23.1 mg, 64.1 μmol) in abs. DMF (1.5 mL) gelöst. Nach der vorgeschriebenen Reaktionszeit wurde Stufe 1 (833 mg, 2.10 mmol) in abs. DMF (10 mL) hinzugefügt, auf 0 °C abgekühlt und Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5/2, 2.03 mL) zugegeben. Es wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das hellbraune, ölige Rohprodukt (523 mg) wurde säulenchromatographisch gereinigt (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 8/1/1).

**Ausbeute über 2 Stufen:** 365 mg (966 μmol, 46 %) leicht bräunlichen Öls.

$R_f = 0.63$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/3/1).

**Fp:** 104 – 108 °C.

Bestimmung des enantiomeren Überschusses erfolgte durch Derivatisierung mit (*S*)-Methylbenzylisocyanat (*er* > 99.5:0.5) und anschließender analytischer HPLC: Eluent n-Hexan/2-Propanol = 80/20, 1 mL min<sup>-1</sup>,  $\lambda = 286$  nm,  $R_t$  ((*R*)-Derivat): 9.6 min.,  $R_t$  ((*S*) Derivat): 13 min., *ee* = **97 %**, *er* = **98.4:1.6**.

$[\alpha]_D^{25} = +23.1$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3401, 3058, 2935, 2837, 1608, 1510, 1354, 1261, 1221, 1167, 1112, 1033, 969, 859, 732$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.90$  (s, 1H, H-3'), 6.76 (s, 1H, H-6'), 6.69 (s, 1H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-5), 4.22 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-1), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 3.25 (ddd, *J* = 12 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-3<sub>b</sub>), 2.99 – 2.87 (m, 2 x 1H, H-3<sub>a</sub>, Ar-CH<sub>a</sub>), 2.78 – 2.71 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.67 (br s, 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 148.5$  (C-5'), 147.9 (C-4'), 147.8 (C-7), 147.4 (C-6), 130.8 (C-4a), 129.1 (C-2'), 127.6 (C-8a), 125.5 (C-1'), 114.5 (C-6'), 113.0 (C-3'), 112.1 (C-5), 110.0 (C-8), 56.4, 56.3, 56.2, 56.1 (4 x OCH<sub>3</sub>), 55.5 (C-1), 40.7 (Ar-CH<sub>2</sub>), 40.6 (C-3), 29.7 (C-4) ppm.

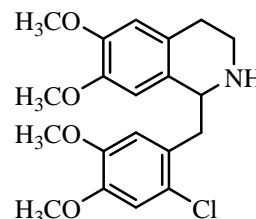
**FAB-MS:** *m/z* (%) = 378.2 (30) [M + H]<sup>+</sup>, 192.1 (100) [M – C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**FAB-HRMS:** berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: *m/z* = 378.1472, gefunden: 378.1472.

### 1-(2-Chlor-4,5-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (112a)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesvorschrift aus **Kapitel 5.3.1**:

KHMDS (1.46 g, 7.31 mmol) in abs. THF (20 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (797 mg, 3.65 mmol) in abs. THF (12 mL), **111** (1.02 g, 3.94 mmol) in abs. THF (15 mL), MeOH (5 mL), THF (20 mL), NaBH<sub>4</sub> (346 mg, 9.14 mmol). Die Reaktion ergab ein gelbes Öl (1.44 g), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/1/1) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 932 mg (2.46 mmol, 68 %) eines hellgelben Öls.

$R_f = 0.33$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3401, 3058, 2935, 2837, 1608, 1510, 1354, 1261, 1221, 1167, 1112, 1033, 969, 859, 732 \text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.90$  (s, 1H, H-3'), 6.76 (s, 1H, H-6'), 6.69 (s, 1H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-5), 4.22 (dd,  $J = 9.5 \text{ Hz}, J = 4.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31 (dd,  $J = 13.8 \text{ Hz}, J = 4.0 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 3.25 (ddd,  $J = 12 \text{ Hz}, J = 6.7 \text{ Hz}, J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-3<sub>b</sub>), 2.99 – 2.87 (m, 2 x 1H, H-3<sub>a</sub>, Ar-CH<sub>a</sub>), 2.78 – 2.71 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.67 (br s, 1H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 148.5$  (C-5'), 147.9 (C-4'), 147.8 (C-7), 147.4 (C-6), 130.8 (C-4a), 129.1 (C-2'), 127.6 (C-8a), 125.5 (C-1'), 114.5 (C-6'), 113.0 (C-3'), 112.1 (C-5), 110.0 (C-8), 56.4, 56.3, 56.2, 56.1 (4 x OCH<sub>3</sub>), 55.5 (C-1), 40.7 (Ar-CH<sub>2</sub>), 40.6 (C-3), 29.7 (C-4) ppm.

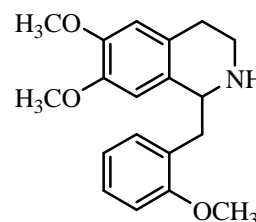
**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 378.2 (30) [M + H]<sup>+</sup>, 192.1 (100) [M – C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**FAB-HRMS:** berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z = 378.1472$ , gefunden: 378.1472.

### 1-(2-Methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (131)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.3.1**:

KHMDS (365 mg, 1.83 mmol) in abs. THF (5 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (200 mg, 916  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (5 mL), **171** (194 mg, 962  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (5 mL), MeOH (5 mL), THF (5 mL), NaBH<sub>4</sub> (86.6 mg, 2.29 mmol). Die Reaktion ergab ein gelbes Öl (981 mg), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 8/1/0.5) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 261 mg (832  $\mu\text{mol}$ , 91 %) eines hellgelben Öls.

$R_f = 0.49$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3006, 2931, 2832, 1601, 1511, 1492, 1462, 1241, 1222, 1112, 1028, 909, 727 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28 - 7.25$  (m, 1H, H-4'), 7.20–7.19 (m, 1H, H-6'), 6.96 – 6.92 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.70 (s, 1H, H-5), 6.61 (s, 1H, H-8), 4.19 (dd,  $J = 9.4$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-1), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.30 – 3.24 (m, 2H, H-3<sub>b</sub>, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.97 – 2.85 (m, 2H, H-3<sub>a</sub>, Ar-CH<sub>a</sub>), 2.78 – 2.75 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.75 (br s, 1H, NH) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 157.9$  (C-2'), 147.4, 146.1 (C-6, C-7), 131.5 (C-1'), 131.4 (C-6'), 128.0, (C-8<sub>a</sub>), 127.9 (C-4'), 127.3 (C-4<sub>a</sub>), 120.6 (C-5'), 111.8 (C-8), 110.6 (C-3'), 110.0 (C-5), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.2 (C-1), 40.3 (C-4), 38.0 (Ar-CH<sub>2</sub>), 29.7 (C-4) ppm.

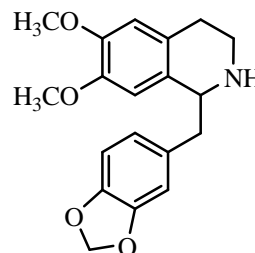
**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 314.2 (61)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 192.1 (100)  $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$ .

**FAB-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$ :  $m/z = 314.1756$ , gefunden: 314.1759.

### 6,7-Dimethoxy-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (129)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.3.1**:

KHMDS (53.4 mg, 268  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (1.5 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (29.3 mg, 134  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (1 mL), **47c** (30.4 mg, 141  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (1.5 mL), MeOH (2 mL),  $\text{NaBH}_4$  (14.3 mg, 378  $\mu\text{mol}$ ). Die Reaktion ergab ein braunes Öl (981 mg), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2 = 8/1/0.5$ ) gereinigt wurde. Überschichten mit  $\text{Et}_2\text{O}$  führte zum Auskristallisieren des Produktes.



**Ausbeute:** 30.6 mg (93.5  $\mu\text{mol}$ , 70 %) eines hellbraunen Feststoffes.

**$R_f$**  = 0.5 (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2 = 6/4/1$ ).

**Fp:** 92 – 92.8 °C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3000, 2939, 2838, 1609, 1503, 1488, 1441, 1247, 1223, 1112, 1038, 929, 860, 811 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR, COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.77$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-5'), 6.75 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-2'), 6.70 (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-6'), 6.63 (s, 1H, H-8), 6.59 (s, 1H, H-5), 5.94 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.10 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23 – 3.17 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.12 (dd,  $J = 13.8$  Hz,

$J = 4.4$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.96 – 2.90 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.84 (dd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 9.5$  Hz, 1H, Ar-CH<sub>a</sub>), 2.78 – 2.69 (m, 2H, H<sub>2-4</sub>), 2.04 (br s, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.9$  (C-3'), 147.7 (C-6), 147.3 (C-7), 146.3 (C-4'), 132.9 (C-1'), 130.5 (C-4<sub>a</sub>), 127.5 (C-8<sub>a</sub>), 122.5 (C-6'), 112.1 (C-5), 109.7 (C-8), 109.7 (C-2'), 108.5 (C-5'), 101.0 (OCH<sub>2</sub>O), 57.1 (C-1), 56.2, 56.0 (2 x OCH<sub>3</sub>), 42.5 (Ar-CH<sub>2</sub>), 40.8 (C-3), 29.6 (C-4) ppm.

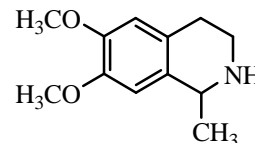
ESI-MS:  $m/z$  (%) = 192.1 (27) [M – C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 328.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: 328.1543, gefunden: 328.1541.

### (±)-Salsolidin (130)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.3.1**:

KHMDS (356 mg, 1.83 mmol) in abs. THF (2.5 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (200 mg, 0.91 mmol) in abs. THF (10 mL), Methyljodid (138 mg, 0.97 mmol, 50.5  $\mu$ L) in abs. THF (5 mL), MeOH (10 mL), NaBH<sub>4</sub> (86.6 mg, 2.29 mmol). Die Reaktion ergab ein gelbes Öl (214 mg). Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in HCl (15 mL, 1 M) gelöst, mit Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) extrahiert, die wässrigen Phasen alkalisch gestellt und erneut extrahiert (EtOAc, 2x 10 mL). Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



**Ausbeute:** 152 mg (0.73 mmol, 80 %) eines gelblichen Feststoffes.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 5/5/1).

**Fp:** 51 – 52 °C, Lit.<sup>[210]</sup>: 50 – 52 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.62$  (s, 1H, H-5), 6.56 (s, 1H, H-8), 4.03 (dd,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-1), 3.85, (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.28 – 3.22 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.03 – 2.96 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.78 – 2.75 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>), 2.67 – 2.61 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 1.78 (br s, 1H, NH), 1.44 (d,  $J = 3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 147.3$ , 147.2 (C-6, C-7), 132.5, 126.8 (C-4<sub>a</sub>, C-8<sub>a</sub>), 111.7, 109.0 (C-5, C-8), 56.0, 55.8 (2 x OCH<sub>3</sub>), 51.2 (C-1), 41.8 (C-3), 29.6 (C-4), 22.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**FAB/HR:**  $m/z =$  ber.: 208.1338 [M+H]<sup>+</sup>, gef. 208.1335 [M+H]<sup>+</sup>.



**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 208.2 (100)  $[M + H]^+$ , 192.1 (80)  $[M - CH_3]^+$ .

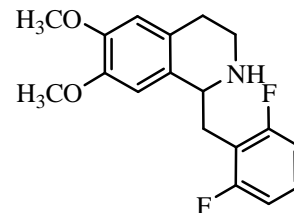
**FAB-HRMS:** berechnet für  $[C_{12}H_{17}NO_2 + H]^+$ :  $m/z$  = 208.1338, gefunden: 308.1335.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[211]</sup>

### 1-(2,6-Difluorbenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (132)

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.3.1**:

KHMDS (730 mg, 3.66 mmol) in abs. THF (10 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (400 mg, 1.83 mmol) in abs. THF (10 mL), 2,6-Difluorbenzylbromid (408 mg, 1.97 mmol) in abs. THF (8 mL), MeOH (10 mL),  $NaBH_4$  (173 mg, 4.58 mmol). Die Reaktion ergab ein farbloses Öl (600 mg), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/ $HNEt_2$  = 8/1/0.5) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 419 mg (1.31 mmol, 72 %) eines farblosen Feststoffes.

$R_f$  = 0.66 (Cyclohexan/EtOAc/ $HNEt_2$  = 6/3/1).

**Fp:** 77 – 79°C.

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3006, 3003, 2935, 2907, 2833, 1623, 1590, 1510, 1467, 1353, 1262, 1223, 1110, 1012, 937, 856, 778  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.24 – 7.16 (A-Teil eines  $ABB'XX'$ -Systems, m, 1H, H-4'), 6.92 – 6.89 (BB'-Teil eines  $ABB'XX'$ -Systems, m, 2H, H-3', H-5'), 6.63 (s, 1H, H-5), 6.60 (s, 1H, H-8), 4.17 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.32 – 3.26 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.10 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, Ar- $\underline{CH_2}$ ), 3.01 – 2.95 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.75 – 2.71 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.64 (br s, 1H, NH) ppm.

**$^{13}C$  NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 164.1, 160.9 (C-2', C-6'), 147.7, 147.3 (C-6, C-7), 130.7 (C-8a), 128.1 (C-4'), 127.3 (C-4a), 115.7 (C-1'), 111.9 (C-8), 111.5, 111.2 (C-3', C-5'), 109.8 (C-5), 56.1, 56.0 (2 x  $OCH_3$ ), 55.4 (C-1), 39.5 (C-3), 30.0 (Ar- $\underline{CH_2}$ ), 29.4 (C-4) ppm.

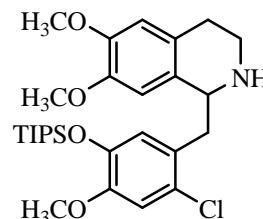
**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 320.2 (44)  $[M + H]^+$ , 192.1 (100)  $[M - C_7H_5F_2]^+$ .

**FAB-HRMS:** berechnet für  $[C_{18}H_{19}F_2NO_2 + H]^+$ :  $m/z$  = 320.1462, gefunden: 320.1473.

**1-[2-Chlor-4-methoxy-5-(triisopropylsilanyloxy)benzyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (128)**

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.3.1**:

KHMDS (487 mg, 2.44 mmol) in abs. THF (10 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (266 mg, 1.22 mmol) in abs. THF (8 mL), **164** (522 mg, 1.28 mmol) in abs. THF (10 mL), MeOH (10 mL), THF (10 mL), NaBH<sub>4</sub> (115 mg, 3.05 mmol). Die Reaktion ergab ein gelbes Öl (600 mg), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 8/1/0.5) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 524 mg (1.01 mmol, 83 %) eines hellgelben Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.71 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2939, 2861, 1608, 1499, 1460, 1325, 1265, 1227, 1114, 1014, 880, 851 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.87 (s, 1H, H-3'), 6.78 (s, 1H, H-6'), 6.71 (s, 1H, H-8), 6.59 (s, 1H, H-5), 4.18 (dd,  $J$  = 9.5 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>(C-4')), 3.22 – 3.19 (m, 2 x H, Ar-CH<sub>b</sub>, H-3<sub>b</sub>), 2.96 – 2.87 (m, 2 x 1H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 2.74 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.63 (br. s, 1H, NH), 1.28 – 1.19 (m, 3H, CH), 1.09 – 1.05 (m, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 150.3 (C-4'), 147.8, 147.4 (C-6, C-7), 144.4 (C-5'), 130.9 (C-4a), 129.0 (C-1'), 127.5 (C-8a), 125.5 (C-2'), 123.1 (C-6'), 113.6 (C-3'), 112.0 (C-5), 109.9 (C-8), 56.2, 56.0, 55.9 (3 x OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C-1), 40.2 (C-3), 39.7 (Ar-CH<sub>2</sub>), 29.7 (C-4), 18.0 (6 x CH<sub>3</sub>), 13.0 (3 x CH) ppm.

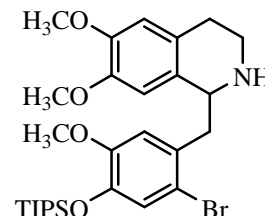
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 520.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>ClNO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup>: 520.2644, gefunden: 520.2645.

**1-[2-Brom-5-methoxy-4-(triisopropylsilanyloxy)benzyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (133)**

Die Synthese erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **Kapitel 5.3.1**:

KHMDS (487 mg, 2.44 mmol) in abs. THF (8 mL), 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril **50a** (266 mg, 1.22 mmol) in abs. THF (8 mL), **169** (580 mg, 1.28 mmol) in THF (10 mL), MeOH (10 mL), THF (10 mL), NaBH<sub>4</sub> (115 mg, 3.05 mmol). Die Reaktion ergab ein gelbes Öl (788 mg), welches durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 7/1/0.5) gereinigt wurde.



**Ausbeute:** 380 mg (695  $\mu$ mol, 56 %) eines farblosen Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2950, 2971, 1602, 1496, 1463, 1386, 1255, 1216, 1106, 1014, 908, 876, 734 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.08 (s, 1H, H-3'), 6.72 (s, 2 x 1H, H-6', H-8), 6.60 (s, 1H, H-5), 4.24 (dd,  $J$  = 9.4 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (dd,  $J$  = 13.8 Hz,  $J$  = 4.2 Hz, 1H, H-3<sub>b</sub>), 3.26 – 3.22 (m, 1H, Ar-CH<sub>b</sub>), 2.99 – 2.87 (m, 2 x 1H, Ar-CH<sub>a</sub>, H-3<sub>a</sub>), 2.78 – 2.73 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 1.86 (br. s, 1H, NH), 1.29 – 1.22 (m, 3H, CH), 1.09 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 150.3 (C-5'), 147.8, 147.3 (C-6, C-7), 145.2 (C-4'), 131.1 (C-1'), 130.6 (C-4a), 127.5 (C-8a), 124.5 (C-3'), 115.1 (C-6'), 112.0 (C-5), 110.0 (C-8), 56.2, 56.0, 55.9 (3 x OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C-1), 42.9 (C-3), 40.7 (Ar-CH<sub>2</sub>), 29.7 (C-4), 18.1 (6 x CH<sub>3</sub>), 13.0 (3 x CH) ppm.

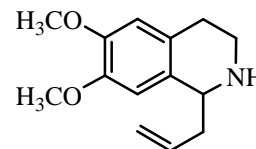
**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 564.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>BrNO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup>: 564.2139, gefunden: 564.2127.

**1-Allyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-isochinolin (134)**

Modifizierte Darstellung nach Paek.<sup>[212]</sup>

Zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung von 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin<sup>[155]</sup> **49a** (170 mg, 0.89 mmol) in abs. THF (5 mL) wurde Allylmagnesiumbromid (1 M in Et<sub>2</sub>O, 931 µL, 0.93 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Dann wurde mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.



**Ausbeute:** 194 mg (0.83 mmol, 94 %) eines gelben Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.4 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 3077, 3002, 2932, 1510, 1462, 1256, 1222, 1114, 1027, 913, 856 cm<sup>-1</sup>.

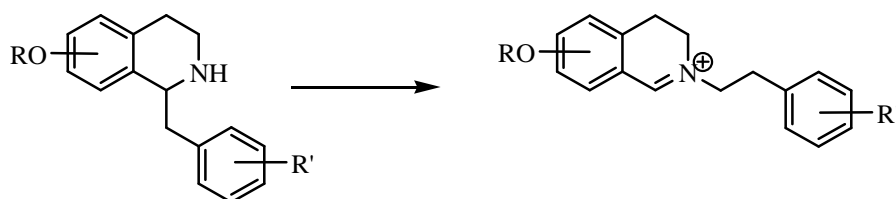
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.66 (s, 1H, H-5), 6.57 (s, 1H, H-8), 5.89 – 5.79 (m, 1H, =CH–), 5.20 – 5.13 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 3.98 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 3.3 Hz, 1H, H-1), 3.85 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.25 – 3.19 (m, 1H, H-3<sub>b</sub>), 2.98 – 2.92 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.79 – 2.60 (m, 3H, H<sub>2</sub>-4, –OCH<sub>b</sub>–), 2.52 – 2.45 (m, 1H, –OCH<sub>a</sub>–) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR, DEPT, HMBC, HSQC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 147.5, 146.8 (C-6, C-7), 135.6 (=CH–), 130.5 (C-8<sub>a</sub>), 127.6 (C-4<sub>a</sub>), 118.2 (=CH<sub>2</sub>), 111.9 (C-8), 109.3 (C-5), 56.2, 56.0 (2 x OCH<sub>3</sub>), 54.9 (C-1), 41.2 (C-3), 40.9 (–OCH<sub>2</sub>–), 29.5 (C-4) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur genannten Daten überein.<sup>[213]</sup>

### 5.4.2 [1,3]-Benzyl-Umlagerungen

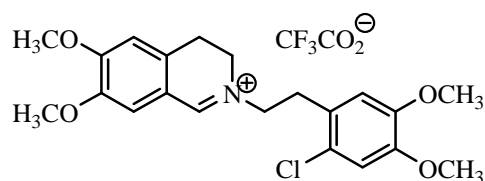
Allgemeine Arbeitsvorschrift nach Whaley<sup>[167]</sup>



Das 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (53  $\mu\text{mol}$ ) wurde in TFA (84  $\mu\text{L}$ , 211 mg, 1.85 mmol) gelöst, Formalin (37%-ig, 147  $\mu\text{L}$ ) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 2.5 Std. auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung alkalisch gestellt und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Aufgrund der leichten Zersetzbarkeit der erhaltenen Rohprodukte wurden diese ohne weitere Reinigung umgesetzt.

#### 2-[2-(2-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium Trifluoracetat (115)

Die Darstellung erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **112** (20.0 mg, 53.0  $\mu\text{mol}$ ), TFA (84  $\mu\text{L}$ ) und Formalin (147  $\mu\text{L}$ ).



**Ausbeute:** 26.4 mg ( 52.4  $\mu\text{mol}$ , 99 %) eines gelben Wachses.

$R_f = 0.48$  (Cyclohexan/EtOAc/ $\text{HNEt}_2 = 6/3/1$ ).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2970, 2840, 1651, 1609, 1510, 1465, 1345, 1263, 1203, 1138, 1045, 801 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.96$  (s, 1H, H-1), 7.53 (s, 1H, H-8), 7.10 (s, 1H, H-6'), 6.80 (s, 1H, H-3'), 6.75 (s, 1H, H-5), 4.36 (t,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 3.99 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (C-7)), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (C-6)), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (C-5)), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ (C-4)), 3.86 – 3.82 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 3.31 (t,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 3.11 (t,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ , 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.7$  (C-1), 161.9 (q,  $^2J_{\text{C,F}} = 33.2 \text{ Hz}$ , C=O), 158.4 (C-7), 149.2 (C-6), 148.4 (C-5'), 148.1 (C-4'), 131.2 (C-8a), 125.3 (C-2'), 124.6 (C-1'), 117.8 (C-4a), 116.3 (C-8), 114.1 (C-6'), 112.6 (C-3'),

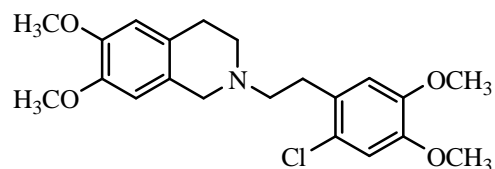
110.6 (C-5), 59.6 (N-CH<sub>2</sub>), 57.0 (OCH<sub>3</sub>(C-7)), 56.9 (OCH<sub>3</sub>(C-6)), 56.7(OCH<sub>3</sub>(C-5)), 56.5 (OCH<sub>3</sub>(C-4)), 48.4 (C-3), 32.3 (Ar-CH<sub>2</sub>), 26.0 (C-4) ppm. Die Resonanz der CF<sub>3</sub>-Gruppe konnte nicht gefunden werden.

**FAB-MS:**  $m/z$  (%) = 390.2 (100) [M]<sup>+</sup>, 206.1 (41) [M + H - C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**FAB-HRMS:** berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 390.1472, gefunden: 390.1463.

### 2-[2-(2-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (174)

Das Rohprodukt **115** (27.4 μmol) wurde in MeOH (1 mL) gelöst und NaBH<sub>4</sub> (68.5 mg, 1.81 mmol) portionsweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit NaOH (1 M, 5 mL) versetzt.



Anschließend wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Toluol/EtOH = 8/1).

**Ausbeute über 2 Stufen:** 8.5 mg (21.7 μmol, 82 %) eines hellgelben Öls.

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu}$  = 2926, 2850, 1609, 1515, 1464, 1260, 1220, 1167, 1123 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.95 (s, 1H, H-6'), 6.94 (s, 1H, H-3'), 6.71 (s, 1H, H-5), 6.67 (s, 1H, H-8), 3.83, (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 2H, H-1), 3.01 – 2.96 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.90 – 2.84 (m, 4H, H<sub>2</sub>-3, H<sub>2</sub>-4), 2.75 – 2.71 N-CH<sub>2</sub>) ppm.

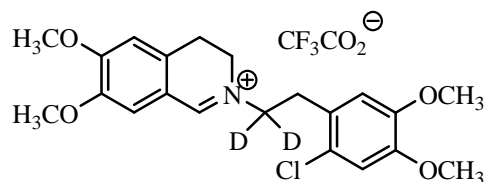
**<sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 149.9, 149.7 (C-4', C-5'), 149.30 (C-7), 148.9 (C-6), 130.6 (C-1'), 127.3, 127.2 (C-4<sub>a</sub>, C-8<sub>a</sub>), 125.9 (C-2'), 115.2 (C-6'), 114.2 (C-3'), 112.9 (C-5), 111.2 (C-8), 59.1 (N-CH<sub>2</sub>), 56.7 (OCH<sub>3</sub>), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>, C-1), 52.0 (C-3), 31.5 (Ar-CH<sub>2</sub>), 29.1 (C-4) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 392.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 392.1629, gefunden: 392.1623.

**2-[2-(2-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl)-[1-C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]ethyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium Trifluoracetat (116)**

**112** (52.9 μmol) wurde in einer Mischung aus TFA (84 μL, 211 mg, 1.85 mmol), Wasser (90.8 μL) und MeOH (12.8 μL) gelöst. Paraformaldehyd-d<sub>2</sub> (59.3 mg) wurde hinzugefügt, dann wurde die Reaktionsmischung 2.5 Std. auf 80 °C erhitzt. Im



Anschluss wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung alkalisch gestellt und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

**Ausbeute:** 18.2 mg (36.0 μmol, 68 %) eines gelben Waxes.

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/4/1).

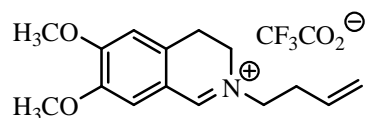
**<sup>1</sup>H NMR, COSY** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.85 (s, 1H, H-1), 7.56 (s, 1H, H-8), 7.14 (s, 1H, H-6'), 6.80 (s, 1H, H-3'), 6.75 (s, 1H, H-5), 3.99 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.88–3.83 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 3.31 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.10 (t, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H, H<sub>2</sub>-4) ppm.

**FAB-MS:** *m/z* (%) = 392 (19) [M]<sup>+</sup>, 208 (100) [M + H – C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**FAB-HRMS:** berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>D<sub>2</sub>ClNO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 392.1598, gefunden: 392.1601.

**2-But-3-enyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium Trifluoracetat (175)**

Die Darstellung erfolgte analog der allgemeinen Synthesvorschrift aus **134** (12.4 mg, 53.0 μmol), 84 μL TFA (84 μL) und Formalin (147 μL).



**R<sub>f</sub>** = 0.64 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

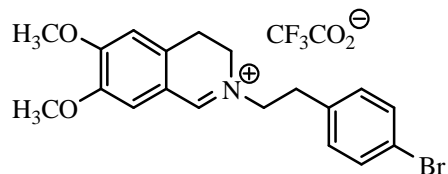
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.89 (s, 1H, H-1) ppm.

**ESI-MS:** *m/z* (%) = 246.15 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 246.1489, gefunden: 246.1487.

**2-[2-(4-Brom-phenyl)-ethyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium Trifluoracetat (176)**

Die Darstellung erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **79a** (10.0 mg, 27.6  $\mu\text{mol}$ ), TFA (43.7  $\mu\text{L}$ ) und Formalin (78.4  $\mu\text{L}$ ).



$R_f = 0.48$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

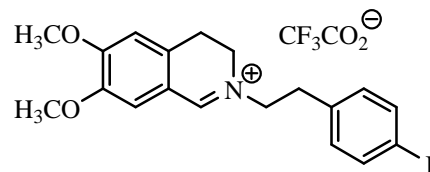
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.73$  (s, 1H, H-1) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 374.37 / 376.42 (60 / 55)[M]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 374.0756$ , gefunden: 374.0741.

**2-[2-(4-Iod-phenyl)-ethyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium Trifluoracetat (177)**

Die Darstellung erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **79b** (10.0 mg, 24.4  $\mu\text{mol}$ ), TFA (38.9  $\mu\text{L}$ ) und Formalin (68.1  $\mu\text{L}$ ).



$R_f = 0.45$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

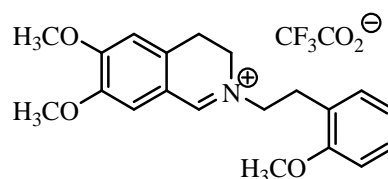
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.77$  (s, 1H, H-1) ppm.

ESI-MS:  $m/z$  (%) = 422.45 (77) [M]<sup>+</sup>.

ESI-HRMS: berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>I NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 422.0617$ , gefunden: 422.0609.

**6,7-Dimethoxy-2-[2-(2-methoxy-phenyl)ethyl]-3,4-dihydroisochinolinium Trifluoracetat (178)**

Die Darstellung erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **131** (10.0 mg, 31.9  $\mu\text{mol}$ ), TFA (50.4  $\mu\text{L}$ ), Formalin (88.2  $\mu\text{L}$ ) und Dibenzoylperoxid (0.77 mg, 3.19  $\mu\text{mol}$ ).



$R_f = 0.42$  (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.50$  (s, 1H, H-1) ppm.

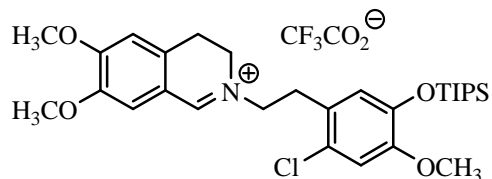


**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 326.17 (100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 326.1751, gefunden: 326.1749.

**2-[2-(2-Chlor-4-methoxy-5-triisopropylsilyloxy-phenyl)ethyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium Trifluoracetat (179)**

Die Darstellung erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **128** (10.0 mg, 19.2 μmol), TFA (30.5 μL) und Formalin (53.3 μL).



$R_f$  = 0.44 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

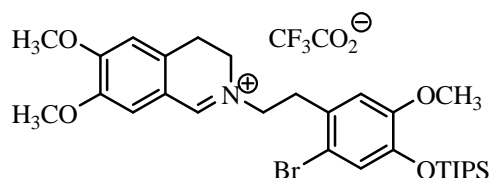
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.76 (s, 1H, H-1) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 532.26 (100) [M]<sup>+</sup>, 376.13 (27) [MTIPS]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>ClNO<sub>4</sub>Si]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 532.2644, gefunden: 532.2638.

**2-[2-(2-Brom-5-methoxy-4-triisopropylsilyloxy-phenyl)ethyl]-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolinium Trifluoroacetat (180)**

Die Darstellung erfolgte analog der allgemeinen Synthesevorschrift aus **133** (10.0 mg, 17.7 μmol), TFA (28.0 μL) und Formalin (49.1 μL).



$R_f$  = 0.33 (Cyclohexan/EtOAc/HNEt<sub>2</sub> = 6/3/1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.96 (s, 1H, H-1) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%) = 576.21 / 578.21(100) [M]<sup>+</sup>.

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>23</sub>H<sub>43</sub>BrNO<sub>4</sub>Si]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 576.2139, gefunden: 576.2113



## 6 Literaturverzeichnis

- [1] V. De Luca, B. St Pierre, *Trends Plant Sci.* **2000**, 5(4), 168-173.
- [2] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1991**.
- [3] M. Hesse, *Alkaloidchemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1978**.
- [4] E. Breitmaier, *Alkaloide*, B.G. Teubner GmbH, Stuttgart/ Leipzig/Wiesbaden, **2002**.
- [5] A. Bischler, Napieralski, B. , *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1891-1903.
- [6] B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favalaro Jr., *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2nd. Edition, Wiley-Interscience, New Jersey, **2005**.
- [7] A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2030-2036.
- [8] P. Fritsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 419-422.
- [9] C. Pomeranz, *Monath. Chem.* **1893**, 14, 116-119.
- [10] B. K. Ghorai, D. Jiang, J. W. Herndon, *Org. Lett.* **2003**, 5(23), 4261-4263.
- [11] T. Konno, J. Chae, T. Miyabe, T. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(24), 10172-10174.
- [12] Z. Huo, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50(26), 3651-3653.
- [13] B. Wang, B. Lu, Y. Jiang, Y. Zhang, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, 10(13), 2761-2763.
- [14] R. B. Miller, J. M. Frincke, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(26), 5312-5315.
- [15] F. Palacios, C. Alonso, G. Rubiales, *J. Org. Chem.* **1997**, 62(4), 1146-1154.
- [16] F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. de los Santos, *Tetrahedron* **2007**, 63(3), 523-575.
- [17] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259-278.
- [18] G. Wittig, P. Davis, G. Koenig, *Chem. Ber.* **1951**, 84(7), 627-632.
- [19] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, 4(12), 1077-1078.

- [20] T. Laue, A. Plagens, *Namens- und Schlagwort-Reaktionen in der organischen Chemie, 3., überarbeitete, Auflage*, Teubner Verlag, Stuttgart, **1998**.
- [21] C. R. Hauser, H. M. Taylor, T. G. Ledford, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82(7), 1786-1789.
- [22] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29(5), 359-373.
- [23] R. S. Levy, *Bull. Chem. Soc. Cim. Fr.* **1967**, 693-695.
- [24] J. Liermann, Diplomarbeit, Universität Mainz, **2007**.
- [25] C. Kison, N. Meyer, T. Opatz, *Angew. Chem.* **2005**, 117(35), 5807-5809.
- [26] C. Kison, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**(16), 2740-2745.
- [27] N. Meyer, F. Werner, T. Opatz, *Synthesis* **2005**(6), 945-956.
- [28] T. Opatz, D. Ferenc, *Org. Lett.* **2006**, 8(20), 4473-4475.
- [29] N. Meyer, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**(17), 3997-4002.
- [30] J. C. Liermann, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2008**, 73(12), 4526-4531.
- [31] F. Werner, N. Blank, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**(23), 3911-3915.
- [32] E. Knoevenagel, *Chem. Ber.* **1984**, 27, 2345-2346.
- [33] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27-45.
- [34] J. Kobor, K. Koczka, *Szegedi Tanarkepzo Foiskola Tudomanyos Kozlomenyei* **1969**, 179-183.
- [35] T. Kanemitsu, Y. Yamashita, K. Nagata, T. Itoh, *Synlett* **2006**, 10, 1595-1597.
- [36] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(20), 4916-4917.
- [37] F. Ullmann, P. Sponagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2211-2212.
- [38] M. A. Schwartz, P. T. K. Pham, *J. Org. Chem.* **1988**, 53(10), 2318-2322.
- [39] D. Planchenault, R. Dhal, J.-P. Robin, *Tetrahedron* **1993**, 49(26), 5823-5830.
- [40] A. Ramacciotti, R. Fiaschi, E. Napolitano, *J. Org. Chem.* **1996**, 61(16), 5371-5374.
- [41] P.-Y. Yang, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron Asym.* **2004**, 15(7), 1145-1149.
- [42] S. Yamaguchi, N. Tsuchida, M. Miyazawa, Y. Hirai, *J. Org. Chem.* **2005**, 70(19), 7505-7511.

- [43] A. van Oeveren, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59(20), 5999-6007.
- [44] J. M. Caroon, R. D. Clark, A. F. Kluge, C. H. Lee, A. M. Strosberg, *J. Med. Chem.* **1983**, 26(10), 1426-1433.
- [45] M. A. G. Berg, H. W. Gibson, *J. Org. Chem.* **1992**, 57(2), 748-750.
- [46] J. R. Porter, W. G. Wirschun, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122(11), 2657-2658.
- [47] L. Royer, S. K. De, R. A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(27), 4595-4597.
- [48] G. Cainelli, D. Giacomini, A. Treré, P. Galletti, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6(7), 1593-1600.
- [49] M. T. Reetz, M. Hübel, R. Jaeger, R. Schwickardi, R. Goddard, *Synthesis* **1994**, 1994(07), 733,738.
- [50] J. Gawronski, N. Wascinska, J. Gajewy, *Chem. Rev.* **2008**, 108(12), 5227-5252.
- [51] H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, 103(8), 2795-2828.
- [52] N. Blank, Diplomarbeit, Universität Mainz, **2008**.
- [53] M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2004**, 104(7), 3341-3370.
- [54] J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, 111(3), 1713-1760.
- [55] K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(39), 3869-3872.
- [56] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116(20), 8952-8965.
- [57] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114(19), 7562-7564.
- [58] G. J. Meuzelaar, M. C. A. Van Vliet, L. Maat, R. A. Sheldon, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 9, 2315-2321.
- [59] C. Schlemmer, D. Schollmeyer, N. Blank, A. Stoye, T. Opatz, *Acta Cryst. Sect. E* **2010**, 66(12), o3343.
- [60] G. D. Williams, R. A. Pike, C. E. Wade, M. Wills, *Org. Lett.* **2003**, 5(22), 4227-4230.
- [61] D. G. Blackmond, M. Ropic, M. Stefinovic, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10(3), 457-463.
- [62] F. Werner, Diplomarbeit, Universität Mainz, **2006**.

- [63] A. Pictet, M. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42(2), 1979-1989.
- [64] J. T. Blanchfield, D. P. A. Sands, C. H. L. Kennard, K. A. Byriel, W. Kitching, *Phytochemistry* **2003**, 63(6), 711-720.
- [65] C.-P. Liu, W.-J. Tsai, C.-C. Shen, Y.-L. Lin, J.-F. Liao, C.-F. Chen, Y.-C. Kuo, *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, 531(1-3), 270-279.
- [66] S.-T. Lu, T.-L. Su, T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**(1), 63-68.
- [67] J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42(1), 335-343.
- [68] M. Kitamura, Y. Hsiao, M. Ohta, M. Tsukamoto, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1994**, 59(2), 297-310.
- [69] H. Hamamoto, Y. Shiozaki, H. Nambu, K. Hata, H. Tohma, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10(20), 4977-4982.
- [70] M. A. Schwartz, *Synth. Commun.* **1973**, 3(1), 33-35.
- [71] K. Wang, M. Lü, A. Yu, X. Zhu, Q. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, 74(2), 935-938.
- [72] E. C. Taylor, J. G. Andrade, G. J. H. Rall, A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102(21), 6513-6519.
- [73] K. C. Majumdar, I. Ansary, B. Sinha, B. Chattopadhyay, *Synthesis* **2009**, 2009(21), 3593,3602.
- [74] G. A. Molander, K. M. George, L. G. Monovich, *J. Org. Chem.* **2003**, 68(25), 9533-9540.
- [75] M. Lafrance, N. Blaquiere, K. Fagnou, *Chem. Comm.* **2004**(024), 2874-2875.
- [76] E. N. Pitsinos, V. P. Vidali, E. A. Couladouros, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011(7), 1207-1222.
- [77] K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett* **2003**(15), 2428-2439.
- [78] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248(21-24), 2337-2364.
- [79] R. Frlan, D. Kikelj, *Synthesis* **2006**, 14, 2271-2285.
- [80] S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, 115(44), 5558-5607.
- [81] F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382-2384.
- [82] G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, 108(8), 3054-3131.

- [83] F. Monnier, M. Taillefer, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48(38), 6954-6971.
- [84] D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(19), 2933-2936.
- [85] P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(19), 2941-2944.
- [86] D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39(19), 2937-2940.
- [87] T. P. Lockhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105(7), 1940-1946.
- [88] M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(42), 10333-10334.
- [89] G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(51), 13109-13110.
- [90] S. Harkal, K. Kumar, D. Michalik, A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(18), 3237-3240.
- [91] A. Muci, S. Buchwald, in *Cross-Coupling Reactions, Vol. 219* (Ed.: N. Miyaura), Springer Berlin / Heidelberg, **2002**, pp. 131-209.
- [92] H. Wagner, L. Z. Lin, O. Seligmann, *Planta Med.* **1984**, 50(01), 14,16.
- [93] Y. Naito, T. Tanabe, Y. Kawabata, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(36), 4776-4778.
- [94] L. D. Yakhontova, O. N. Tolkachev, D. A. Fesenko, M. E. Perel'son, N. F. Proskurnina, *Chem. Nat. Comp.* **1977**, 13(2), 200-203.
- [95] M. Tomita, K. Ito, *Yakugaku Zasshi* **1958**, 78(6), 605-607.
- [96] O. N. Tolkachev, et al., *Russ. Chem. Rev.* **1980**, 49(8), 784.
- [97] I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39(2), 1691-1692.
- [98] H. Möhrle, H. Ehrhardt, R. Kilian, P. Spillmann, *Arch. Pharm.* **1970**, 303(6), 531-544.
- [99] C. B. de Koning, W. A. L. van Otterlo, J. P. Michael, *Tetrahedron* **2003**, 59(42), 8337-8345.
- [100] J. D. White, G. Caravatti, T. B. Kline, E. Edstrom, K. C. Rice, A. Brossi, *Tetrahedron* **1983**, 39(14), 2393-2397.
- [101] F. A. Davis, P. K. Mohanty, *J. Org. Chem.* **2002**, 67(4), 1290-1296.

- [102] S. Takano, H. Numata, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**(13), 769-770.
- [103] D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.* **2003**, 5(21), 3799-3802.
- [104] M. Tomita, K. Ito, H. Yamaguchi, *Pharm. Bull.* **1955**, 3(6), 449-453.
- [105] M. P. Cava, A. Afzali, *J. Org. Chem.* **1975**, 40(11), 1553-1556.
- [106] T. Kametani, S. Takano, R. Yanase, C. Kibayashi, H. Iida, S. Kano, K. Sakurai, *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, 14, 73-76.
- [107] E. Fossum, Z. Yu, L.-S. Tan, *ARKIVOC* **2009**, XIV, 255-265.
- [108] J. Niu, H. Zhou, Z. Li, J. Xu, S. Hu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73(19), 7814-7817.
- [109] D. Maiti, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(47), 17423-17429.
- [110] T. Schareina, A. Zapf, A. Cotté, N. Müller, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49(11), 1851-1855.
- [111] T. Kametani, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.* **1964**, 6141-6146.
- [112] H. Kondo, Z. Narita, S. Uyeo, *Chem. Ber.* **1935**, 68(3), 519-528.
- [113] D. Ma, Q. Cai, H. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, 5(14), 2453-2455.
- [114] M. Sakurai, M. Sugano, H. Handa, T. Komai, R. Yagi, T. Nishigaki, Y. Yabe, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41(8), 1369-1377.
- [115] K. L. Bailey, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.* **1999**, 64(7), 2500-2504.
- [116] W. Yi, R. Cao, Z. Chen, L. Yu, H. Wen, Q. Yan, L. Ma, H. Song, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58(5), 752-754.
- [117] J. R. Crowder, E. E. Glover, M. F. Grundon, H. X. Kaempfen, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4578-4585.
- [118] D. Cousin, J. Mann, M. Nieuwenhuyzen, H. van den Berg, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4(1), 54-62.
- [119] E. Spath, E. Mosettig, O. Trothandl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1923**, 56B, 875-879.
- [120] T. Kametani, S. Kaneda, *Yakugaku Zasshi* **1967**, 87(9), 1070-1075.
- [121] T. Kametani, K. Fukumoto, T. Terui, K. Yamaki, E. Taguchi, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 2709-2711.
- [122] T. Kametani, M. Ihara, K. Fukumoto, H. Yagi, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**(15), 2030-2033.



- [123] E. Späth, N. Lang, *Chem. Ber.* **1921**, 54(11), 3064-3074.
- [124] J. Knabe, J. Kubitz, N. Ruppenthal, *Angew. Chem.* **1963**, 75(20), 981.
- [125] J. Knabe, J. Kubitz, *Arch. Pharm.* **1964**, 297(3), 129-140.
- [126] J. Knabe, K. Detering, *Chem. Ber.* **1966**, 99(9), 2873-2879.
- [127] J. Knabe, P. Horn, *Arch. Pharm.* **1967**, 300(6), 547-549.
- [128] J. Knabe, W. Krause, H. Powilleit, K. Sierocks, *Pharmazie* **1970**, 25(5-6), 313-317.
- [129] J. Knabe, H. Powilleit, *Arch. Pharm.* **1971**, 304(1), 52-57.
- [130] J. Knabe, R. Doerr, S. F. Dyke, R. G. Kinsman, *Tetrahedron Lett.* **1972**(52), 5373-5376.
- [131] J. Knabe, R. Doerr, *Arch. Pharm.* **1973**, 306(10), 784-793.
- [132] J. Knabe, R. Heckmann, *Arch. Pharm.* **1980**, 313(12), 1048-1052.
- [133] J. Knabe, F. J. Gruenewald, *Arch. Pharm.* **1987**, 320(6), 492-499.
- [134] J. Knabe, R. Heckmann, *Arch. Pharm.* **1980**, 313(12), 1033-1042.
- [135] H. Powilleit, Universität Saarbrücken, **1969**.
- [136] R. G. Kinsman, S. F. Dyke, *Tetrahedron* **1979**, 35(7), 857-860.
- [137] E. Langhals, H. Langhals, C. Ruechardt, *Chem. Ber.* **1984**, 117(4), 1436-1454.
- [138] J. Knabe, J. Lorenz, *Arch. Pharm.* **1983**, 316(10), 831-834.
- [139] J. Knabe, B. Hanke, *Arch. Pharm.* **1987**, 320(7), 629-635.
- [140] J. Knabe, H. D. Hoeltje, *Tetrahedron Lett.* **1969**(25), 2107-2108.
- [141] H. Ogura, H. Takahashi, *Heterocycles* **1982**, 17, 87-90.
- [142] A. Schmauder, L. D. Sibley, M. E. Maier, *Chem. – Eur. J.* **2010**, 16(14), 4328-4336.
- [143] H. Y. Lee, X. Jiang, D. Lee, *Org. Lett.* **2009**, 11(10), 2065-2068.
- [144] B. P. Bandgar, S. P. Kasture, *Monatshfte für Chemie* **2001**, 132(9), 1101-1104.
- [145] B. Weinstein, A. R. Craig, *J. Org. Chem.* **1976**, 41(5), 875-878.
- [146] P. Bhandari, L. Crombie, P. Daniels, I. Holden, N. Van Bruggen, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**(7), 839-849.

- [147] M. Pinza, L. Dorigotti, G. Pifferi, *Eur. J. Med. Chem.* **1976**, *11*(5), 395-398.
- [148] R. Detterbeck, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*(2), 343-360.
- [149] S. K. P. Sinha, D. N. Chaudhury, *J. Ind. Chem. Soc.* **1969**, *46*, 31-38.
- [150] P. J. Gross, C. E. Hartmann, M. Nieger, S. Bräse, *J. Org. Chem.* **2009**, *75*(1), 229-232.
- [151] I. Bergner, Diplomarbeit, Universität Mainz **2005**.
- [152] A. Bermejo, I. Andreu, F. Suvire, S. Leonce, D. H. Caignard, P. Renard, A. Pierre, R. D. Enriz, D. Cortes, N. Cabedo, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*(23), 5058-5068.
- [153] M. C. Elliott, E. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*(17), 3038-3047.
- [154] J. C. Rohloff, N. H. Dyson, J. O. Gardner, T. V. Alfredson, M. L. Sparacino, J. Robinson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*(7), 1935-1938.
- [155] F. Werner, N. Blank, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3911-3915.
- [156] G. J. Kapadia, N. J. Shah, R. J. Highet, *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 1431-1432.
- [157] L. Gottlieb, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*(21), 5659-5662.
- [158] J. C. Y. Cheng, U. Hacksell, G. D. Daves, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*(16), 3093-3098.
- [159] H. Hara, F.; Hoshino, O.; Umezawa, B., *Chem. Phar. Bull.* **1986**, *34*(5), 1946-1949.
- [160] J. Bruneton, M. Shamma, R. D. Minard, A. J. Freyer, H. Guinaudeau, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*(22), 3957-3960.
- [161] M. J. Munchhof, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*(14), 4607-4610.
- [162] M. Martinez-Vazquez, D. G. De La Cueva Lozano, R. Estrada-Reyes, N. M. Gonzalez-Lugo, T. Ramirez Apan, G. Heinze, *Filoterapia* **2005**, *76*(7-8), 733-736.
- [163] K. Götz, Diplomarbeit, Universität Hamburg, **2008**.
- [164] T. Ibuka, T. Konoshima, Y. Inubushi, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*(39), 4001-4004.
- [165] Y. Inubushi, Y. Ito, Y. Masaki, T. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*(33), 2857-2860.
- [166] T. Tomimatsu, M. Sasakawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*(10), 2279-2283.
- [167] W. H. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. React.* **1951**, *6*, 151-190.
- [168] K. Mehra, *Ind. J. Chem. Sect. B* **1976**, *44*, 844-848.

- [169] D. L. Comins, P. M. Thakker, M. F. Baevsky, M. M. Badawi, *Tetrahedron* **1997**, 53(48), 16327-16340.
- [170] T. Kametani, H. Matsumoto, Y. Satoh, H. Nemoto, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 376-382.
- [171] V. I. Sladkov, N. M. Sazonova, G. S. Grekova, S. G. Kalistratov, A. S. Sokolova, V. A. Chernov, N. N. Suvorov, *Pharm. Chem. J.* **1989**, 23(1), 47-50.
- [172] W.-J. Huang, O. V. Singh, C.-H. Chen, S.-S. Lee, *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87(1), 167-174.
- [173] F. Louafi, J.-P. Hurvois, A. s. Chibani, T. Roisnel, *J. Org. Chem.* **2010**, 75(16), 5721-5724.
- [174] J. R. Falck, L. L. Miller, F. R. Stermitz, *Tetrahedron* **1974**, 30(8), 931-934.
- [175] K. Rice, A. Brossi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45(4), 592-601.
- [176] T. Shono, H. Hamaguchi, M. Sasaki, S. Fujita, K. Nagami, *J. Org. Chem.* **1983**, 48(10), 1621-1628.
- [177] G. Blaskó, G. Dörnyei, M. Bárczai-Beke, P. Péchy, C. Szántay, *Heterocycles* **1983**, 20(2), 273-278.
- [178] E. Späth, E. Bernhauer, *Chem. Ber.* **1925**, 58(1), 200-204.
- [179] W. Cui, K. Iwasa, M. Sugiura, A. Takeuchi, C. Tode, Y. Nishiyama, M. Moriyasu, H. Tokuda, K. Takeda, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70(11), 1771-1778.
- [180] C.-F. Chang, C.-Y. Huang, Y.-C. Huang, K.-Y. Lin, Y.-J. Lee, C.-J. Wang, *Synth. Commun.* **2010**, 40(23), 3452 - 3466.
- [181] M. Tomita, H. Furukawa, S.-T. Lu, S. Morris Kupchan, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6(48), 4309-4316.
- [182] E. P. Nakova, O. N. Tolkachev, R. P. Evstigneeva, *Chem. Nat. Comp.* **1981**, 17(4), 337-340.
- [183] T. Kametani, R. Yanase, S. Kano, K. Sakurai, *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, 15(1), 56-60.
- [184] J. M. Saá, M. J. Mitchell, M. P. Cava, J. L. Beal, *Heterocycles* **1976**, 4(4), 753-757.
- [185] K. Ito, T. Aoki, *Yakugaku Zasshi* **1959**, 79(3), 325-329.
- [186] C. Thiebes, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Synlett* **1998**, 1998(02), 141,142.

- [187] M. Pignini, P. Bousquet, L. Brasili, A. Carrieri, R. Cavagna, M. Dontenwill, F. Gentili, M. Giannella, F. Leonetti, A. Piergentili, W. Quaglia, A. Carotti, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6(12), 2245-2260.
- [188] R. Singh, G. Just, *Synth. Commun.* **1988**, 18(12), 1327-1330.
- [189] Y. Tanoue, A. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65(10), 2854-2856.
- [190] N. S. Shaikh, K. Junge, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, 9(26), 5429-5432.
- [191] T. Habe, M. Shimada, T. Umezawa, T. Higuchi, *Agricult. Biol. Chem.* **1985**, 49(12), 3505-3510.
- [192] M. del Carmen Cruz, J. Tamariz, *Tetrahedron* **2005**, 61(42), 10061-10072.
- [193] L. Zhejiang Dade Pharmaceutical Group Co., US2009/170956 A1, **2009**.
- [194] E. Späth, A. Dobrowsky, *Chem. Ber.* **1925**, 58(7), 1274-1284.
- [195] O. Leminger, *Chem. Prum.* **1972**, 22, 496-499.
- [196] H. Quast, L. Bieber, *Chem. Ber.* **1981**, 114(10), 3253-3272.
- [197] G. A. Olah, N. Hartz, G. Rasul, A. Burrichter, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117(24), 6421-6427.
- [198] S. J. Kanewskaja, *Arch. Pharm.* **1933**, 271(8), 462-466.
- [199] T. Kametani, O. Umezawa, Y. Satoh, K. Ogasawara, S. Shibuya, M. Ishiguro, D. i. Mizuno, *Yakugaku Zasshi* **1963**, 83(9), 838-844.
- [200] K. V. Sarkanen, C. W. Dence, *J. Org. Chem.* **1960**, 25(5), 715-720.
- [201] D. Ginsburg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73(2), 702-704.
- [202] L. L. Miller, R. F. Stewart, J. P. Gillespie, V. Ramachandran, Y. H. So, F. R. Stermitz, *J. Org. Chem.* **1978**, 43(8), 1580-1586.
- [203] C. T. CORPORATION, in Patent: WO2005/28434 A2, Vol. 322, **2005**.
- [204] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, Wiley-VCH, **1996**.
- [205] J.-L. Mao, X.-K. Ran, J.-Z. Tian, B. Jiao, H.-L. Zhou, L. Chen, Z.-G. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21(5), 1549-1553.
- [206] L. De Luca, S. De Grazia, S. Ferro, R. Gitto, F. Christ, Z. Debyser, A. Chimirri, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46(2), 756-764.
- [207] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72(7), 1554-1582.

- [208] C. Wang, Y. Pan, A. Wu, *Tetrahedron* **2007**, 63(2), 429-434.
- [209] H. El Moll, D. Sémeril, D. Matt, L. Toupet, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352(5), 901-908.
- [210] B. Schönenberger, A. Brossi, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69(6), 1486-1497.
- [211] F. Louafi, J.-P. Hurvois, A. s. Chibani, T. Roisnel, *J. Org. Chem.* **2010**, 75(16), 5721-5724.
- [212] S.-M. Paek, N.-J. Kim, D. Shin, J.-K. Jung, J.-W. Jung, D.-J. Chang, H. Moon, Y.-G. Suh, *Chem. – Eur. J.* **2010**, 16(15), 4623-4628.
- [213] M. Miyazaki, N. Ando, K. Sugai, Y. Seito, H. Fukuoka, T. Kanemitsu, K. Nagata, Y. Odanaka, K. T. Nakamura, T. Itoh, *J. Org. Chem.* **2010**, 76(2), 534-542.



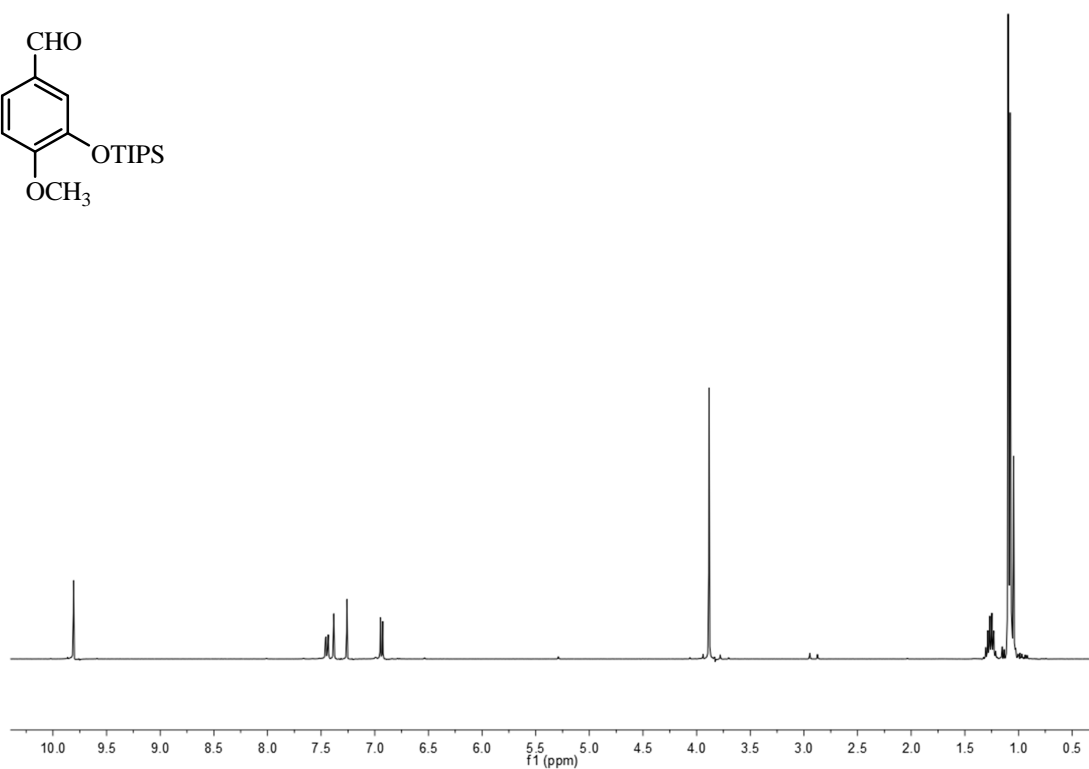
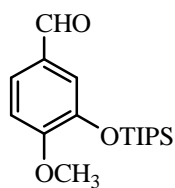
# A Anhang

## A.1 Spektrenanhang

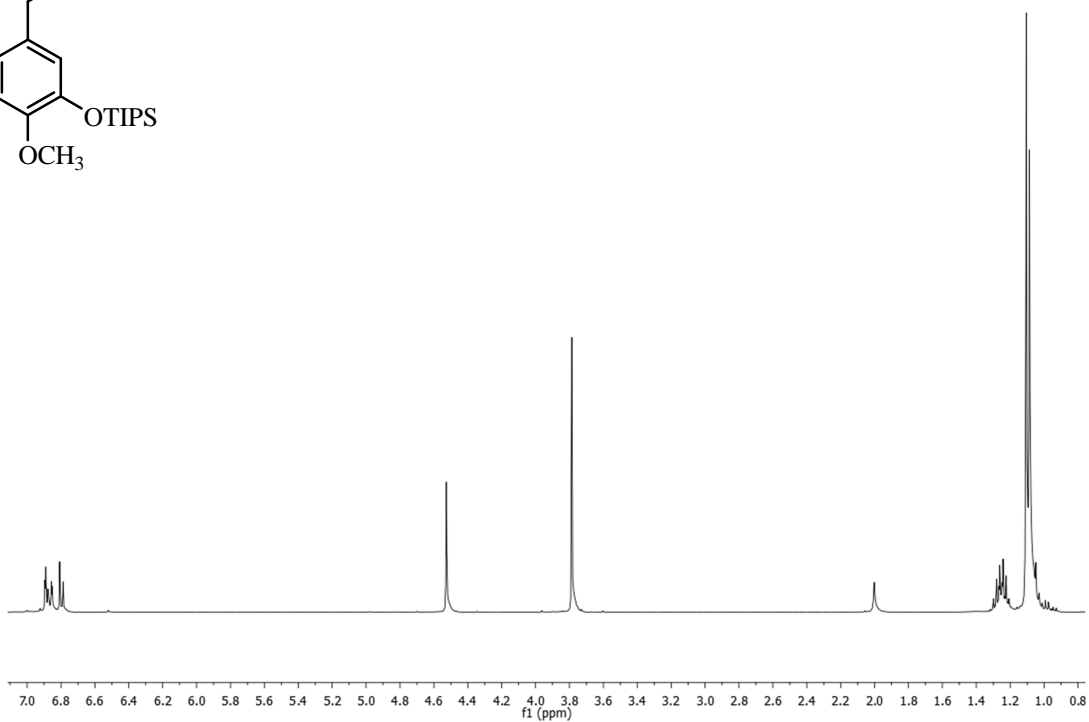
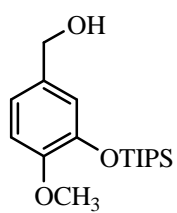
Im folgenden Spektrenanhang ist eine Auswahl an  $^1\text{H}$  NMR- und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren abgebildet.

### Spektren zu Kapitel 5.2.1

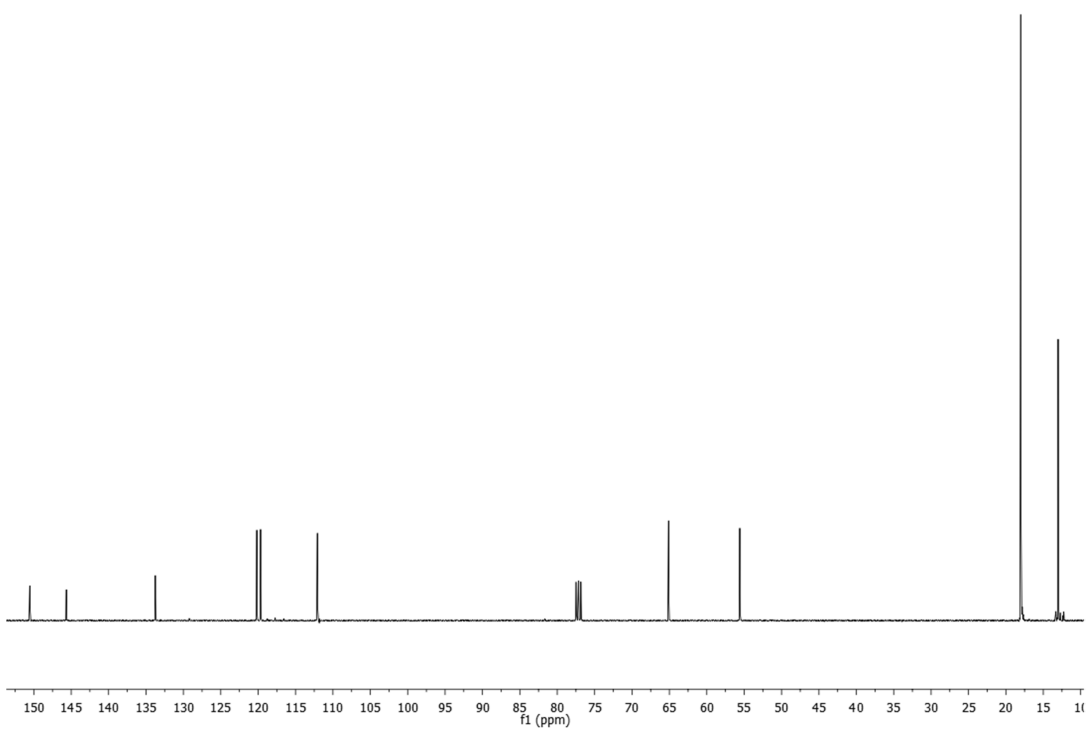
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **45a**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **46a**

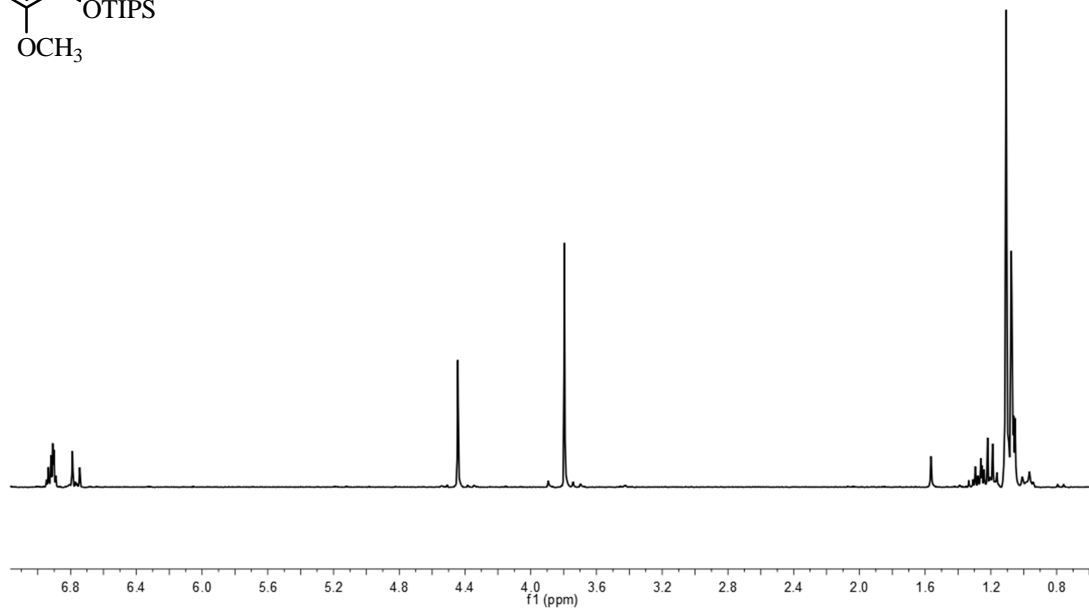
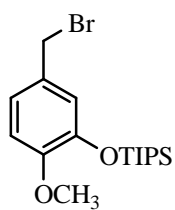


$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **46a**

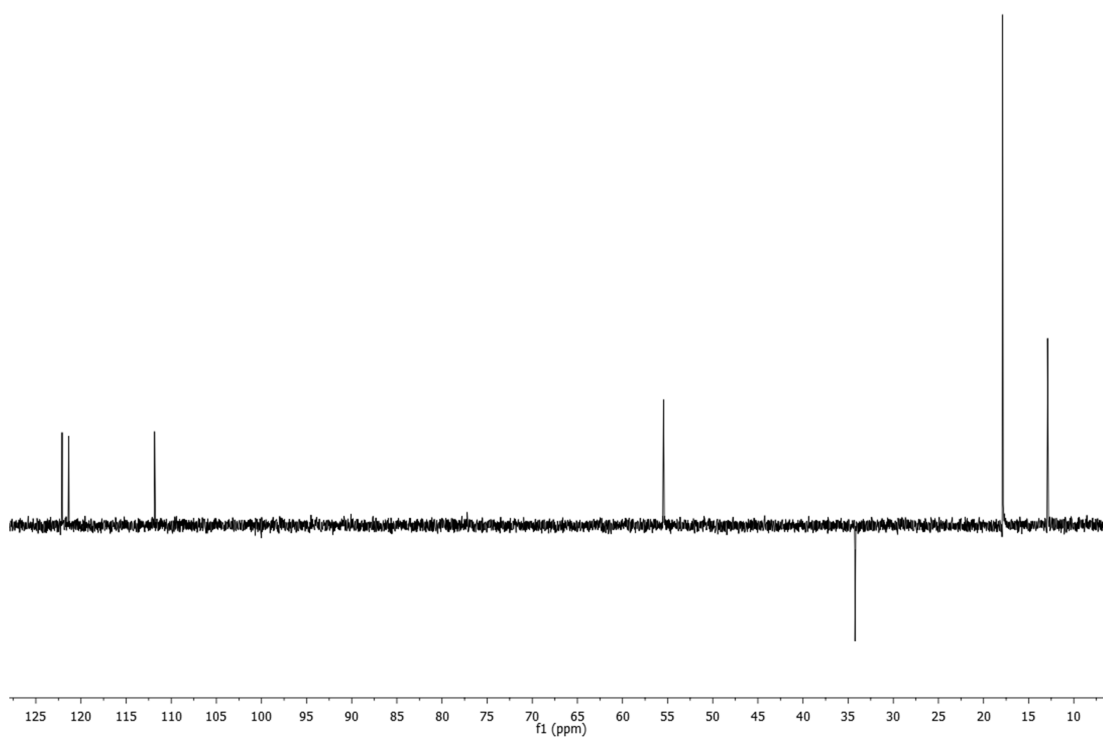




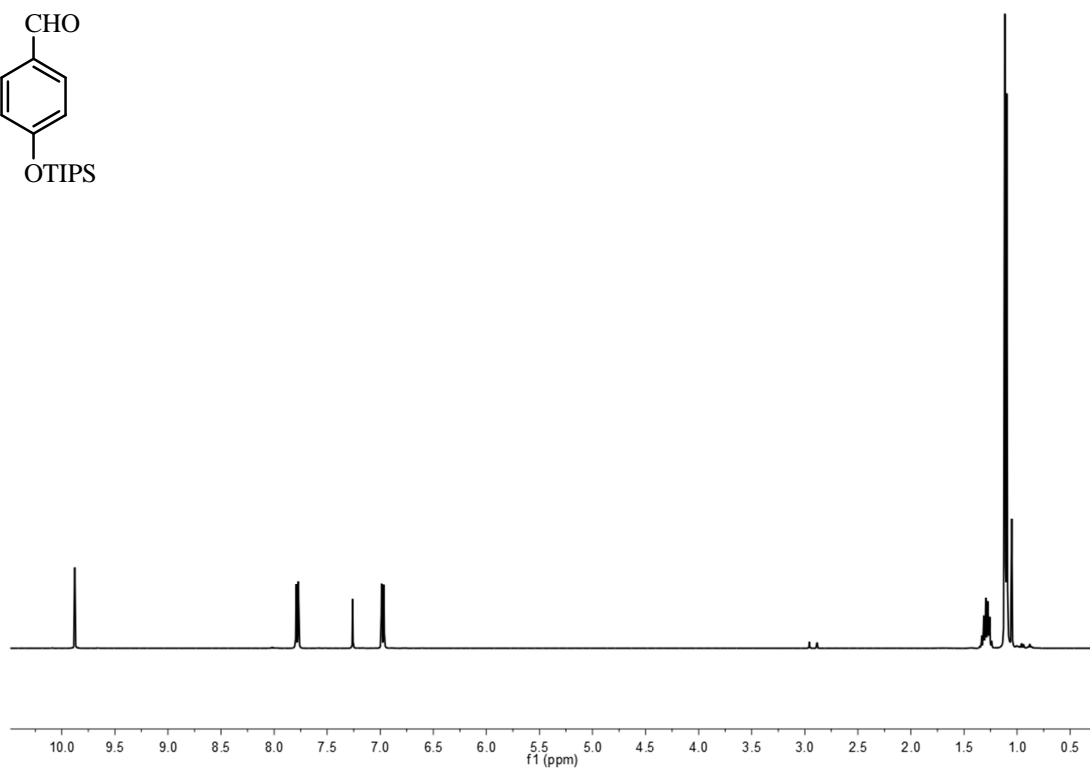
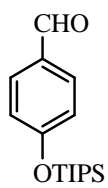
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **47a**



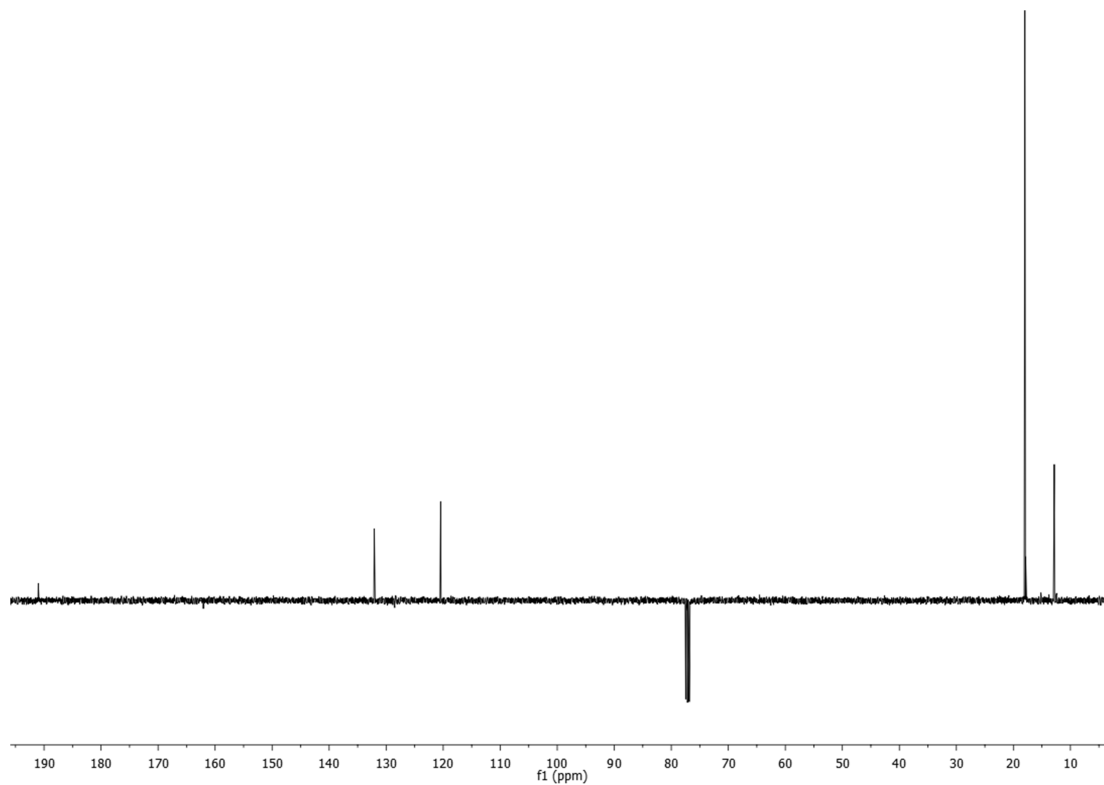
$^{13}\text{C}$  DEPT (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **47a**



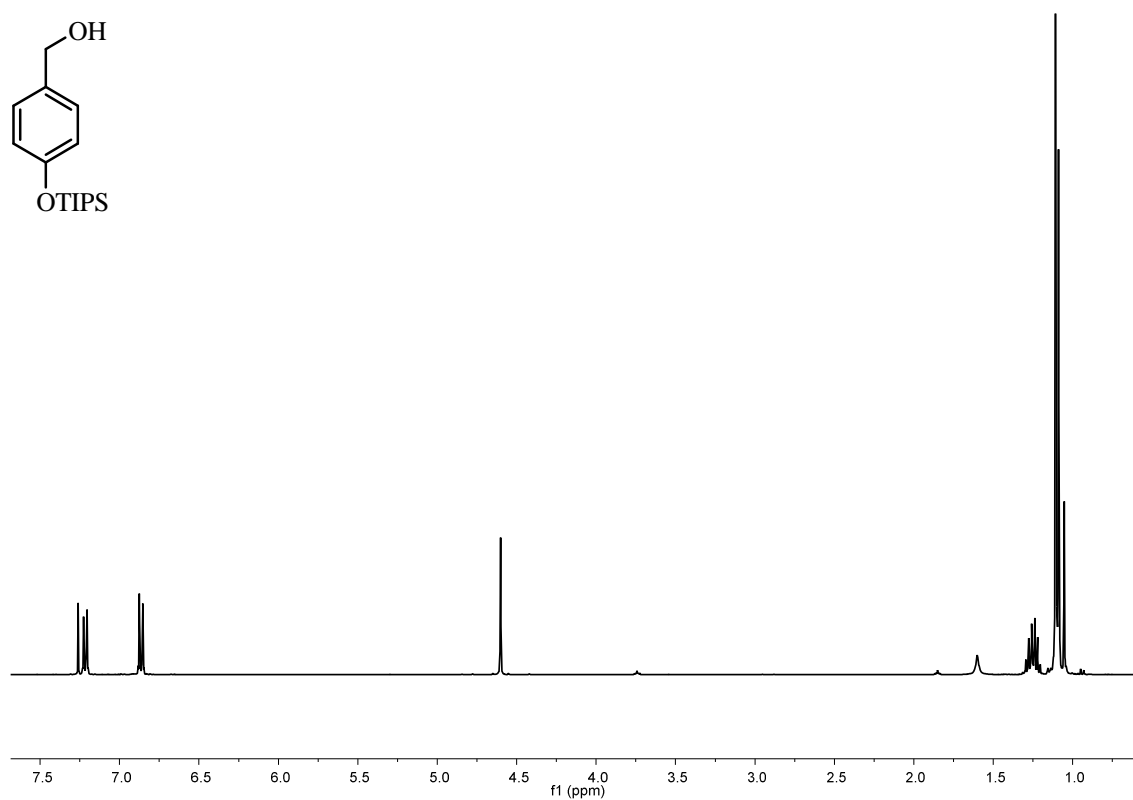
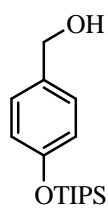
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **45b**



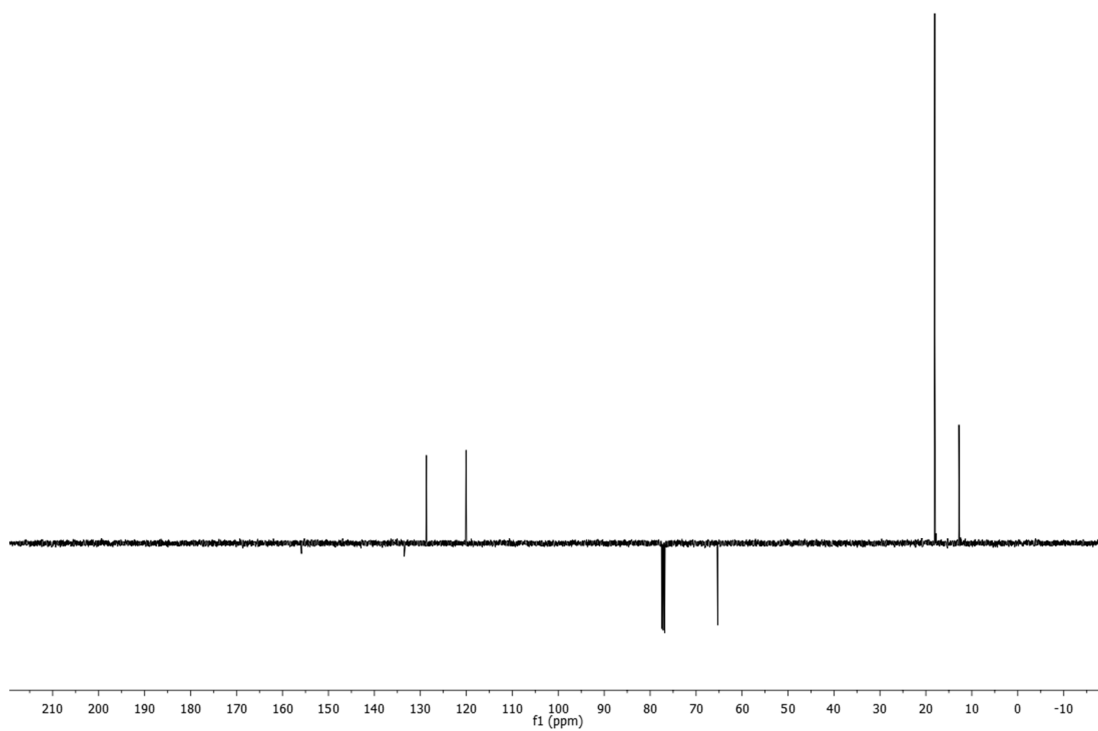
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **45b**



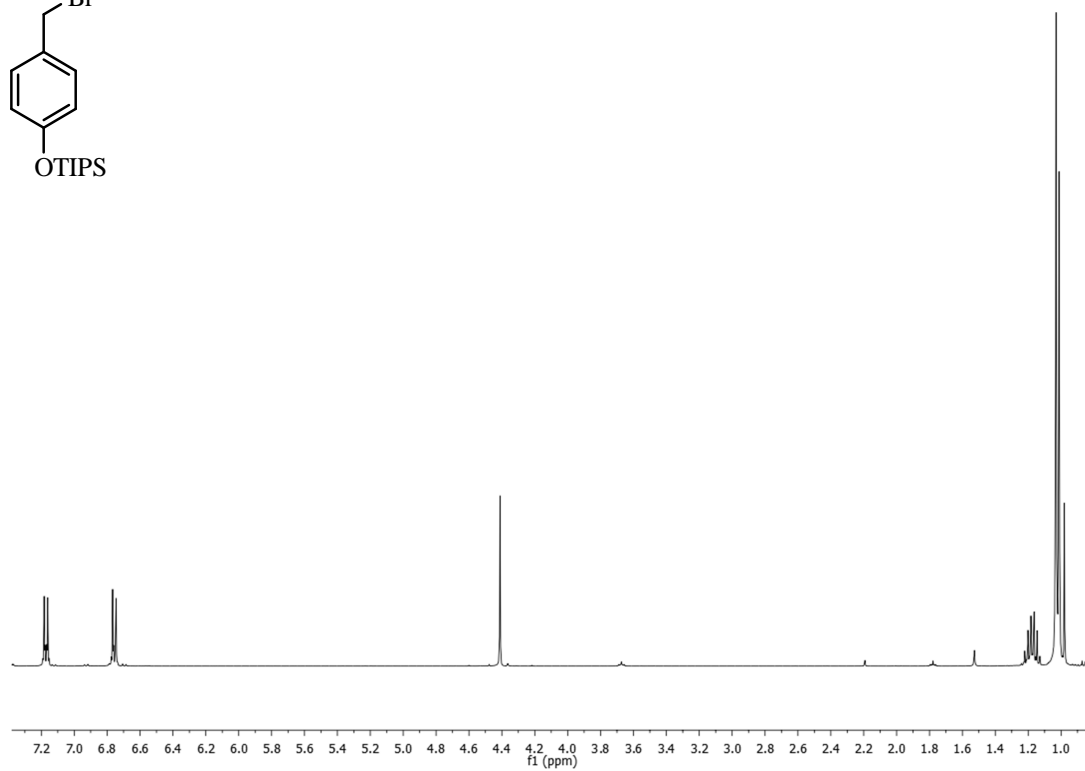
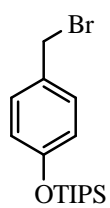
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **46b**



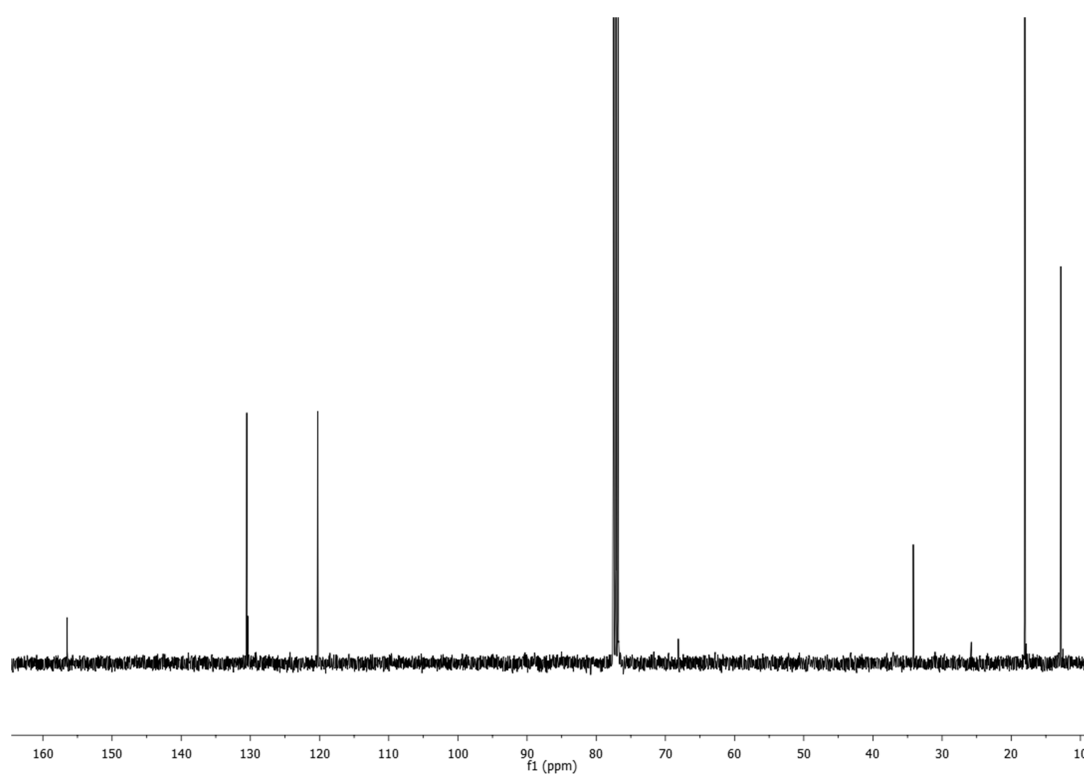
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **46b**



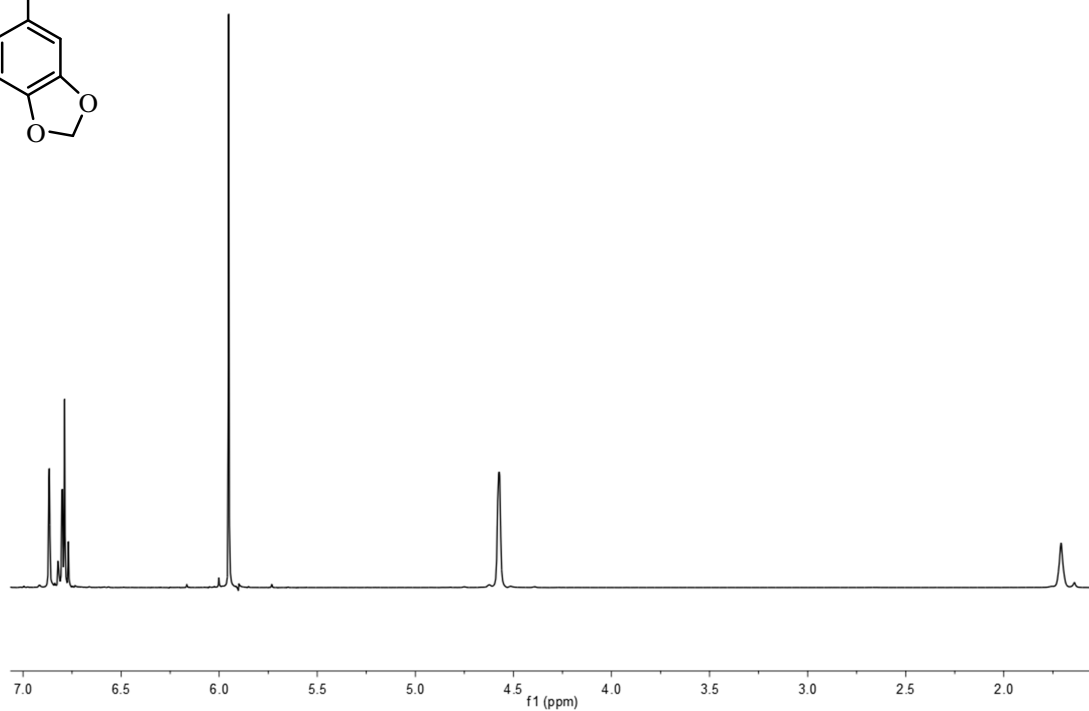
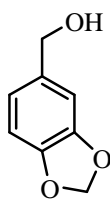
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **47b**



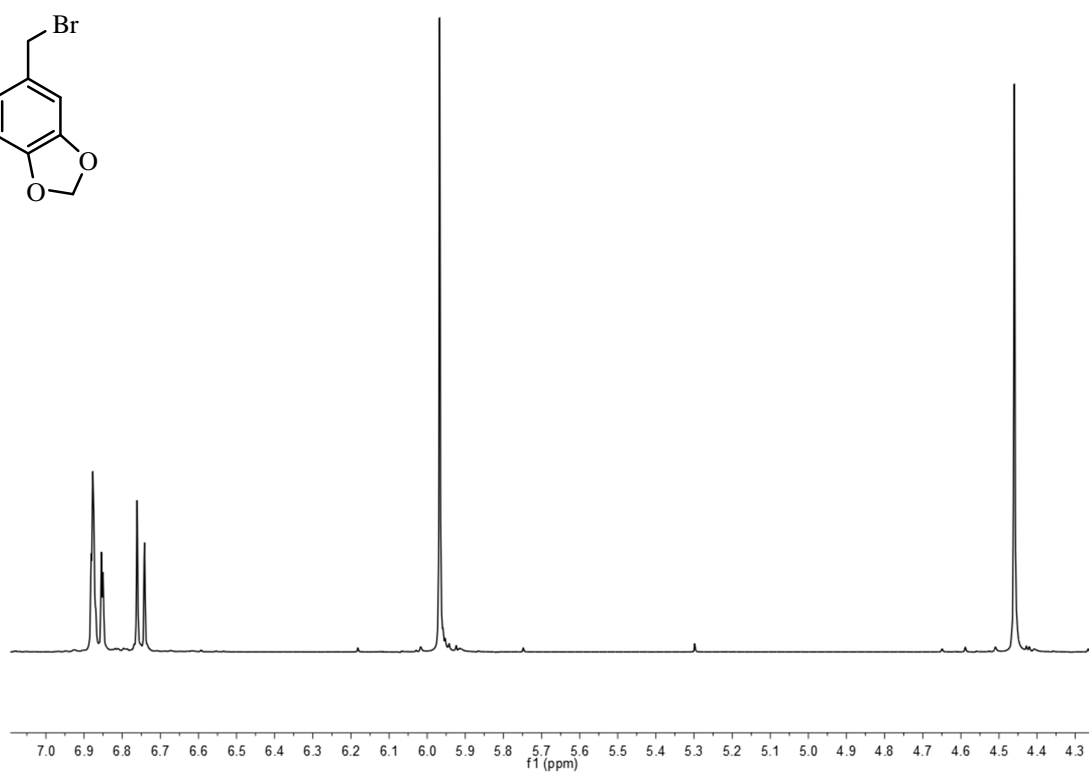
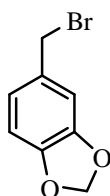
$^{13}\text{C}$  PENDANT (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **47b**



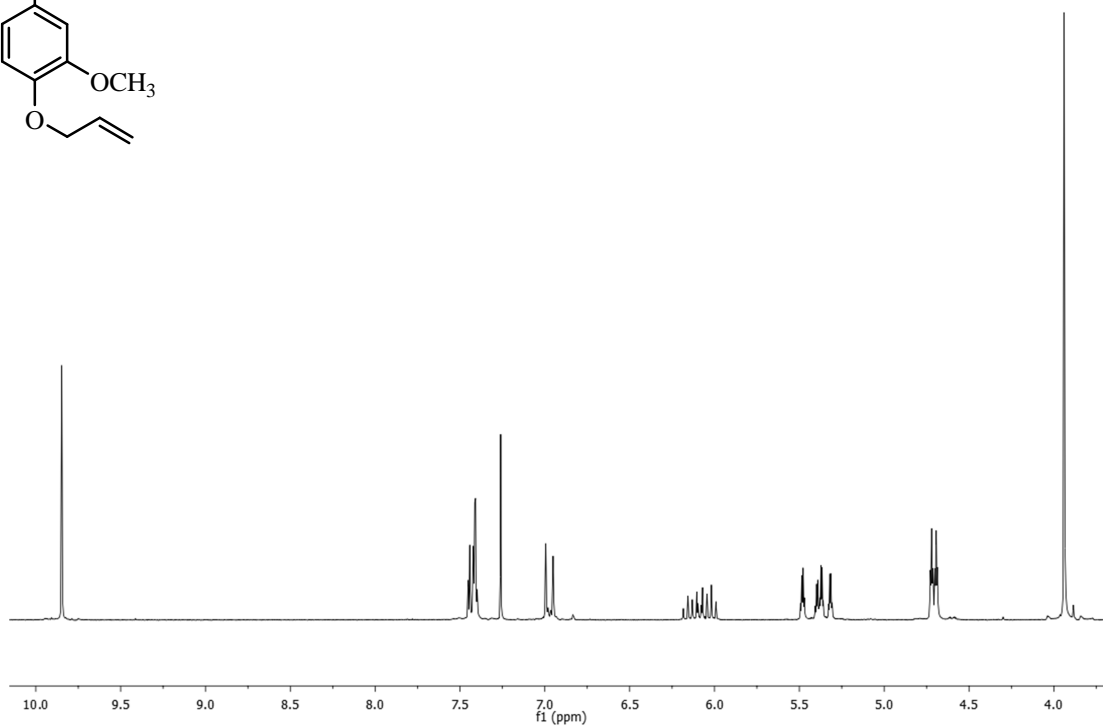
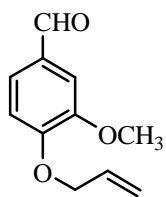
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **46c**



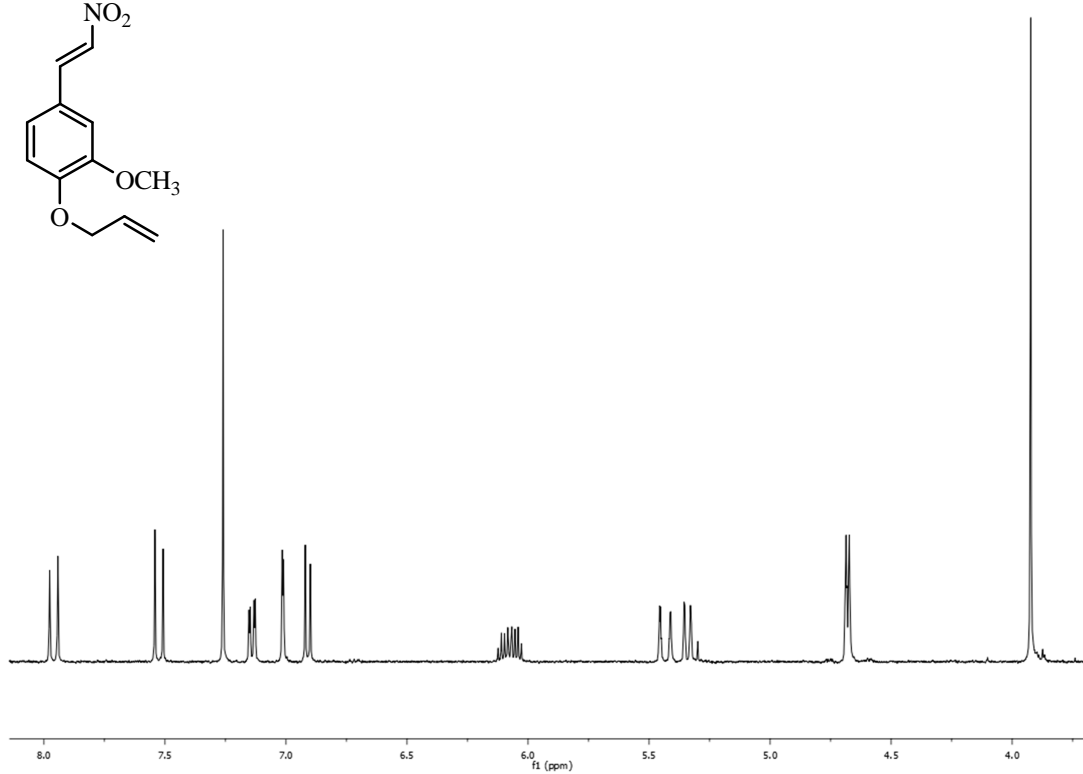
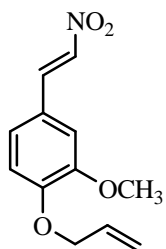
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **47c**



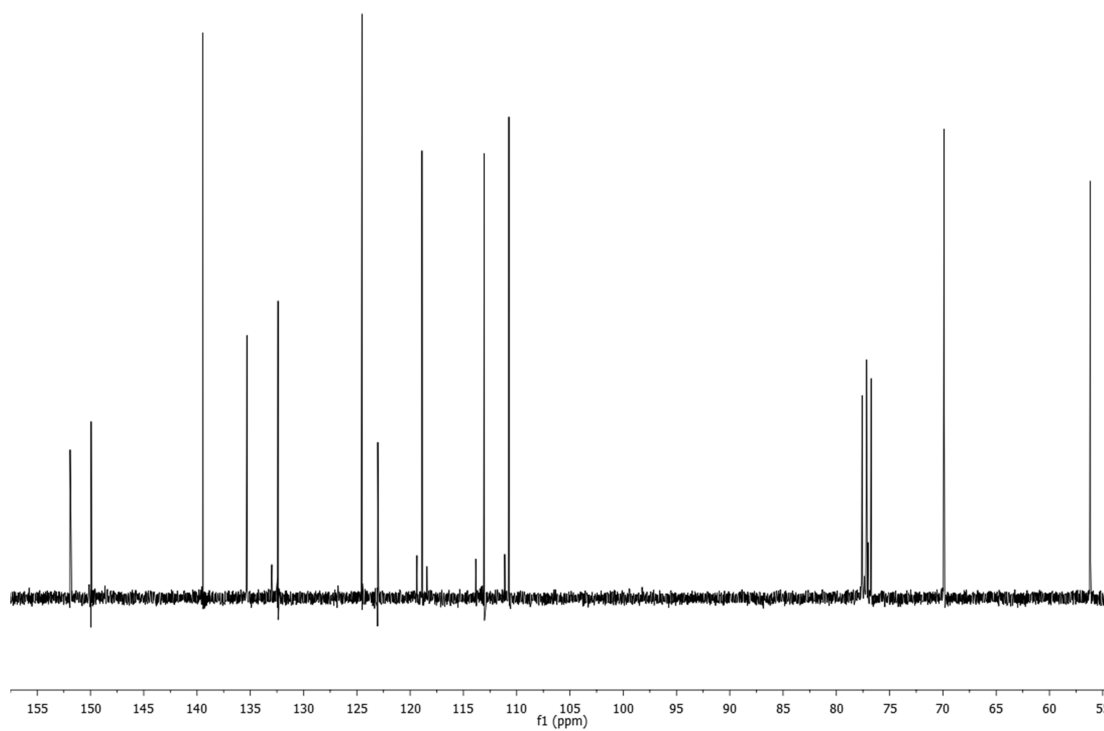
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **51**



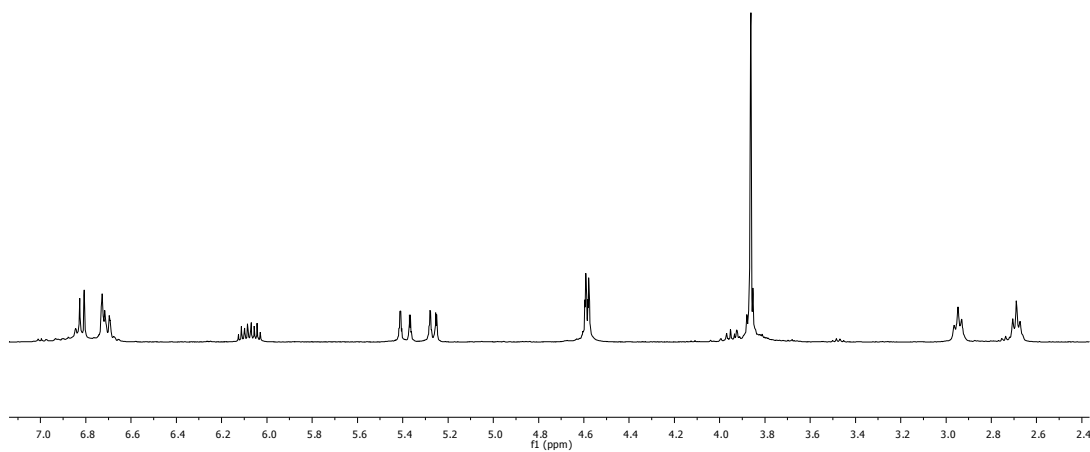
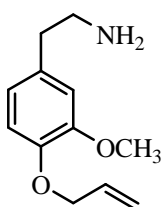
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **52**



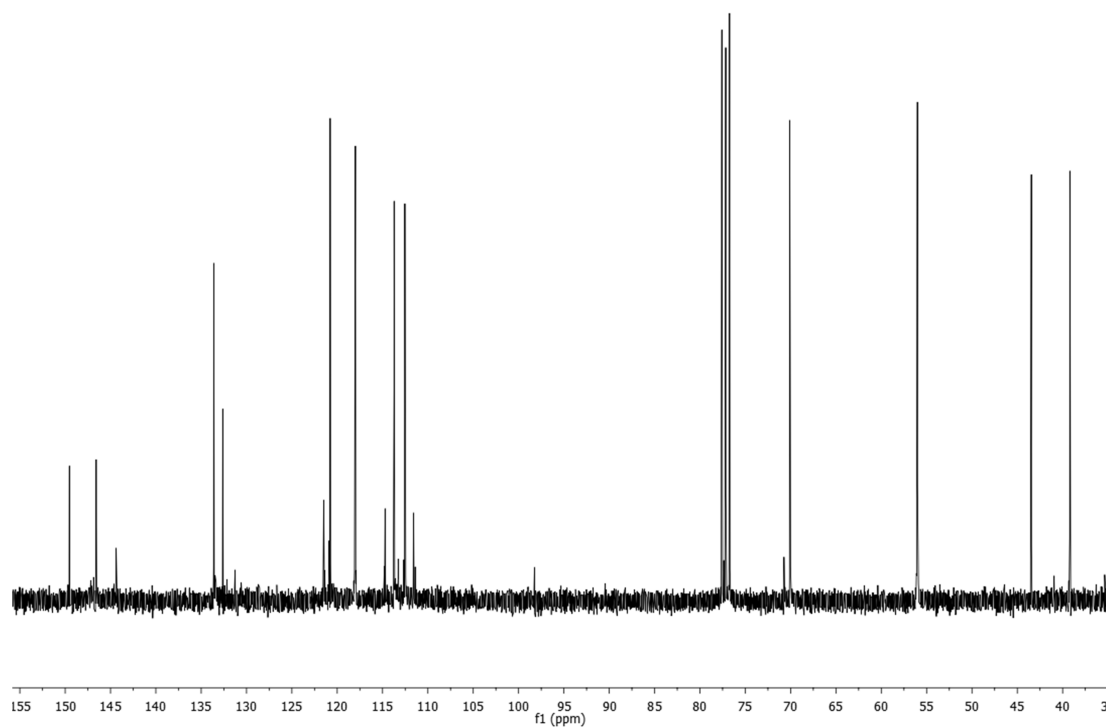
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **52**



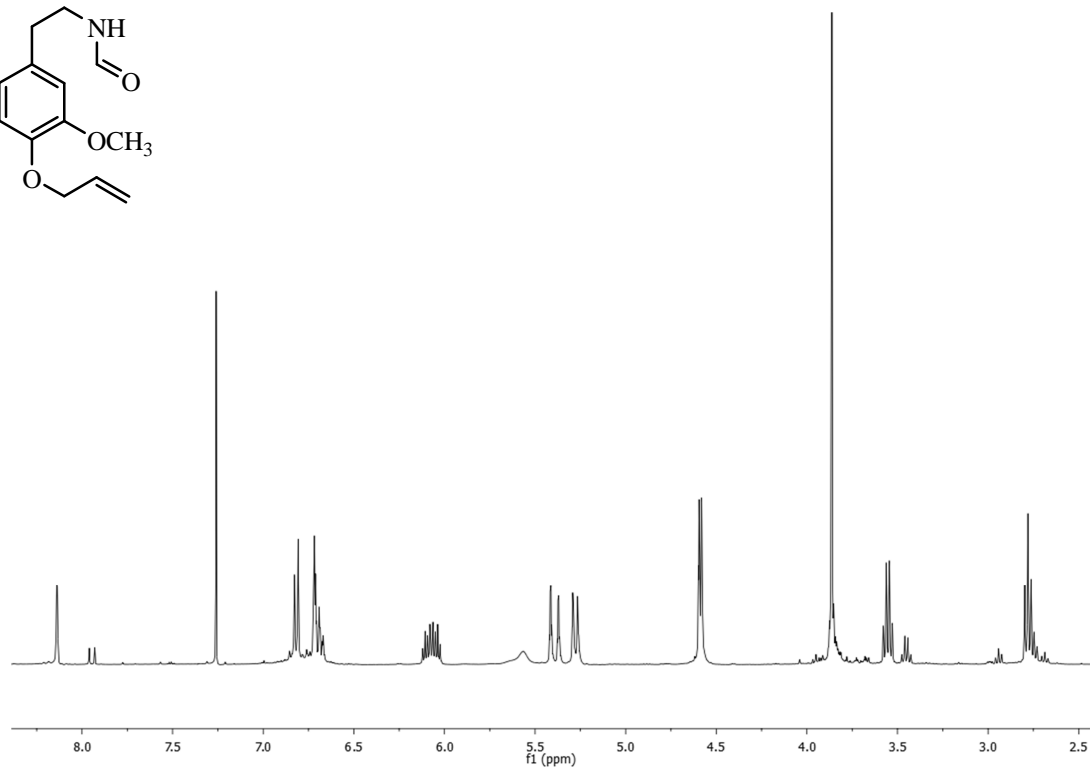
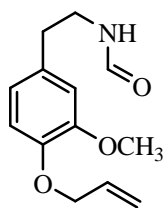
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **48b**



$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **48b**

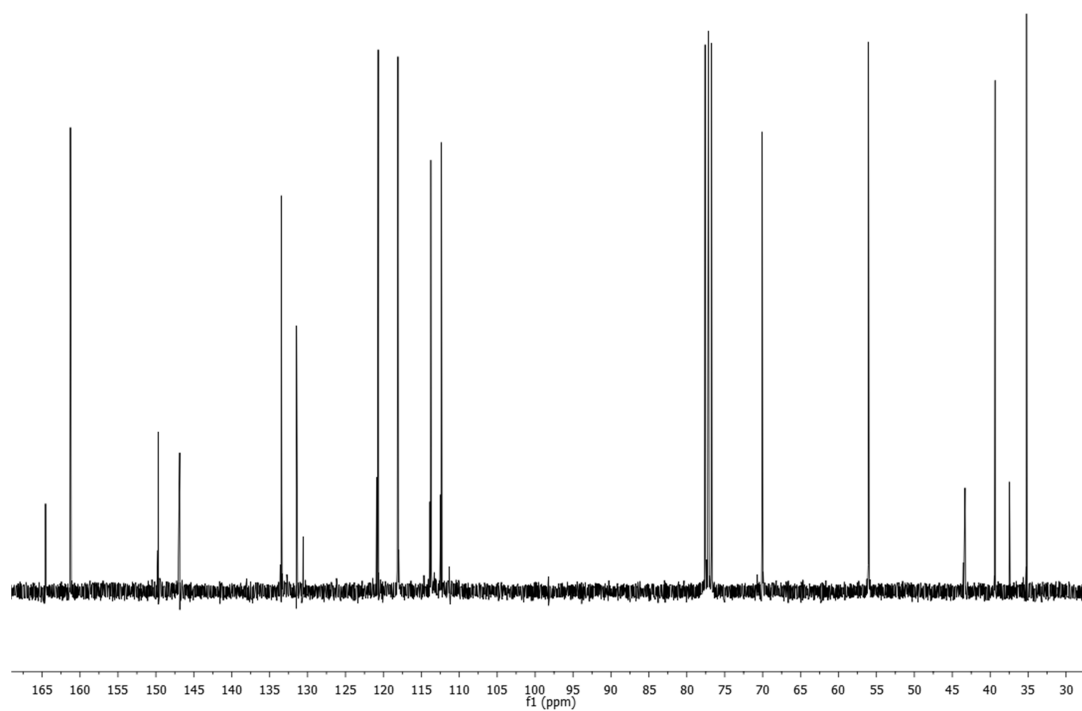


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **53**

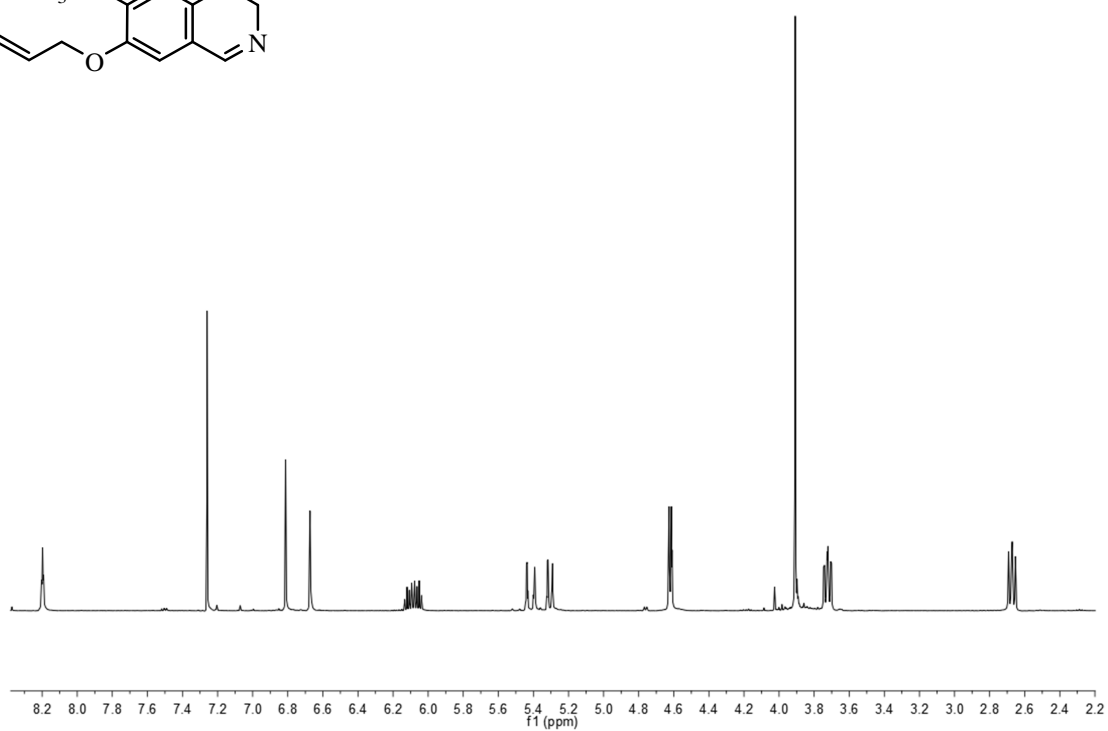
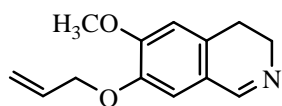




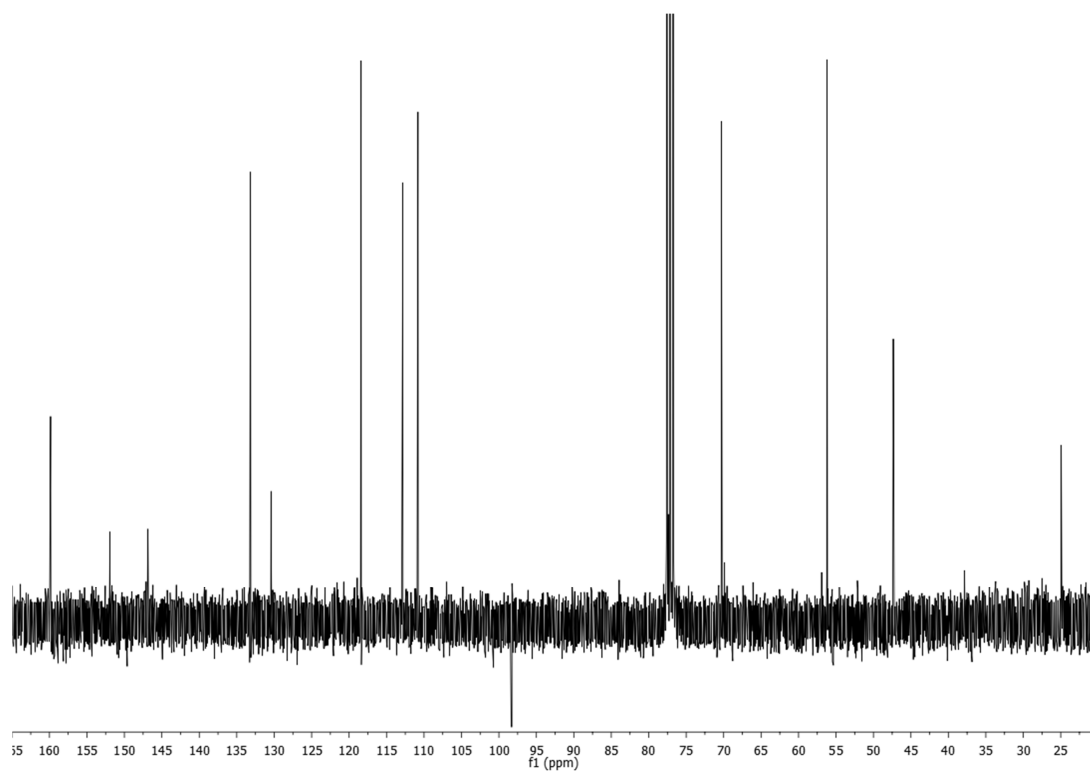
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **53**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **49b**

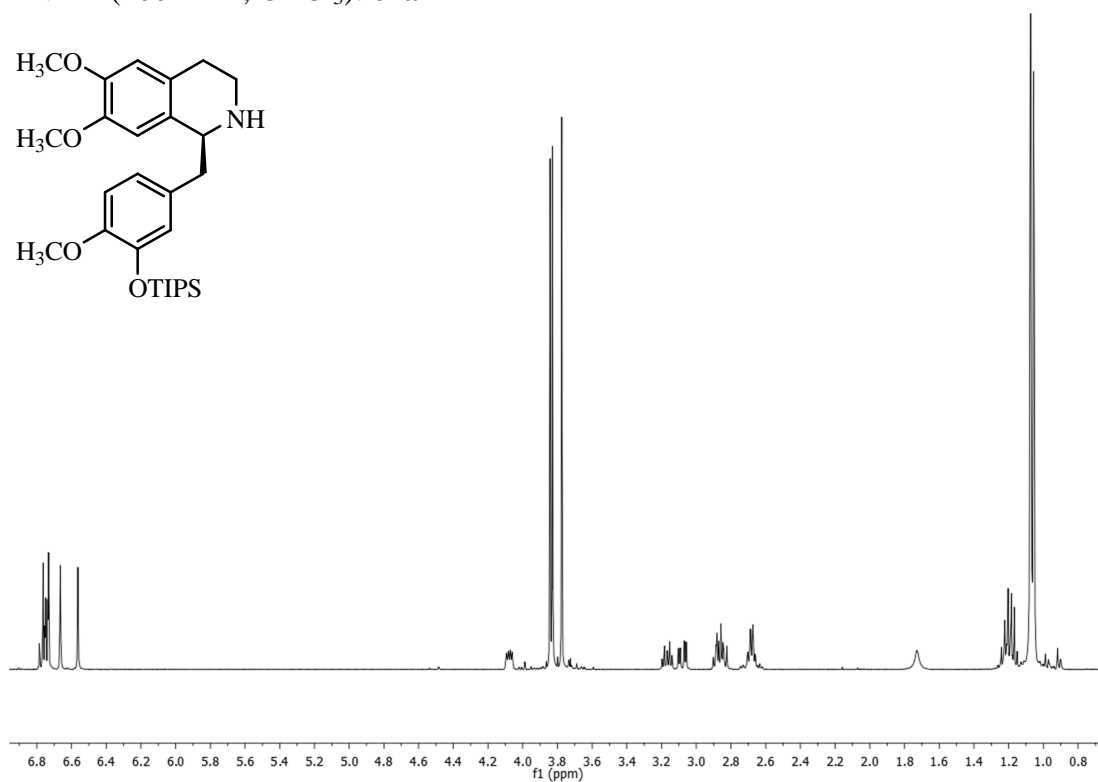
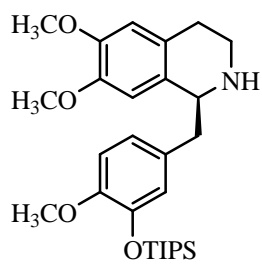


$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **49b**

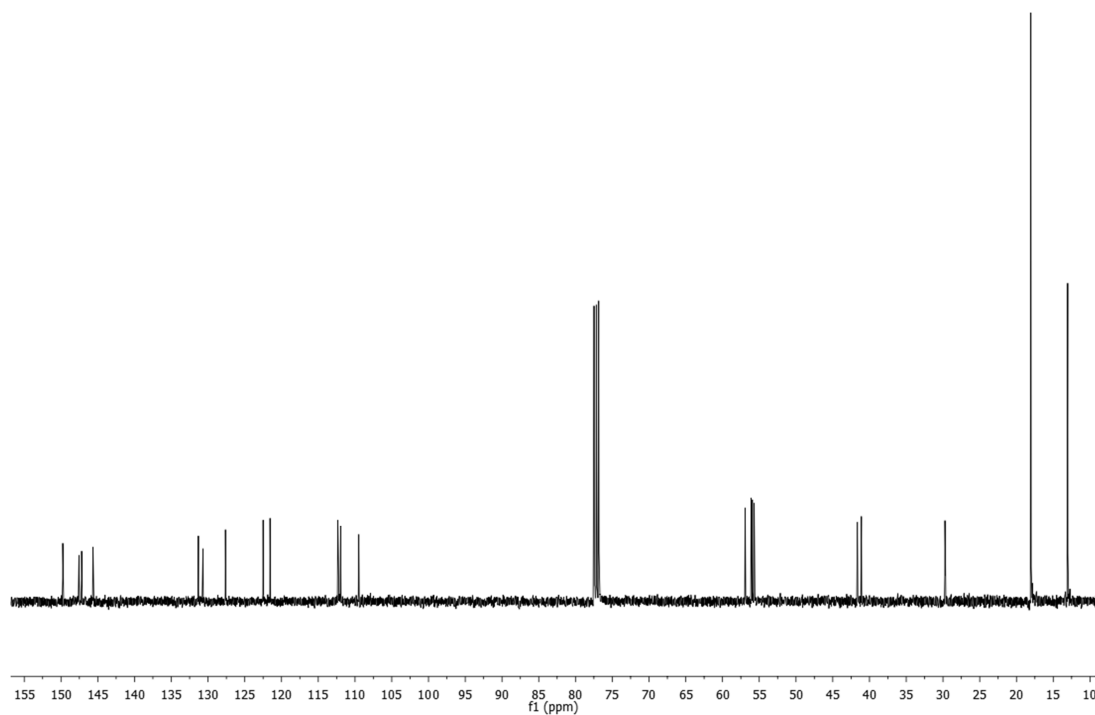


### Spektren zu Kapitel 5.2.2

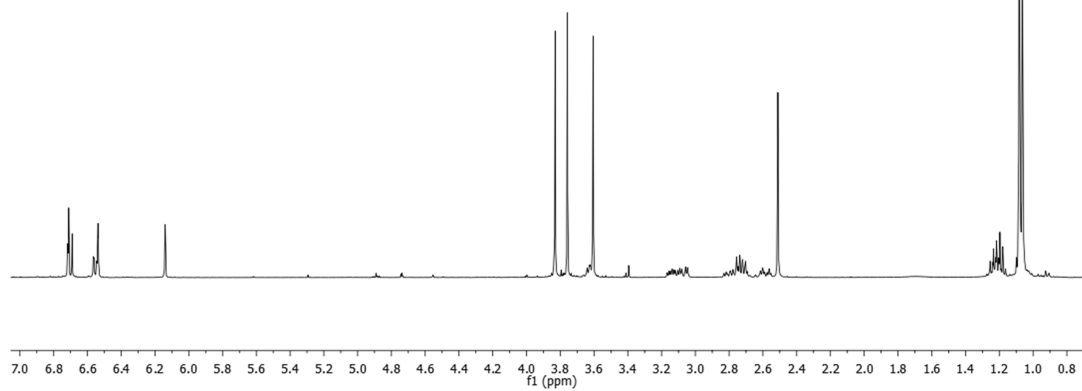
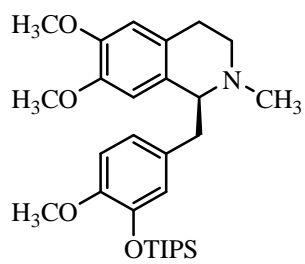
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **64a**



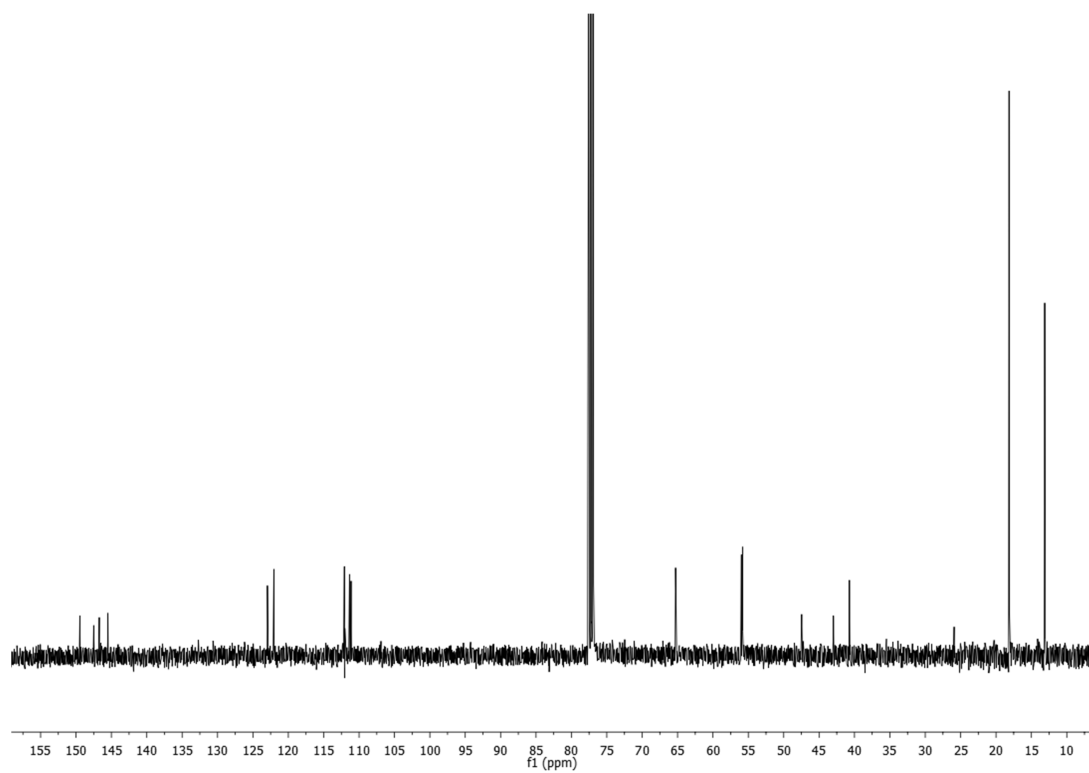
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **64a**



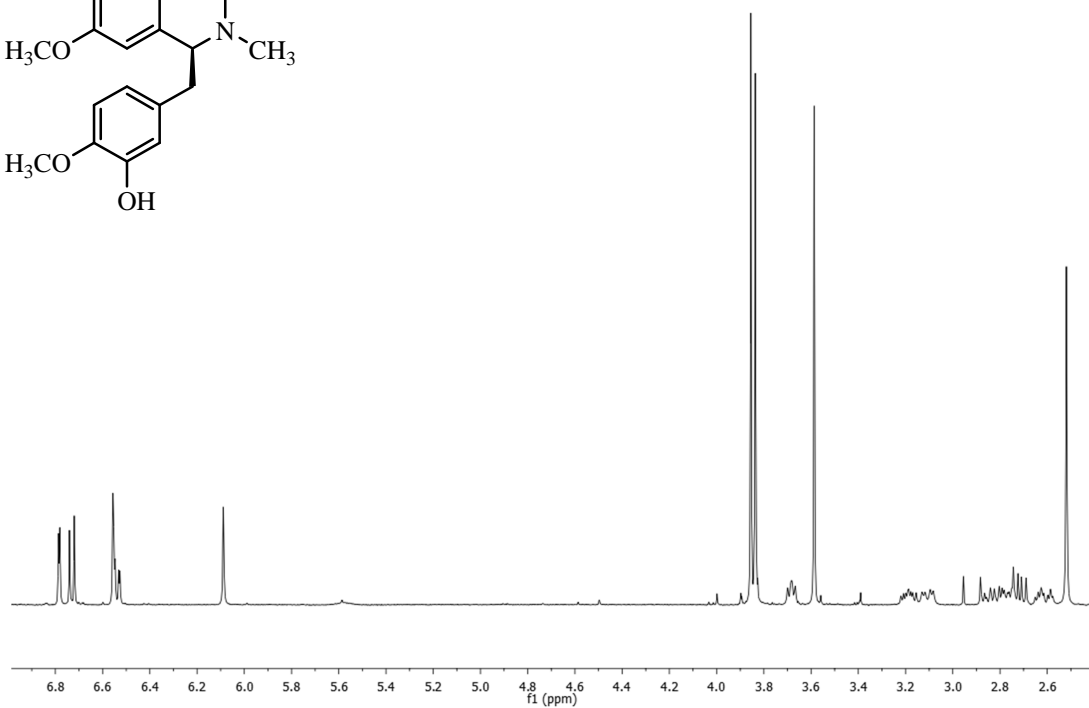
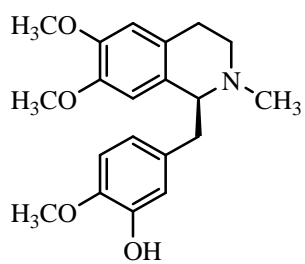
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **65a**



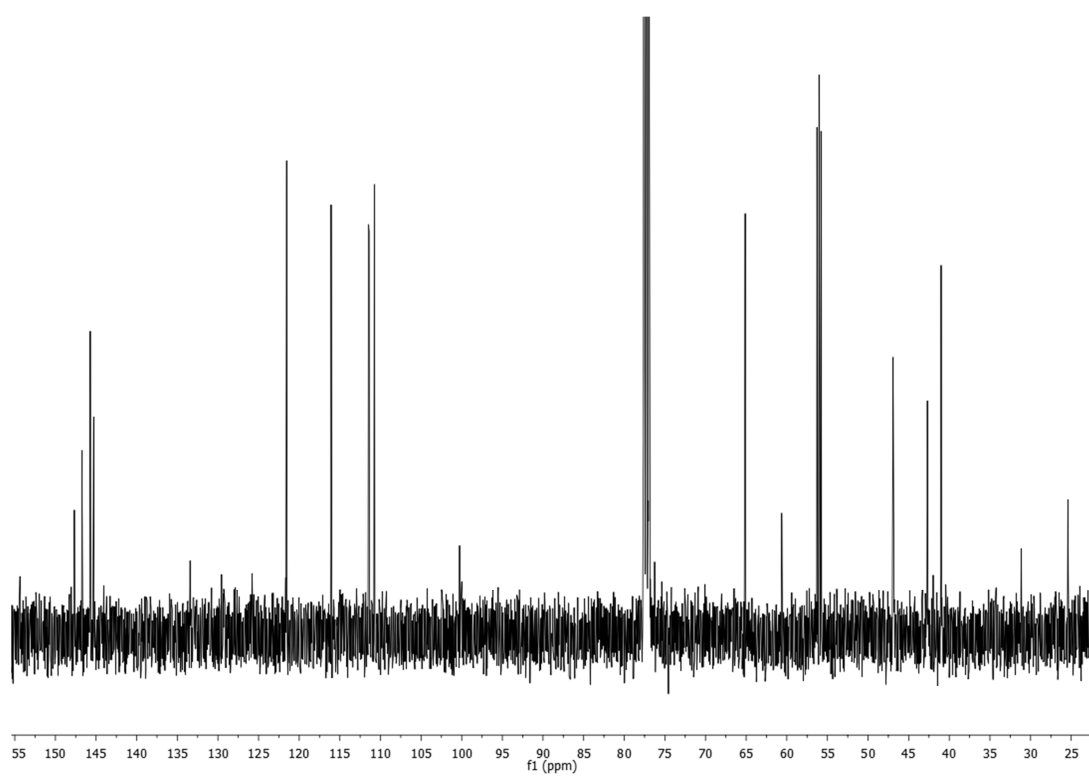
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **65a**



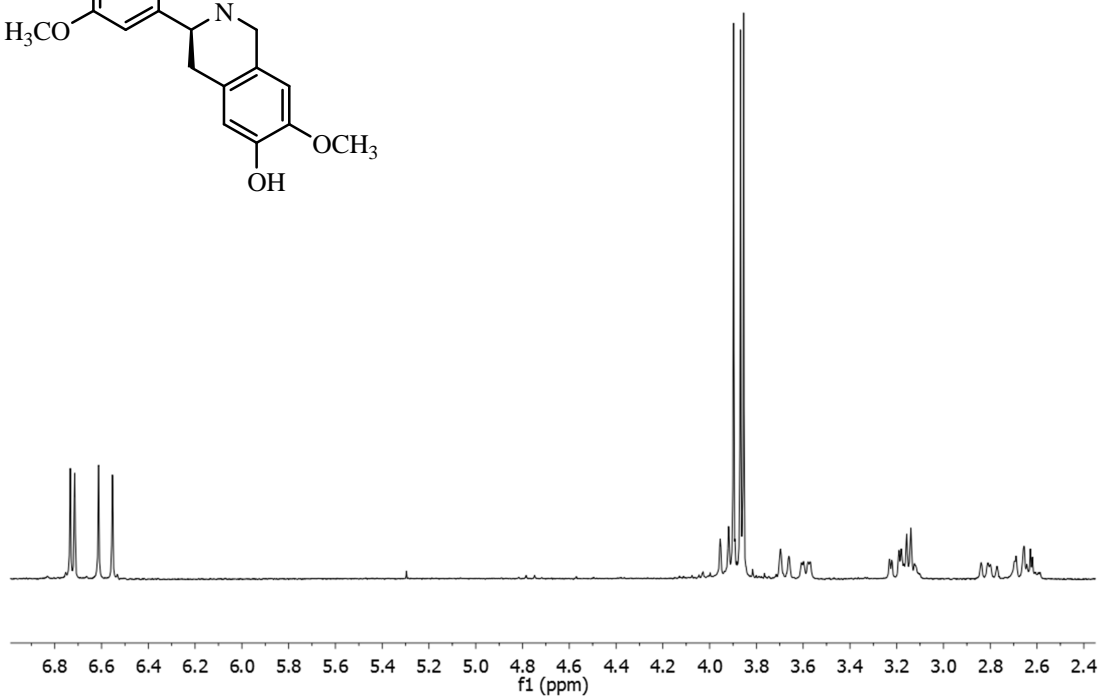
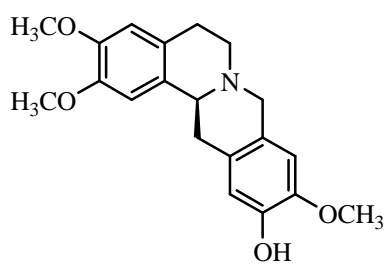
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **66**



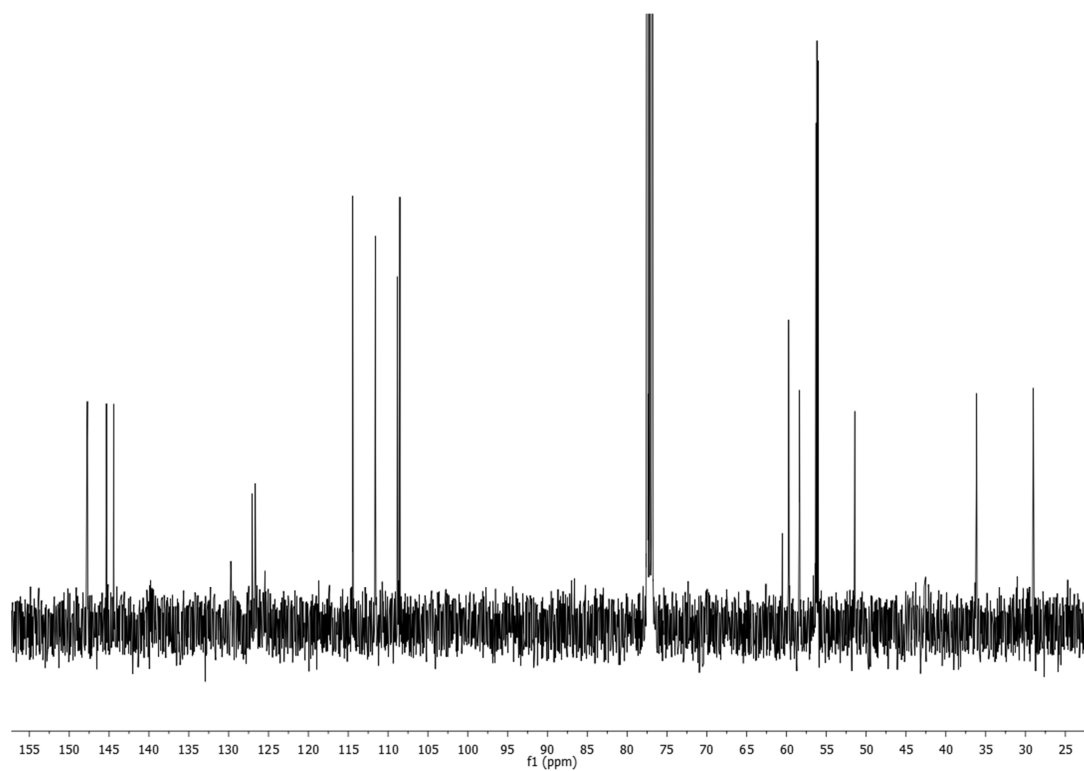
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **66**



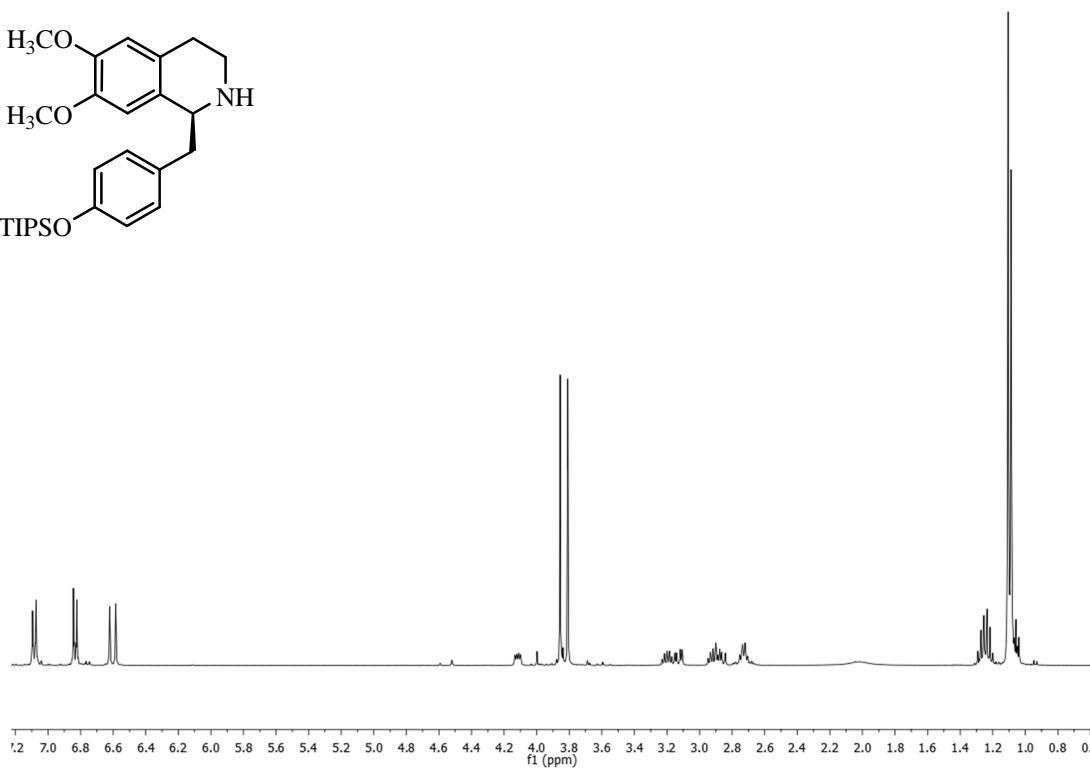
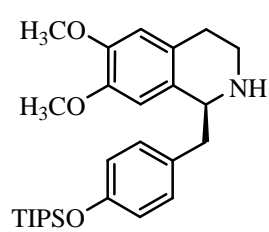
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **68**



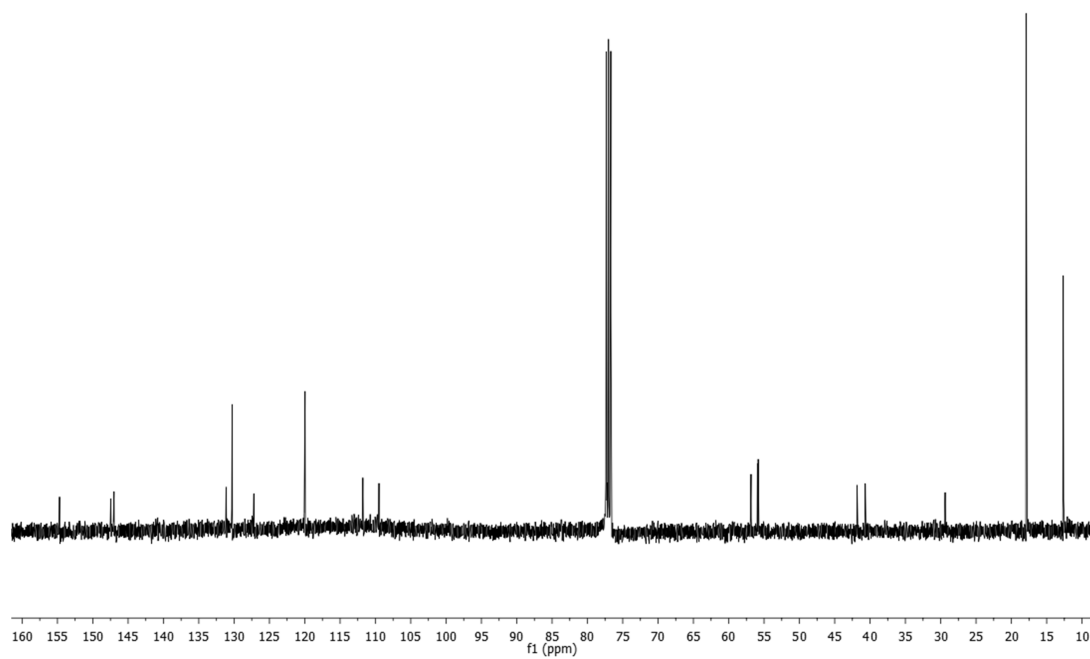
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **68**



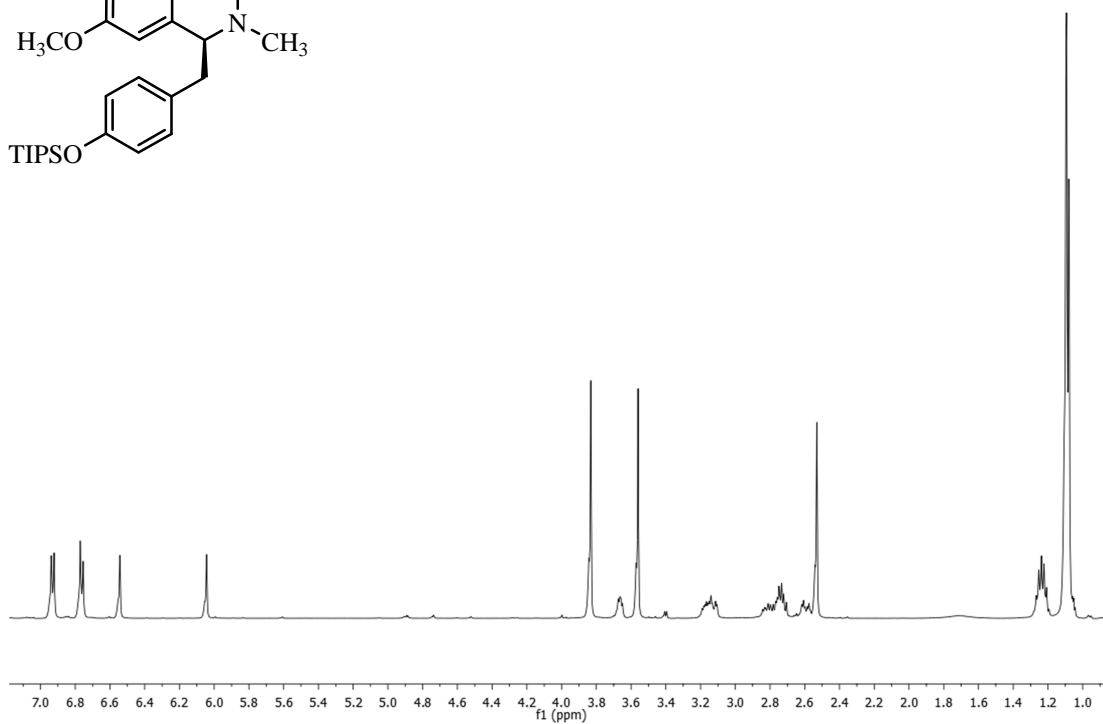
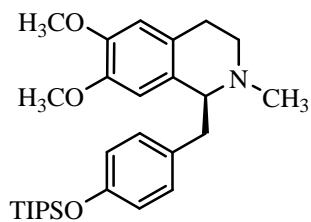
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **64b**



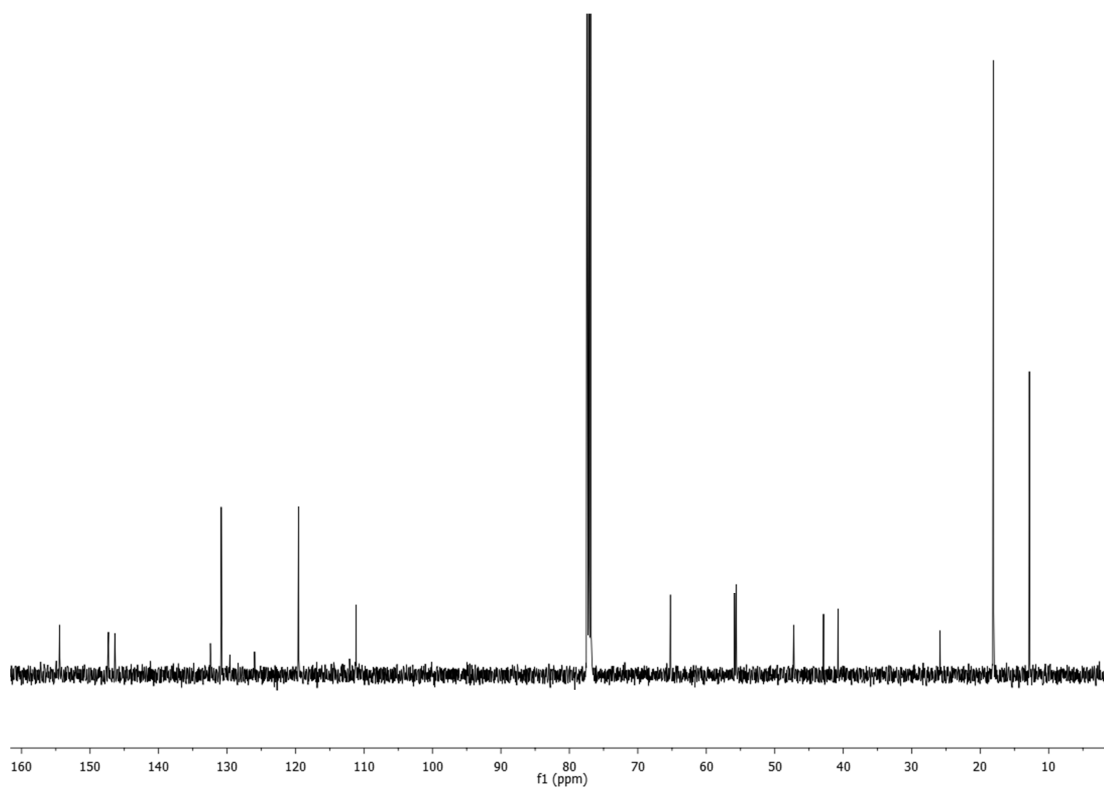
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **64b**



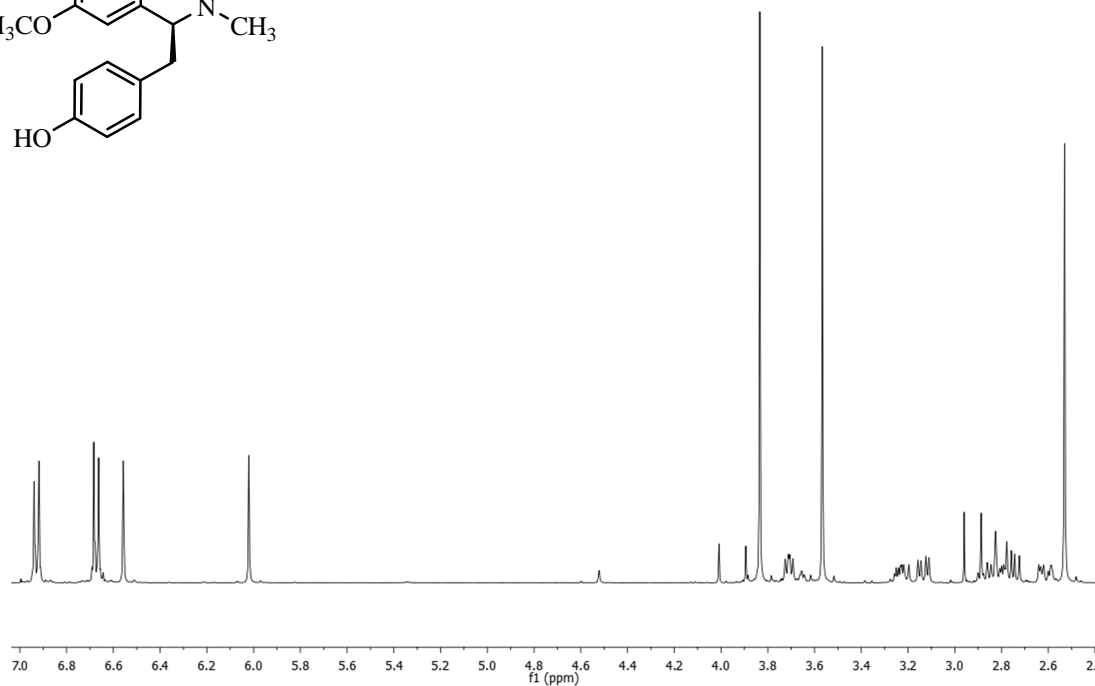
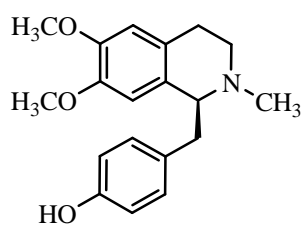
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **65b**



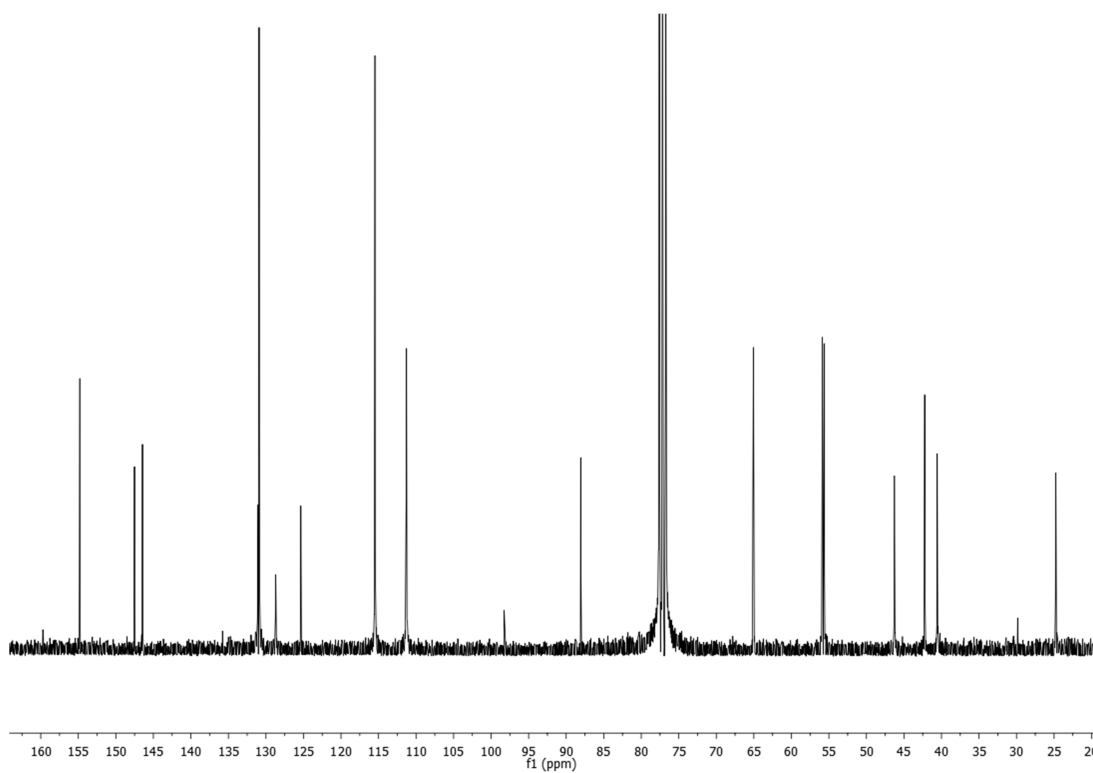
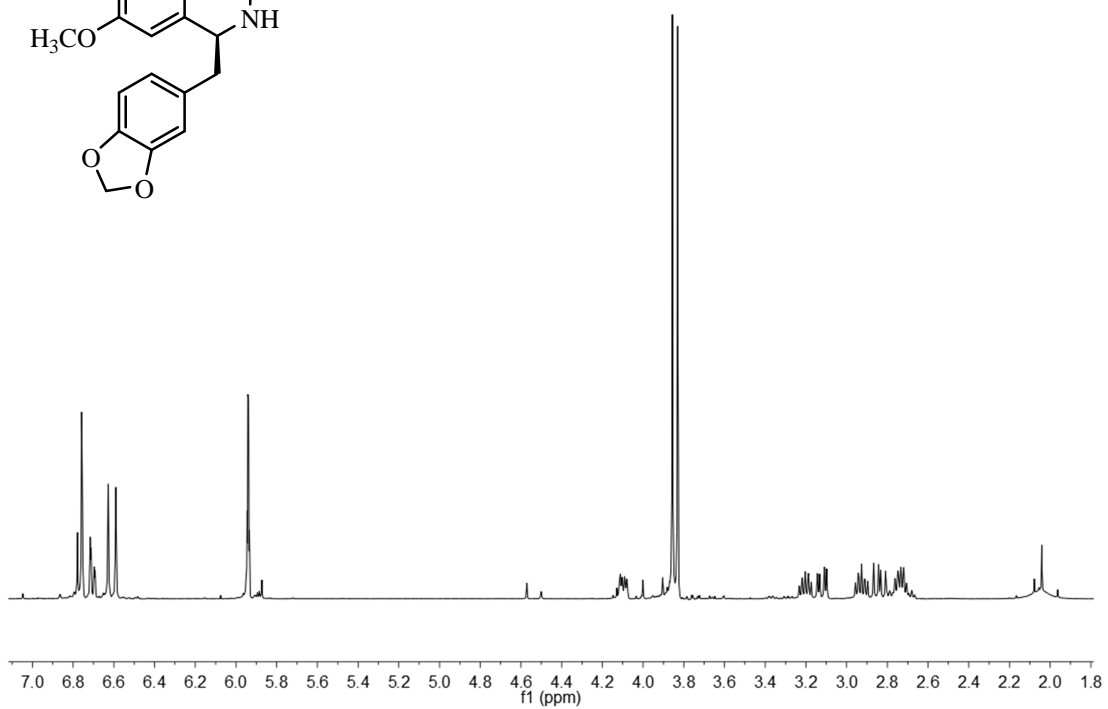
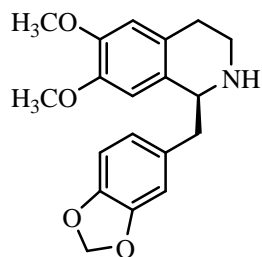
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **65b**



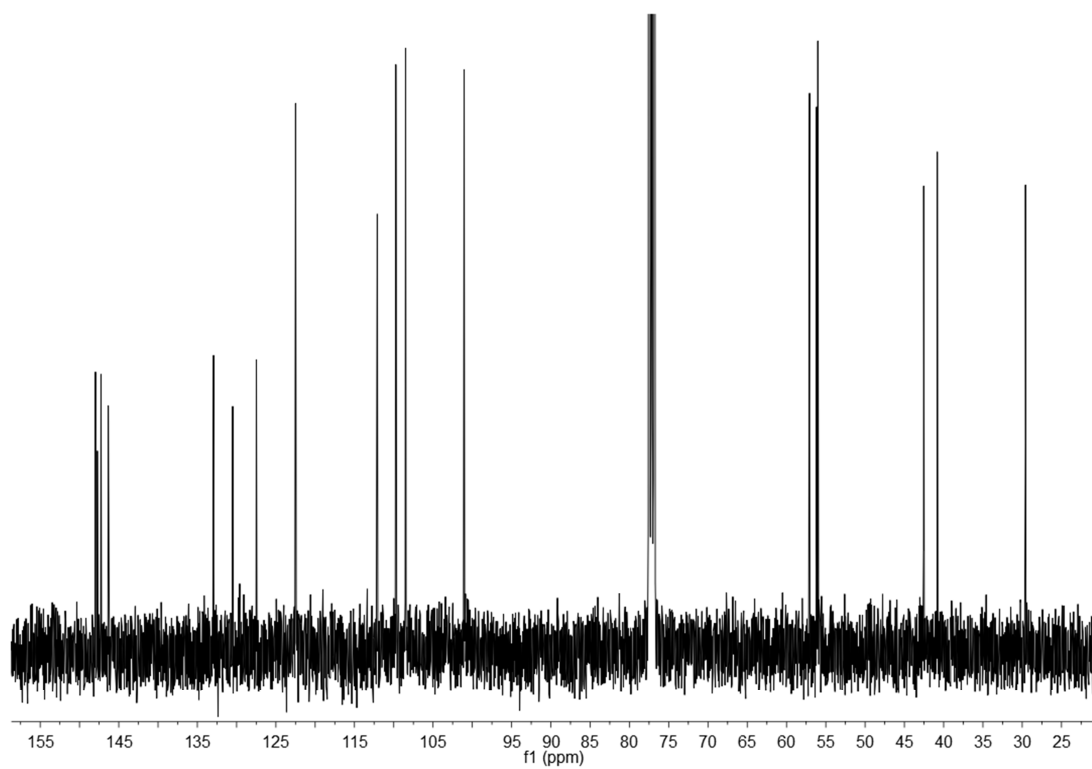
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **67**



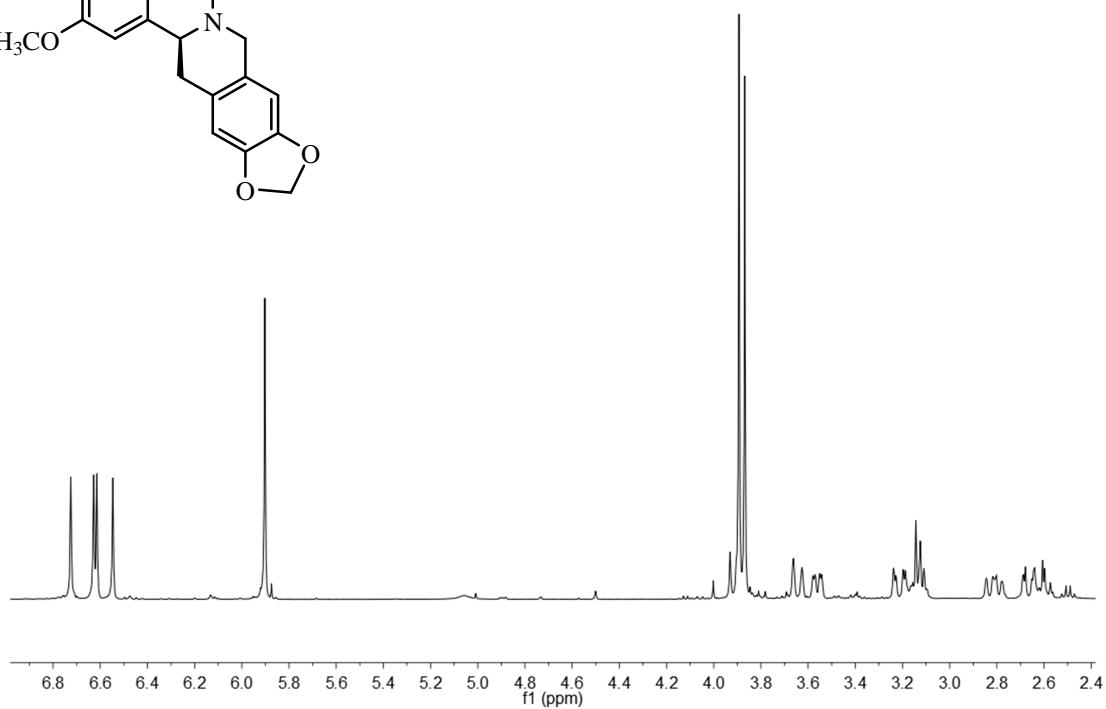
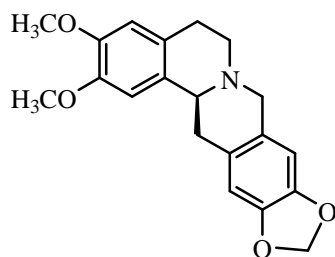


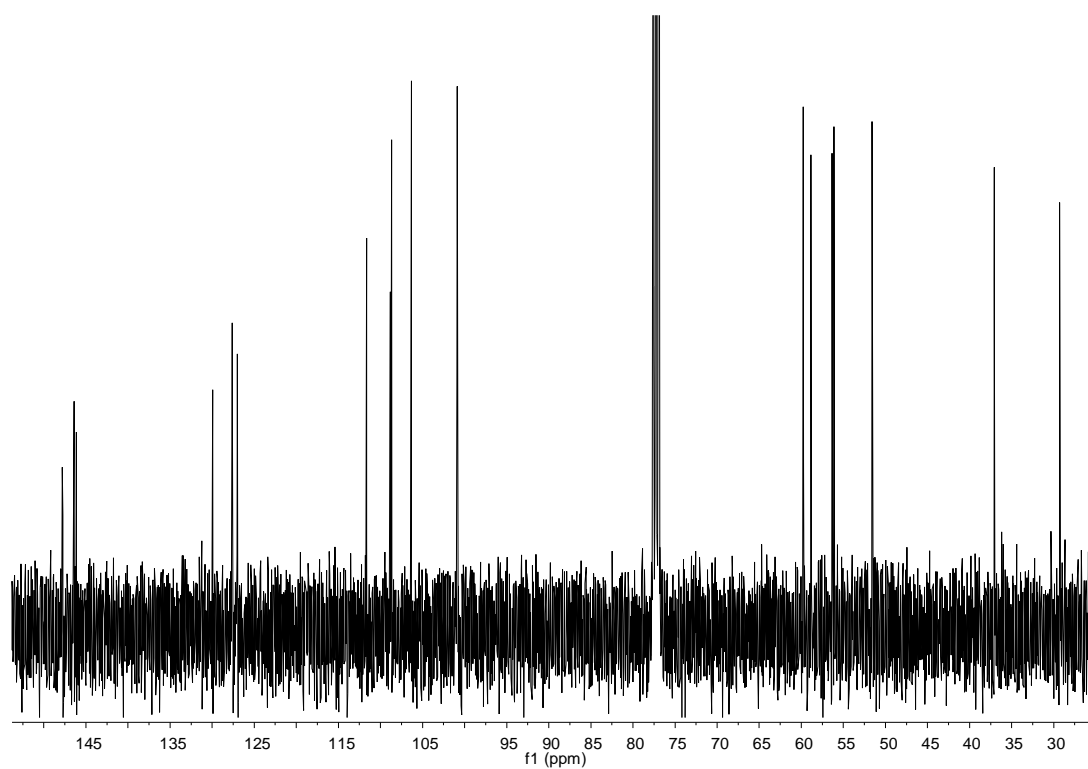
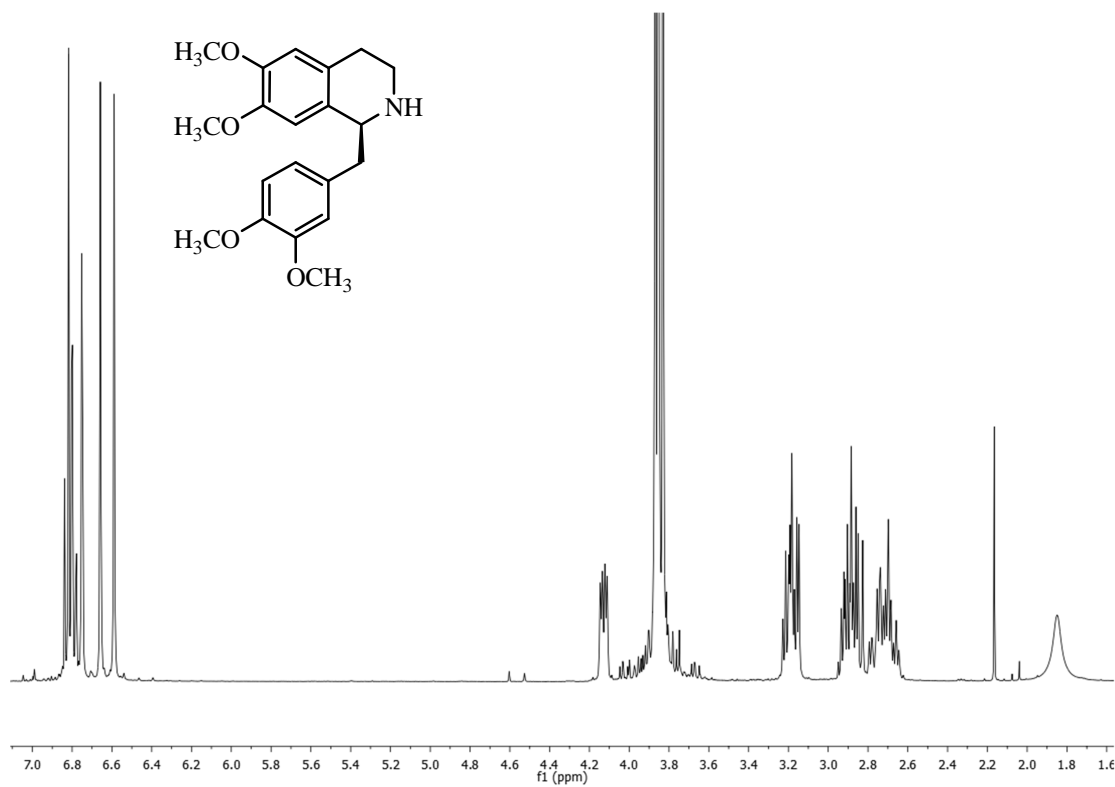
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **67** $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **64c**

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **64c**

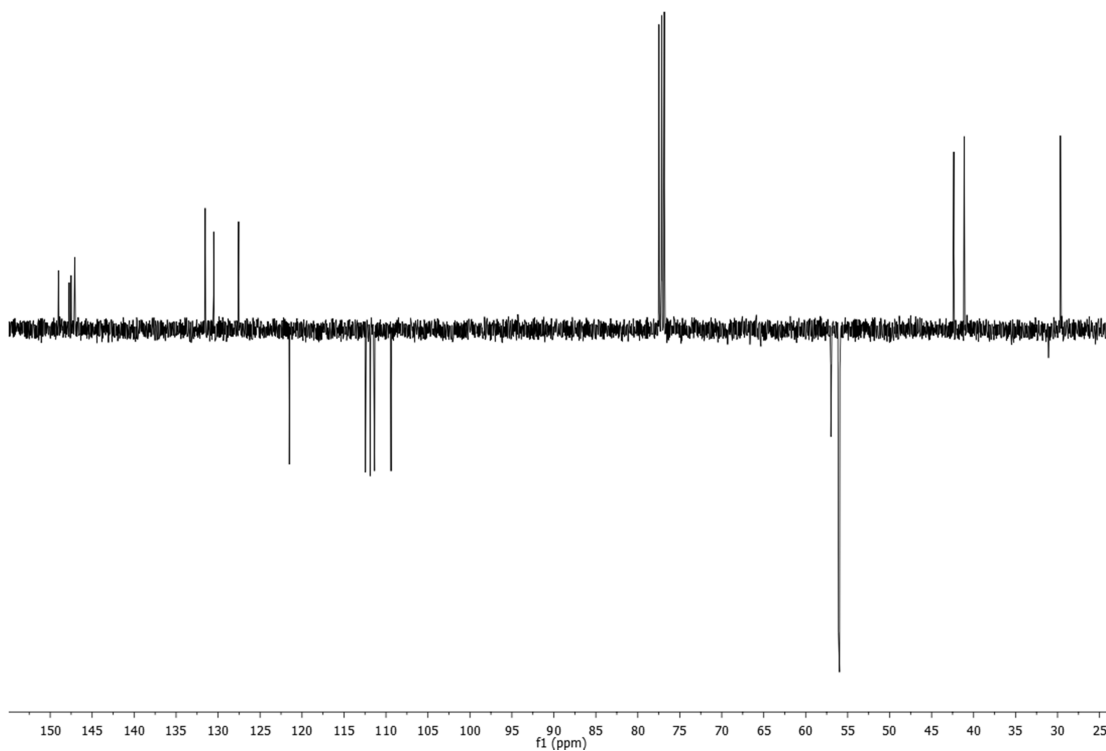


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **69**

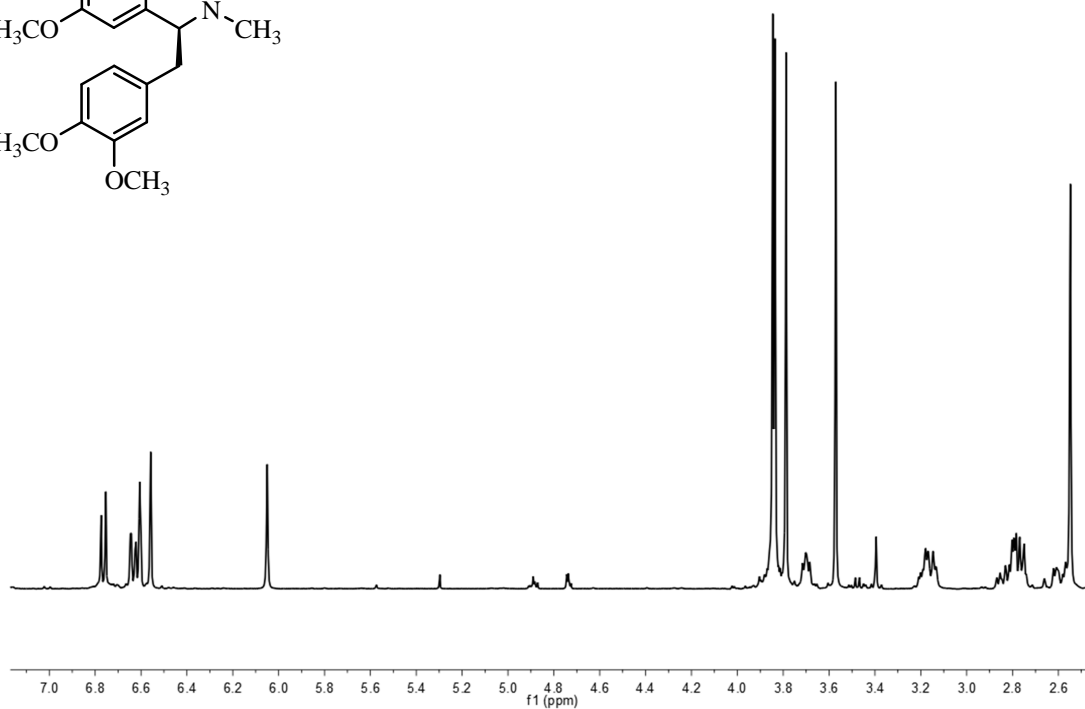
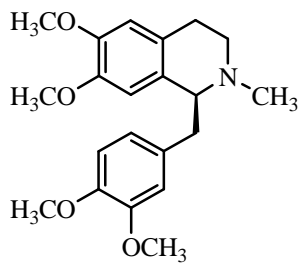


$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **69** $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **64d**

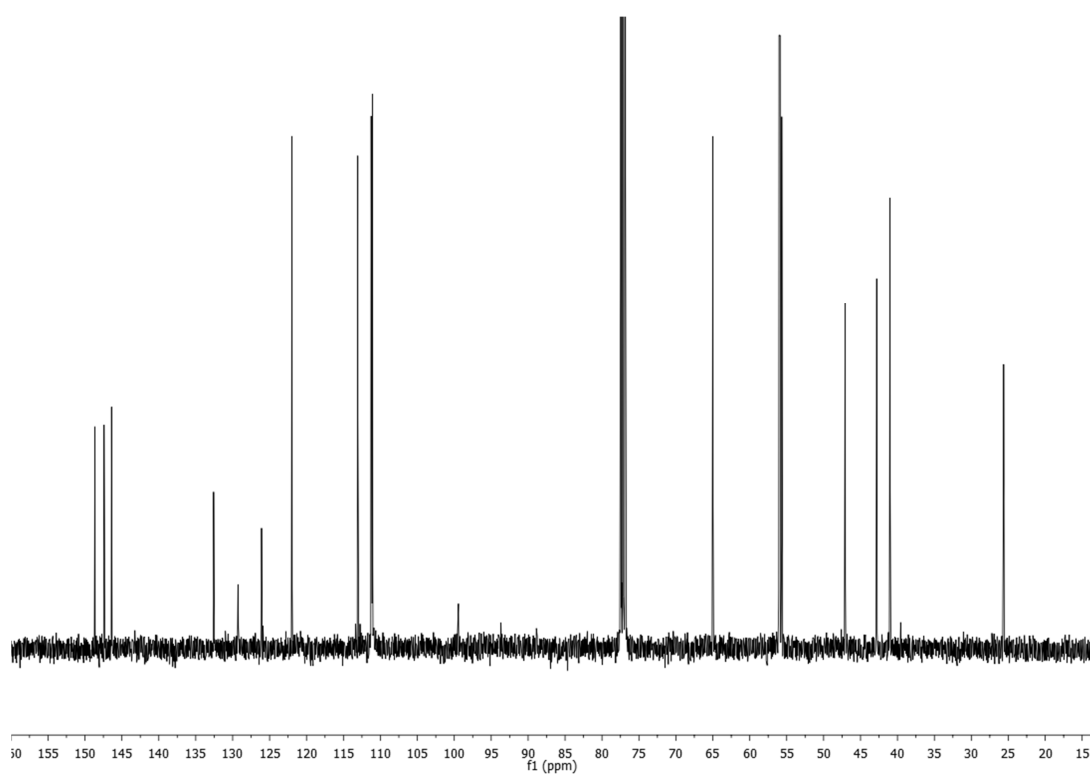
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **64d**



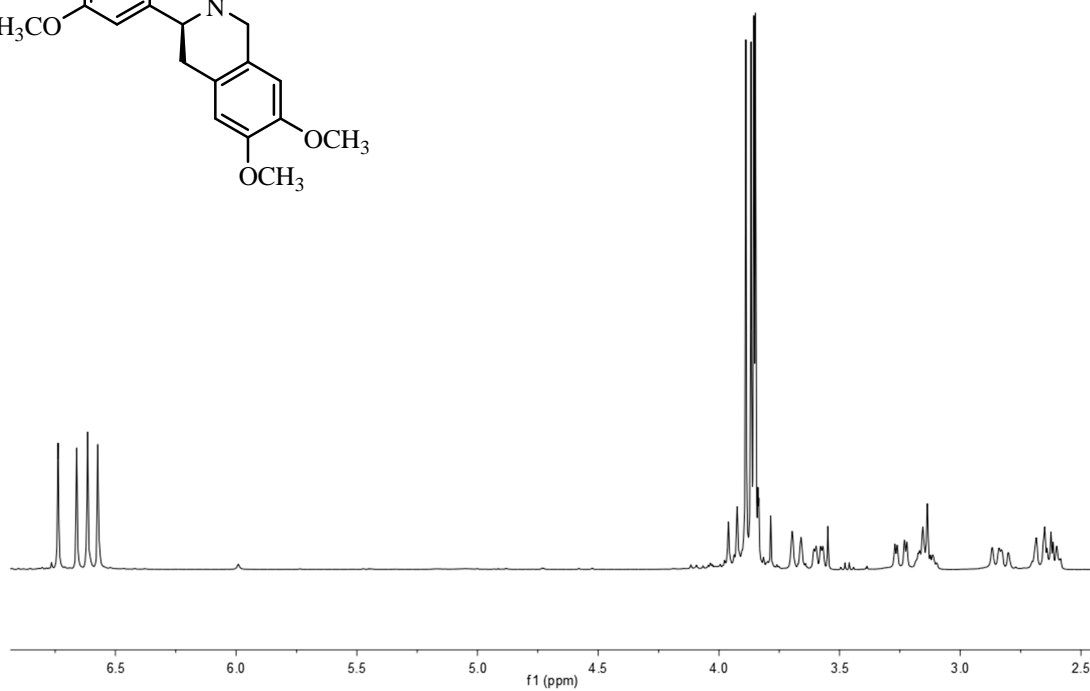
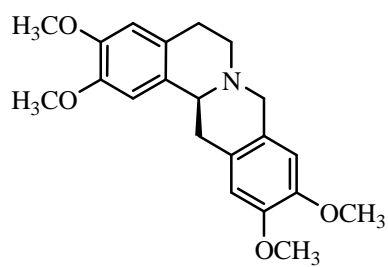
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **65c**



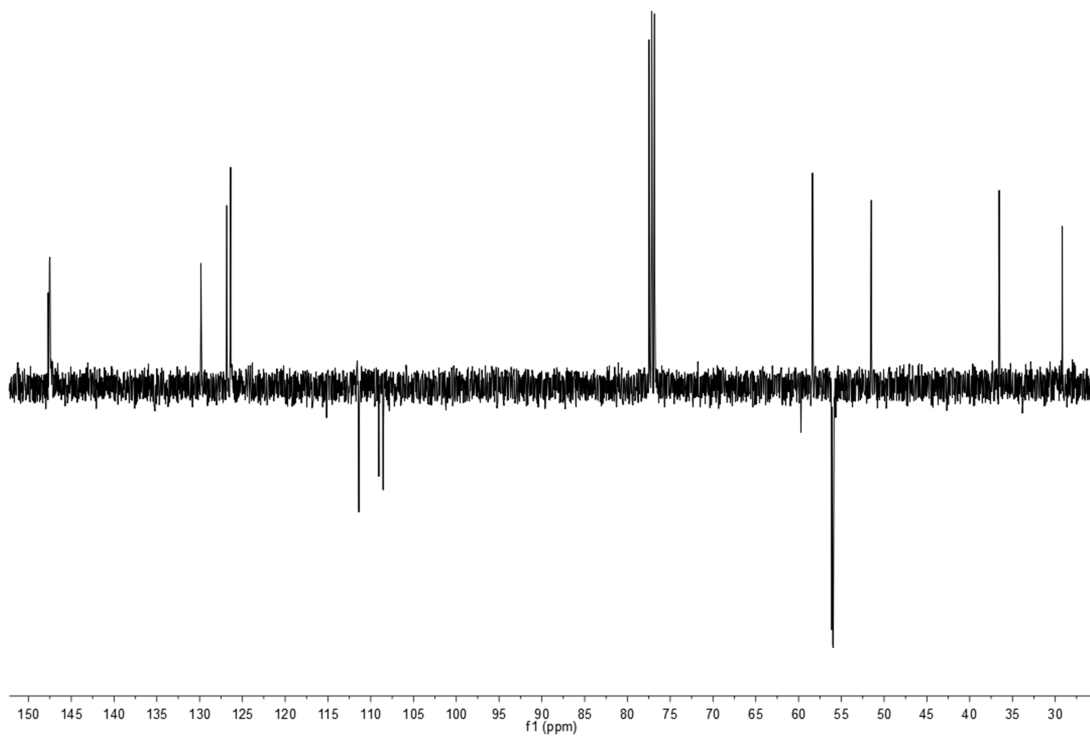
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **65c**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **70**

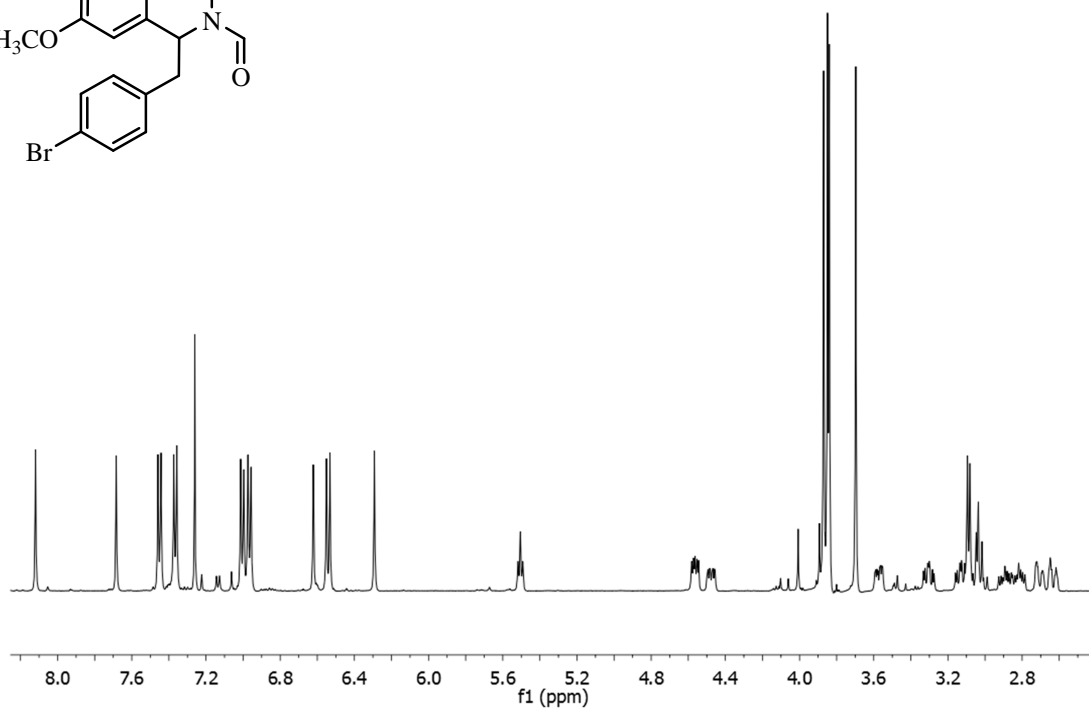
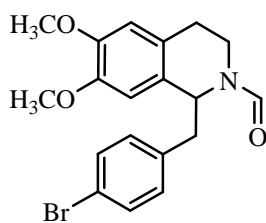


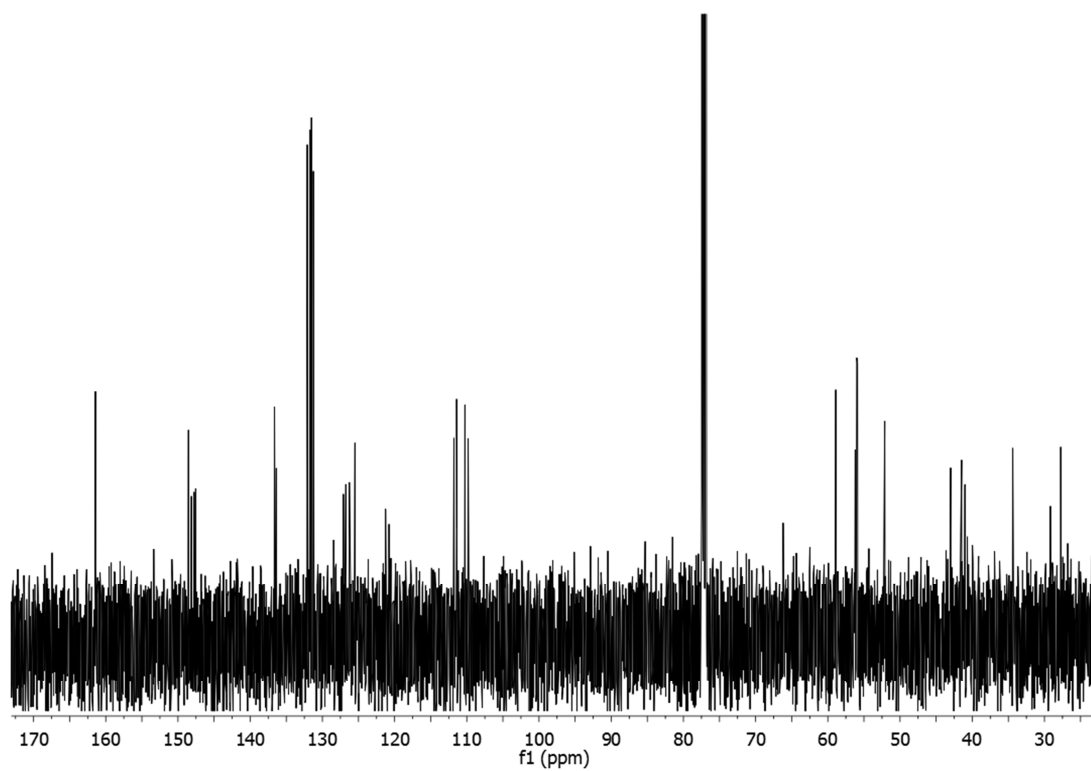
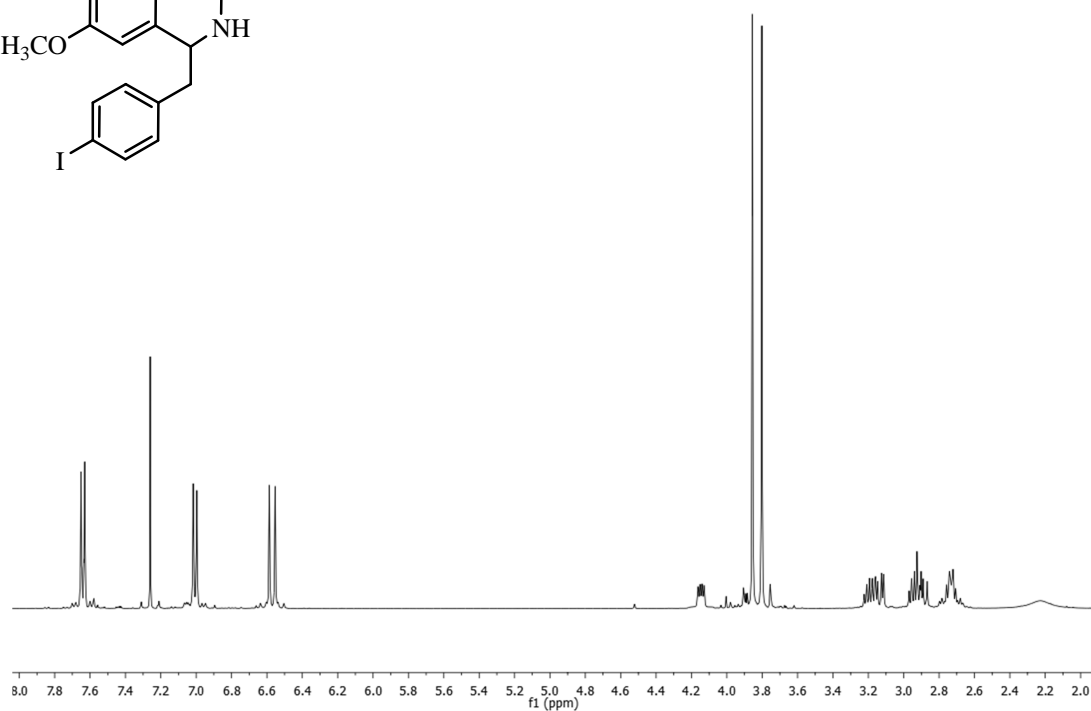
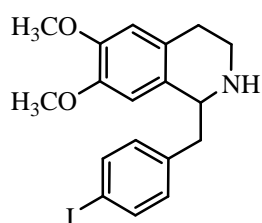
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **70**



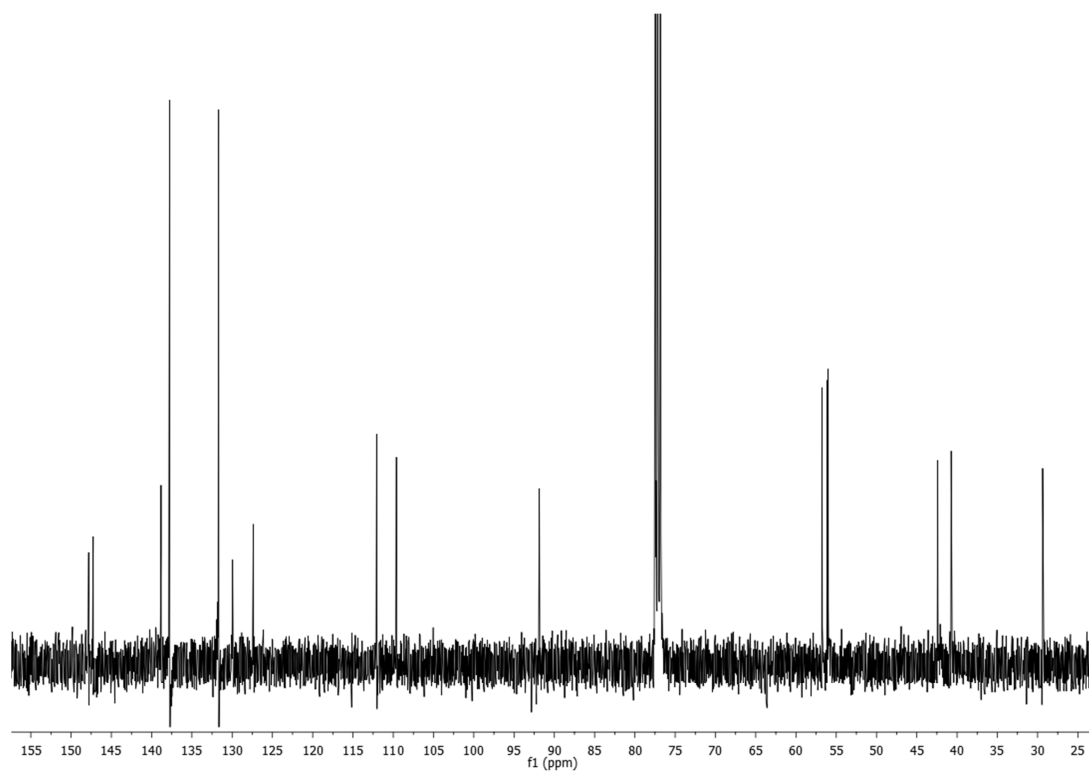
**Spektren zu Kapitel 5.3.1**

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84a**

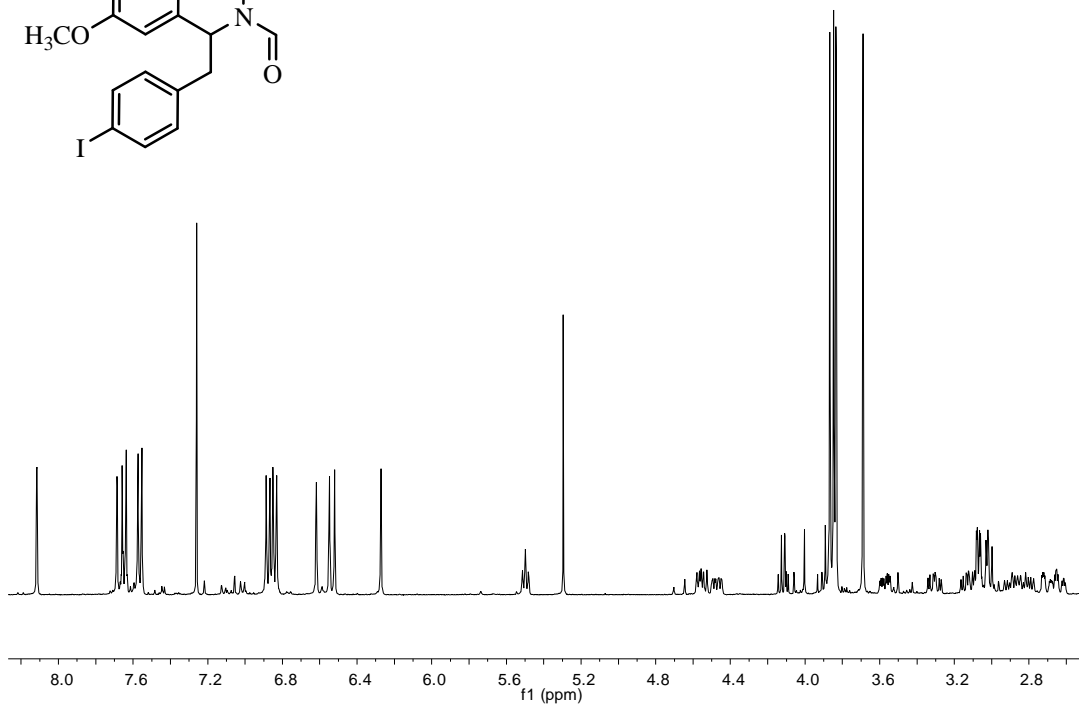
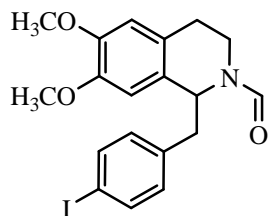


$^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84a** $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **79b**

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **79b**

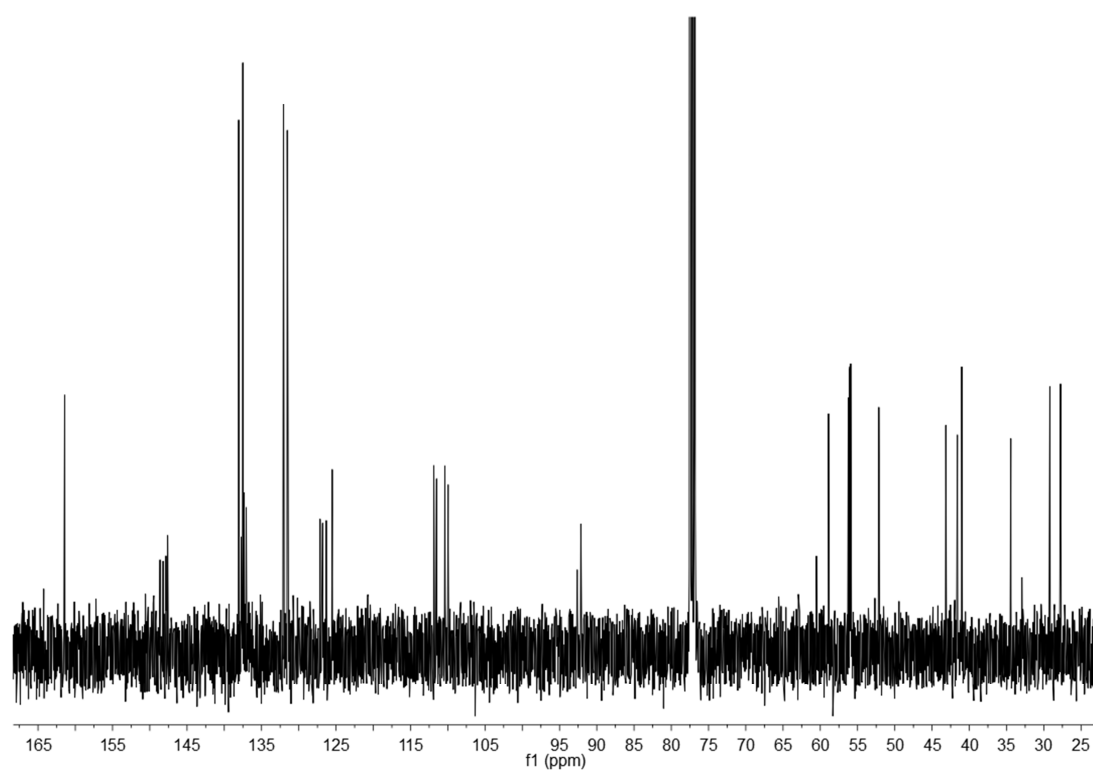


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84b**

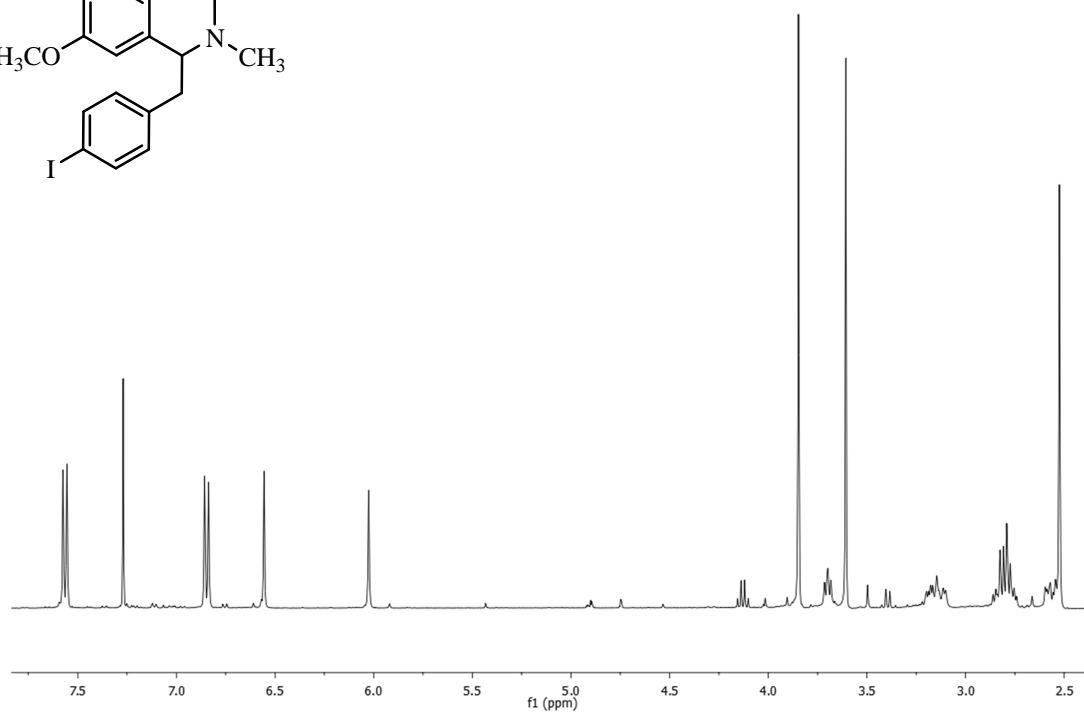
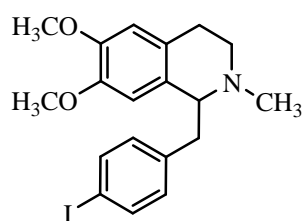




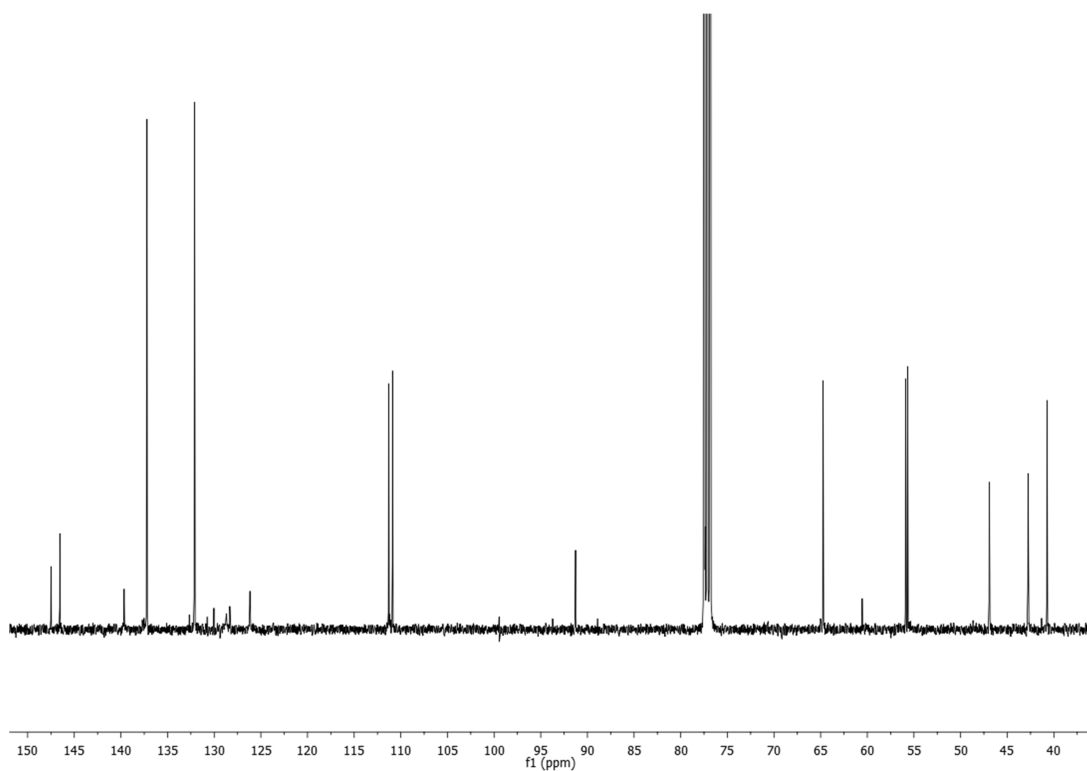
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84b**



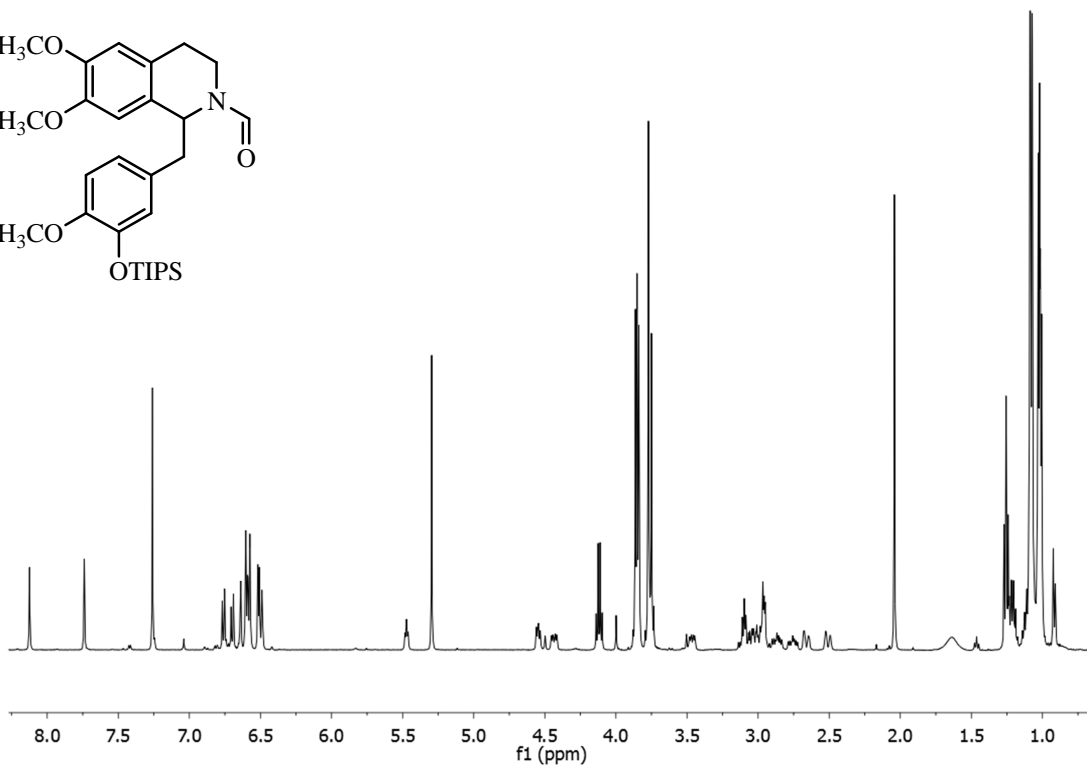
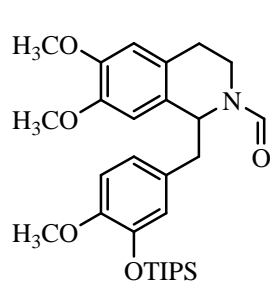
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **89b**



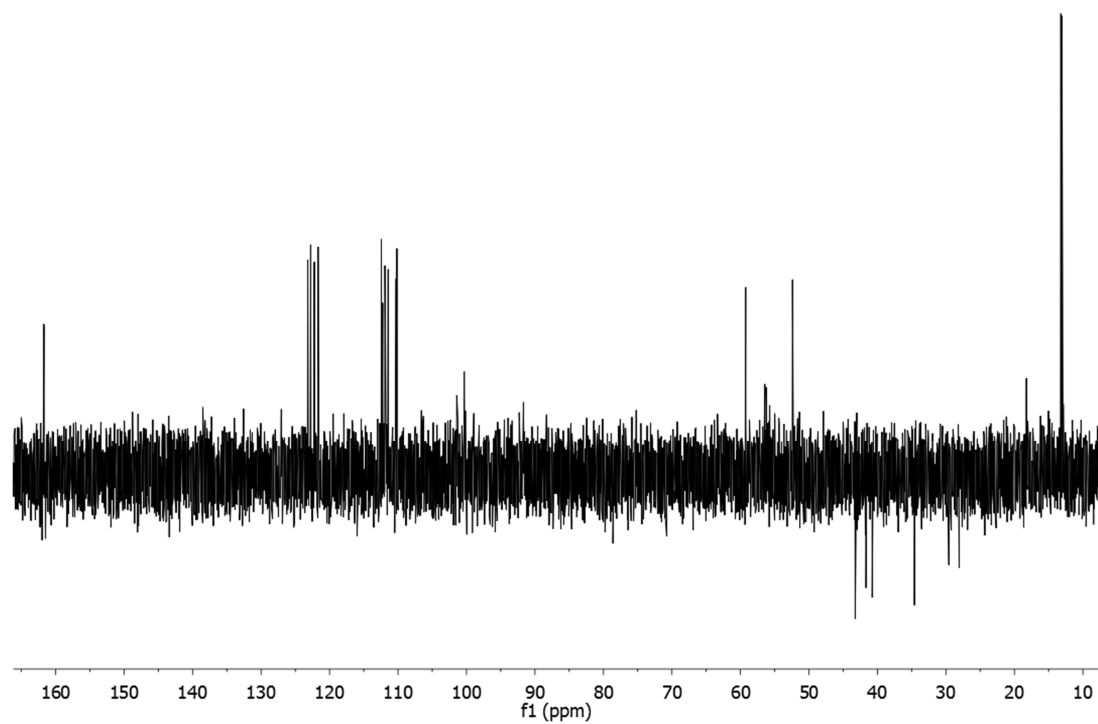
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **89b**



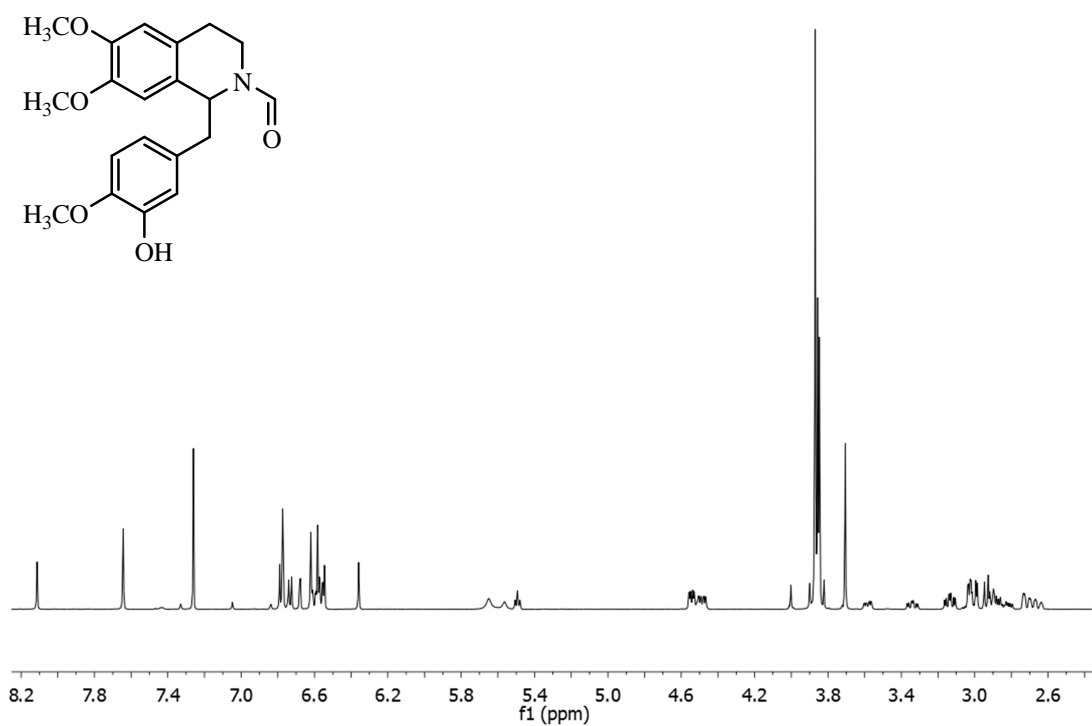
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84c**



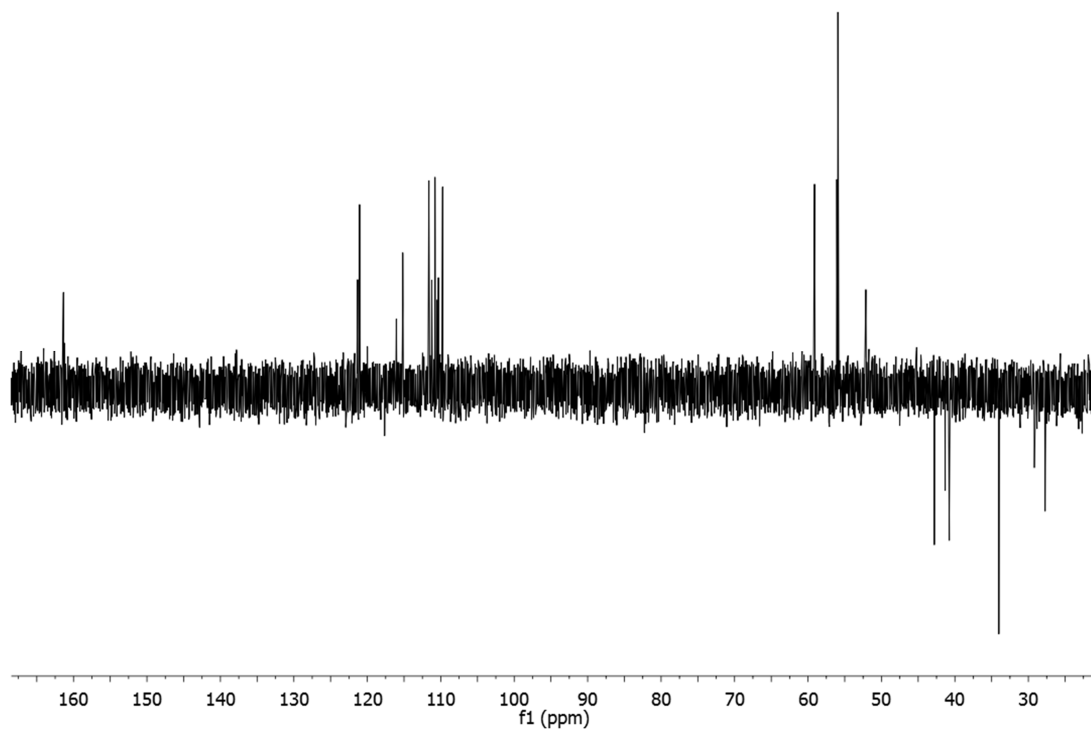
$^{13}\text{C}$  DEPT (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84c**



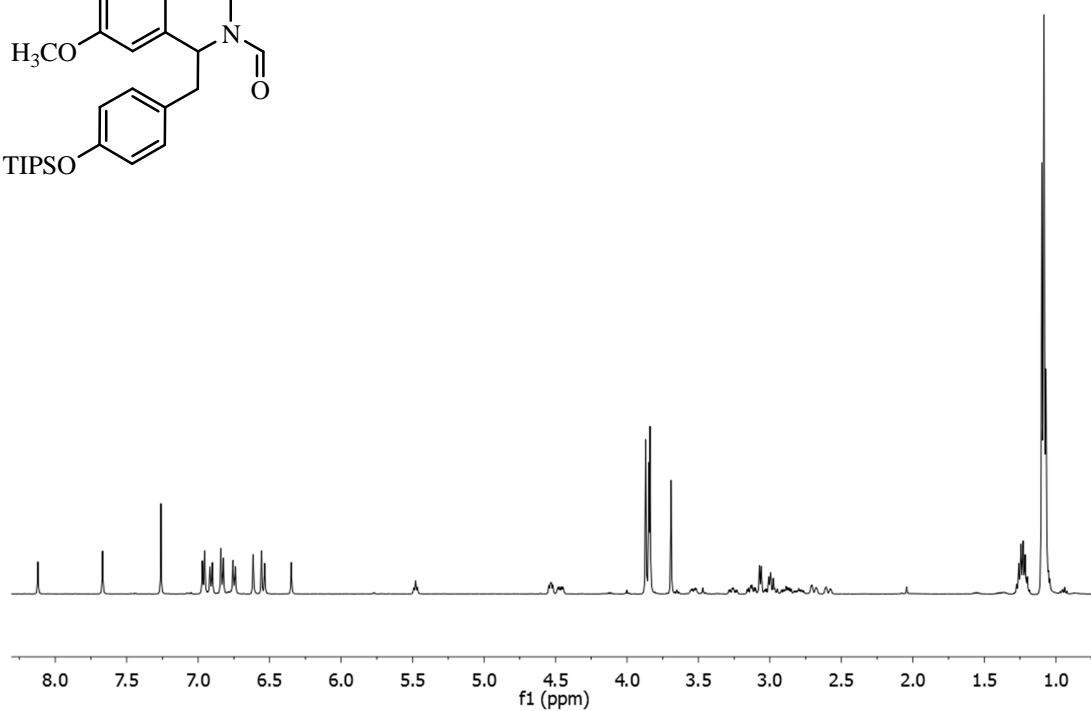
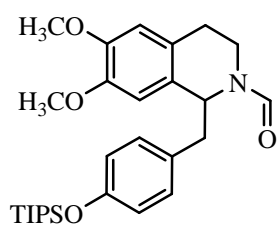
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **85a**



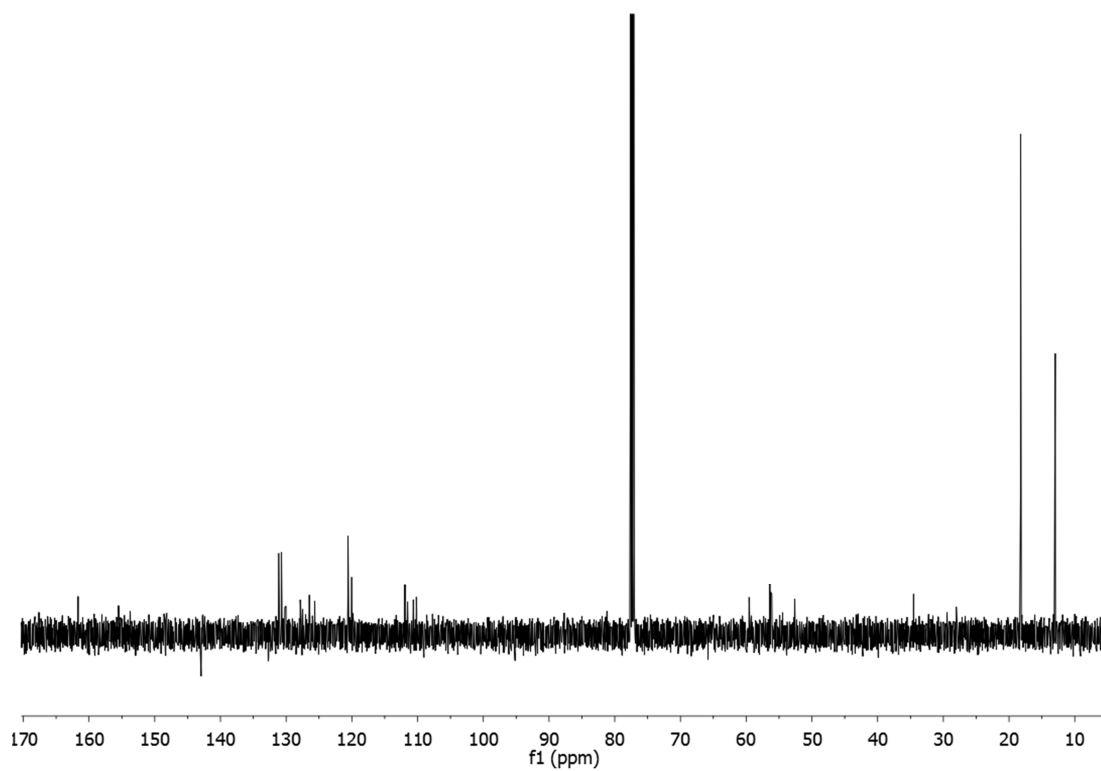
$^{13}\text{C}$  DEPT (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **85a**



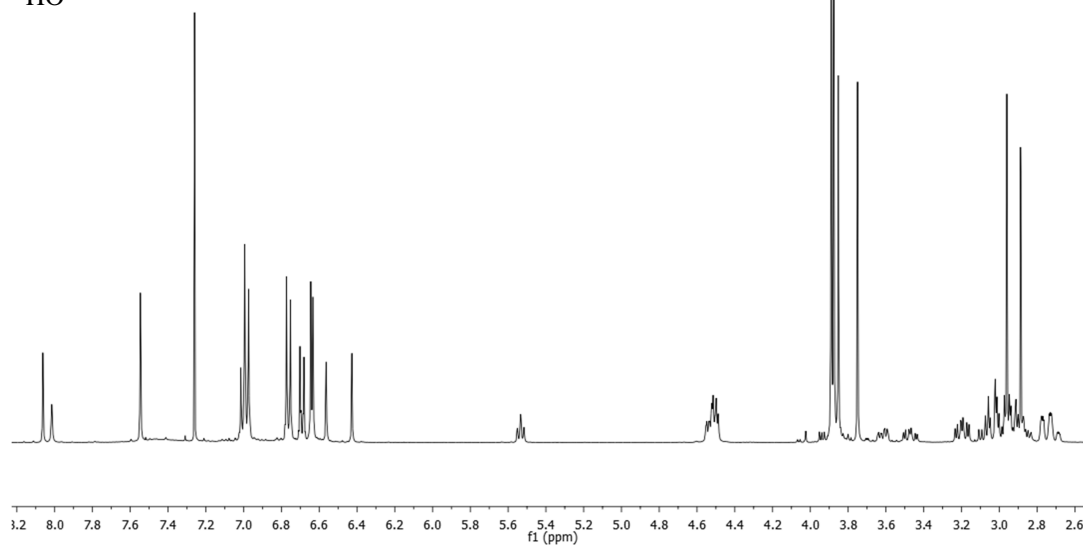
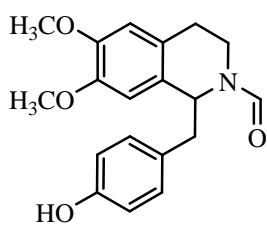
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84d**



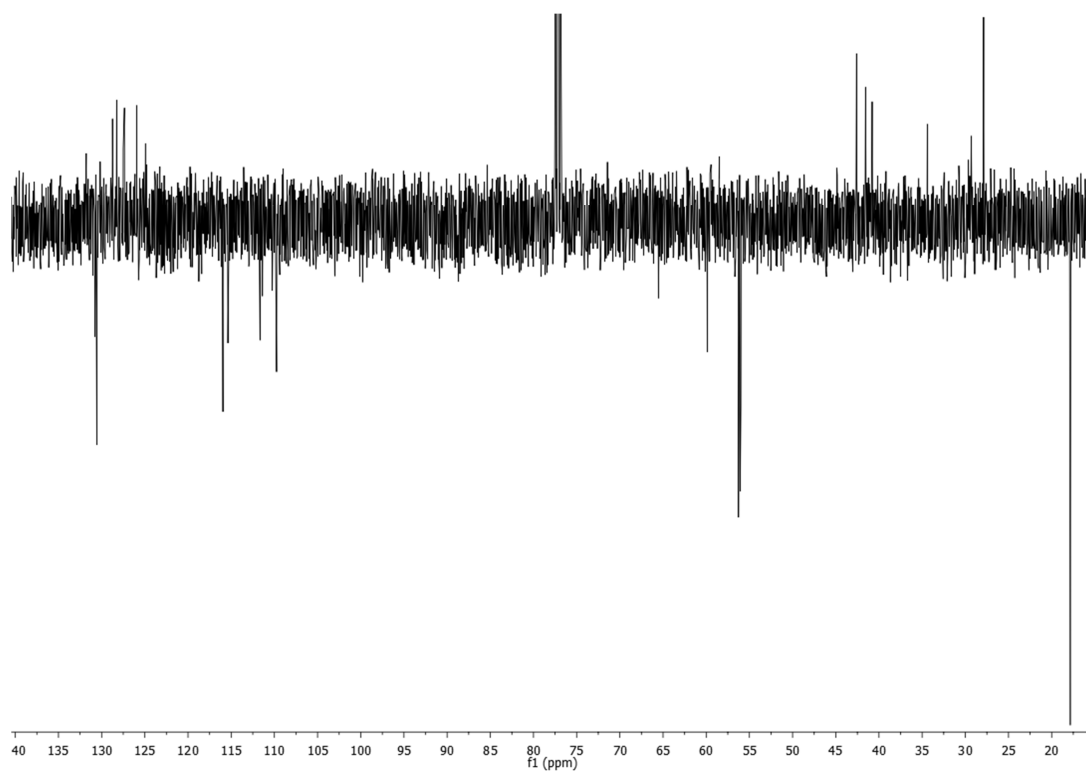
$^{13}\text{C}$  NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84d**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **85b**

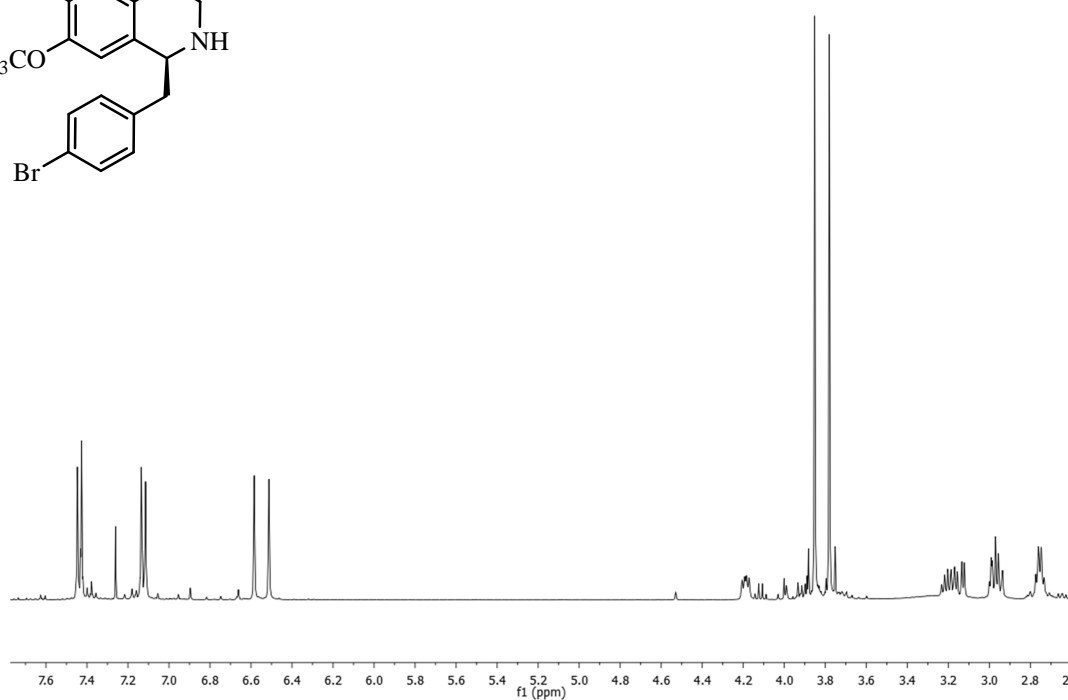
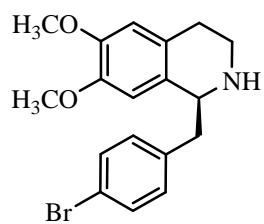


$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **85b**

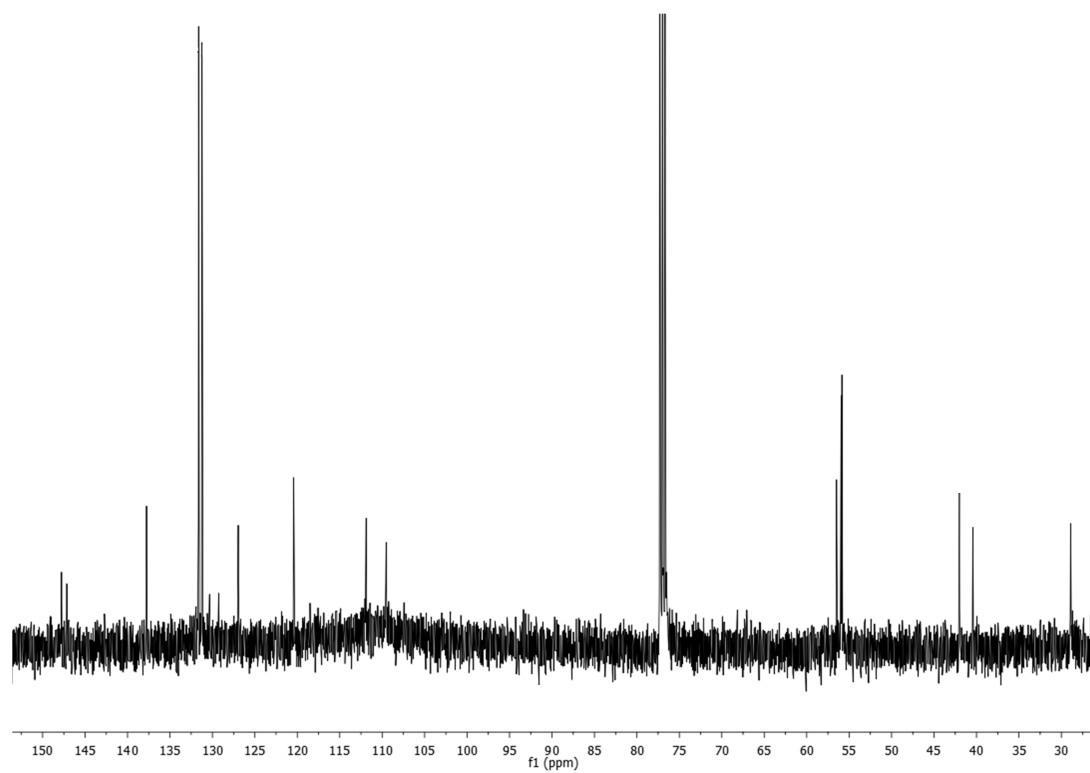


### Spektren zu Kapitel 5.3.2

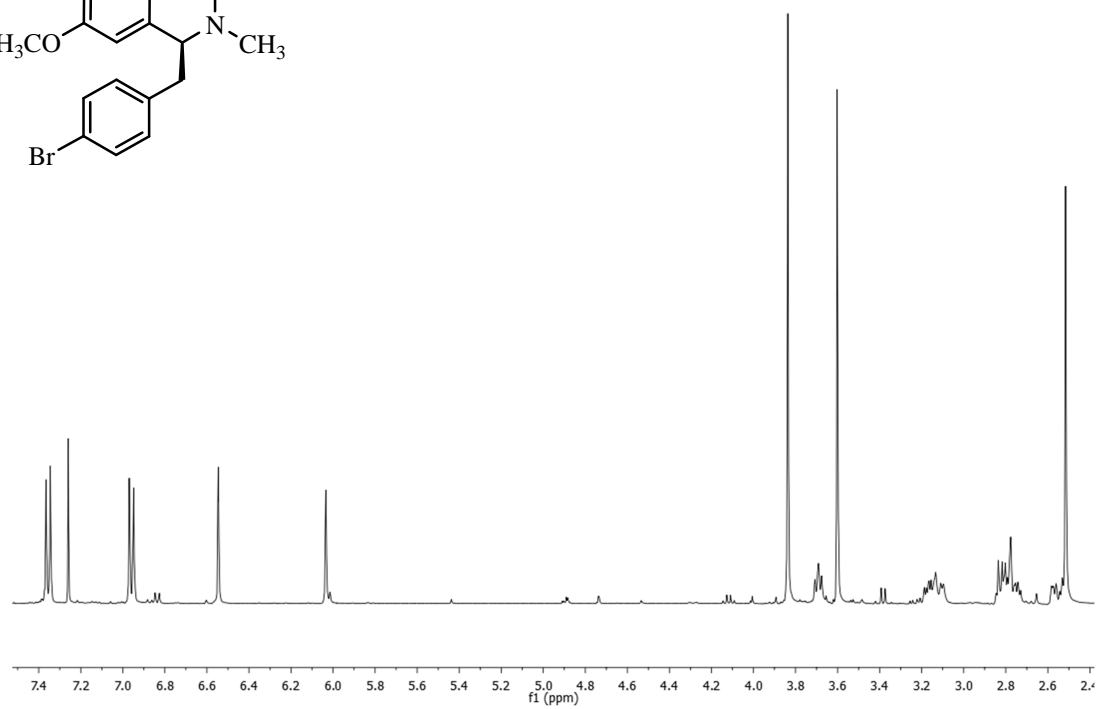
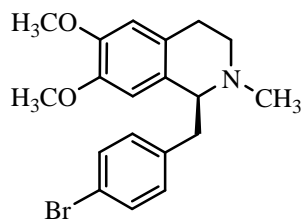
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **97a**



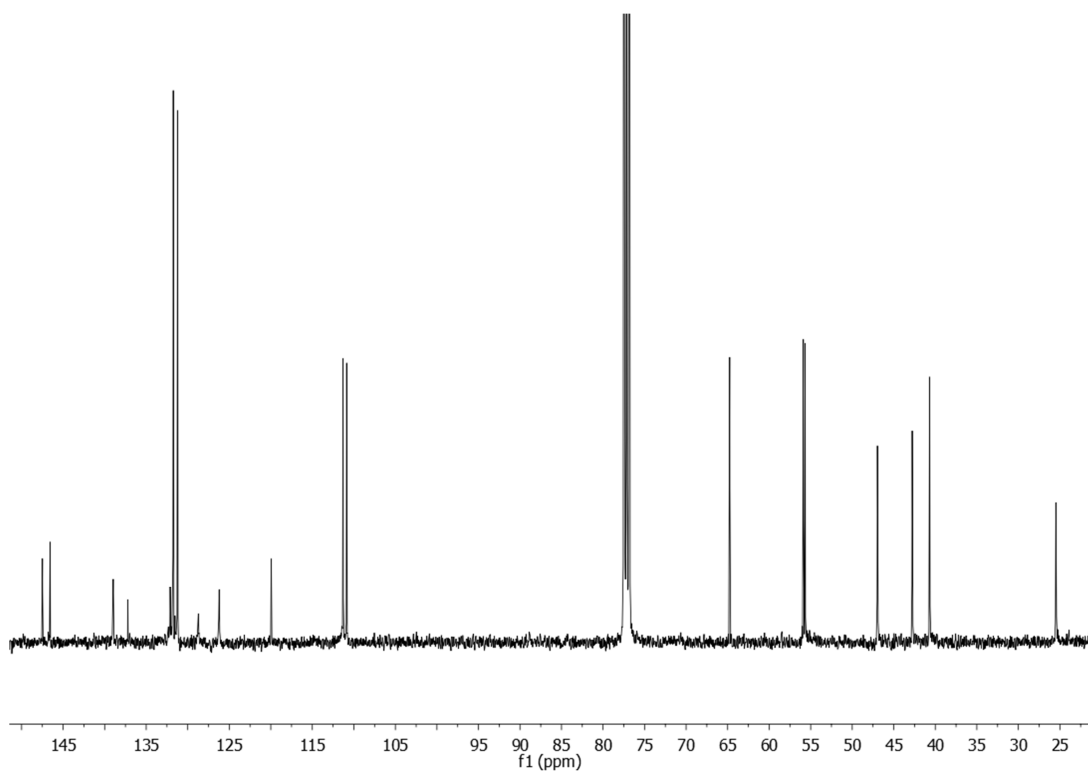
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **97a**



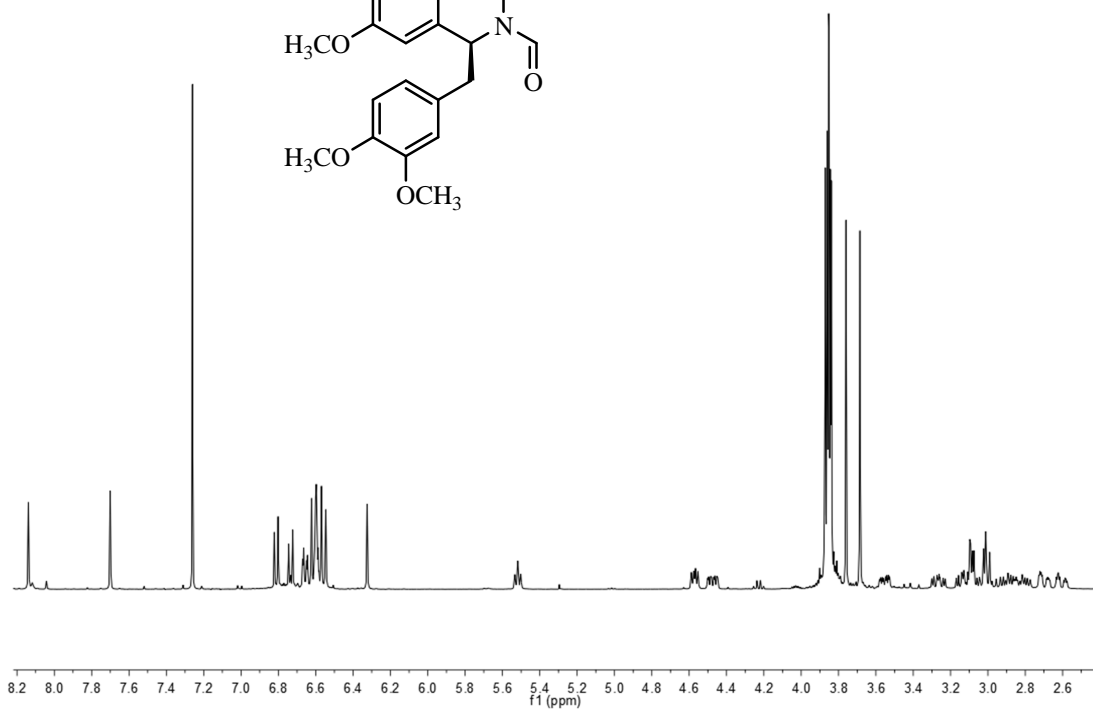
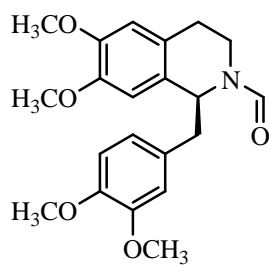
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **99a**



$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **99a**

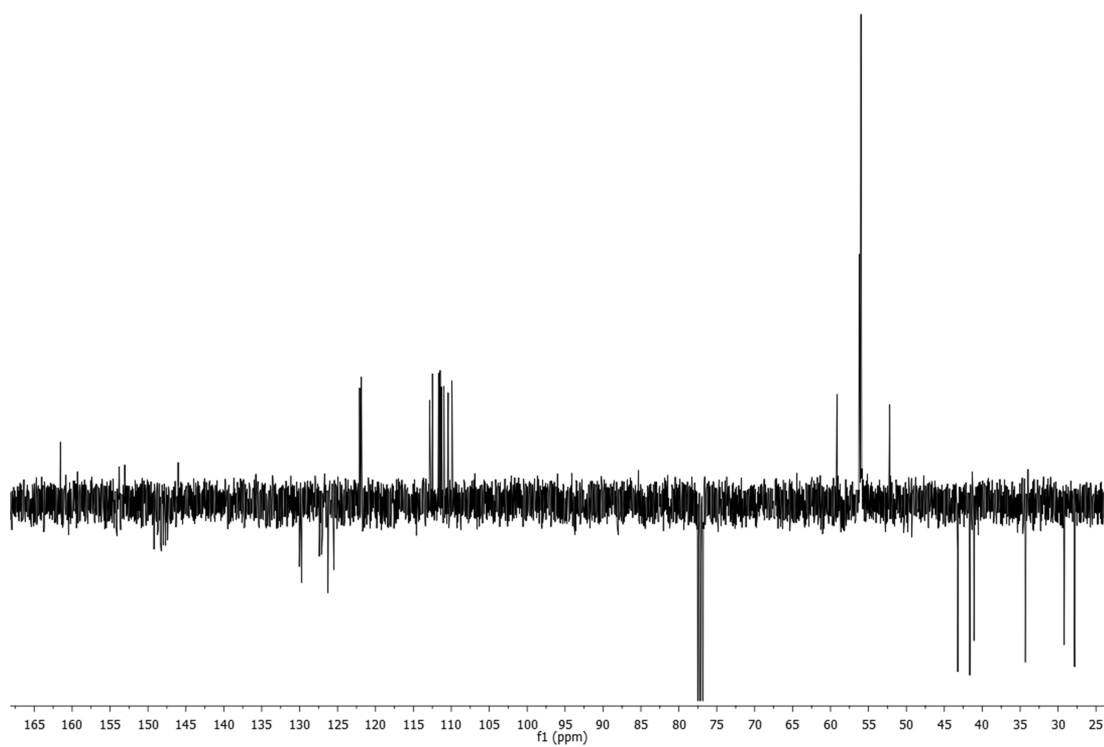


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **148**

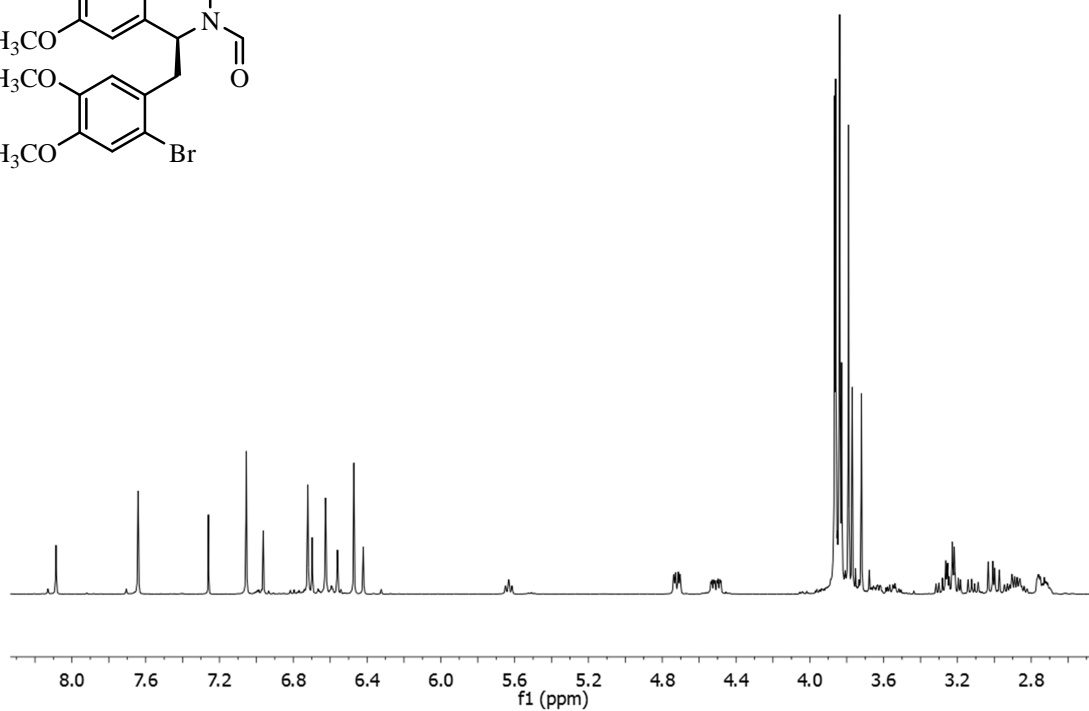
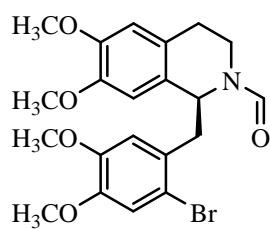




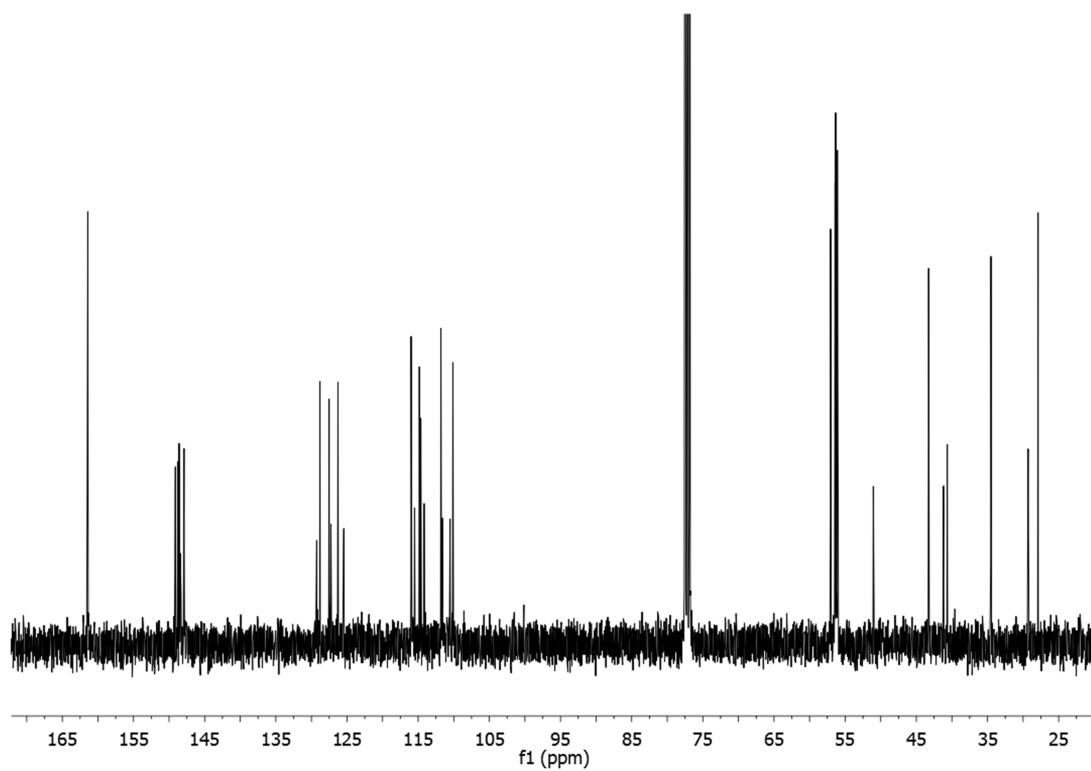
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **148**



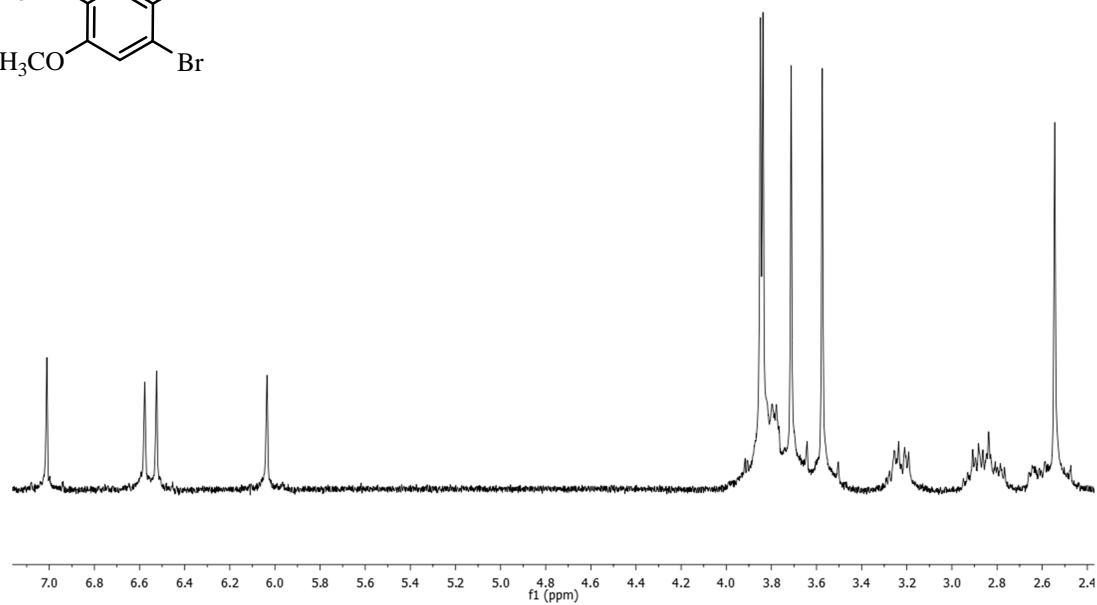
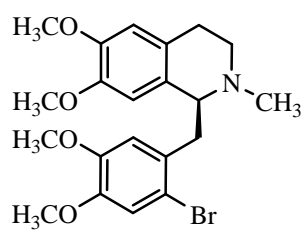
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **149**

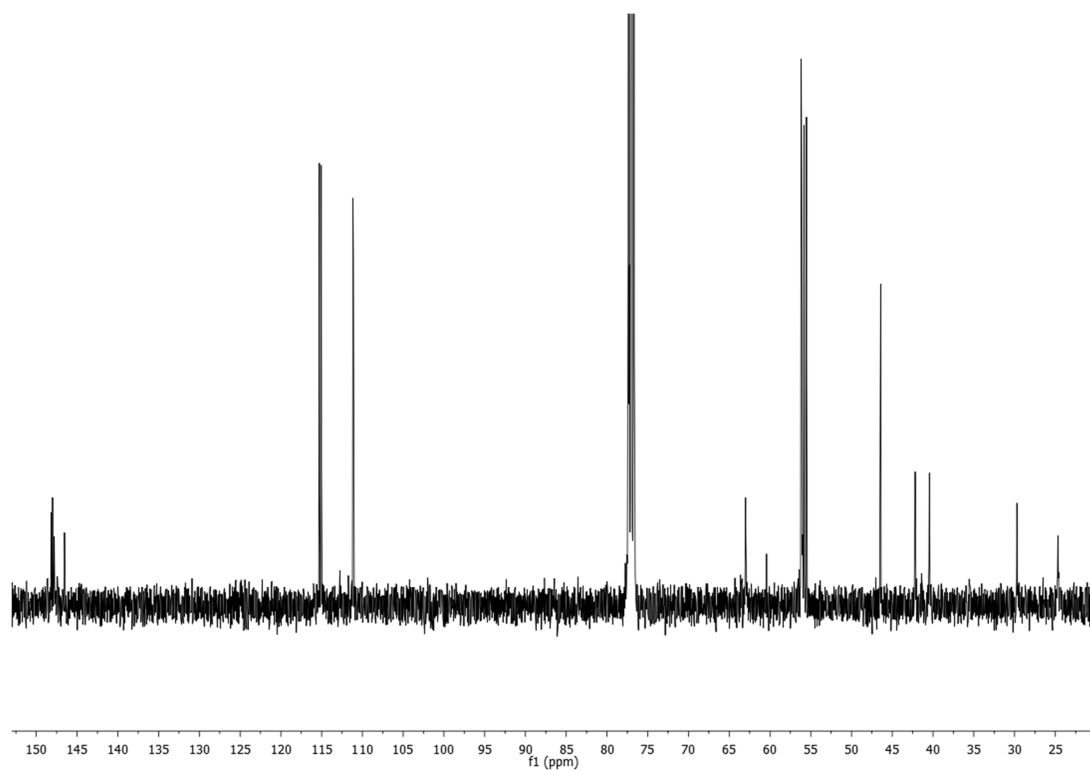


$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **149**

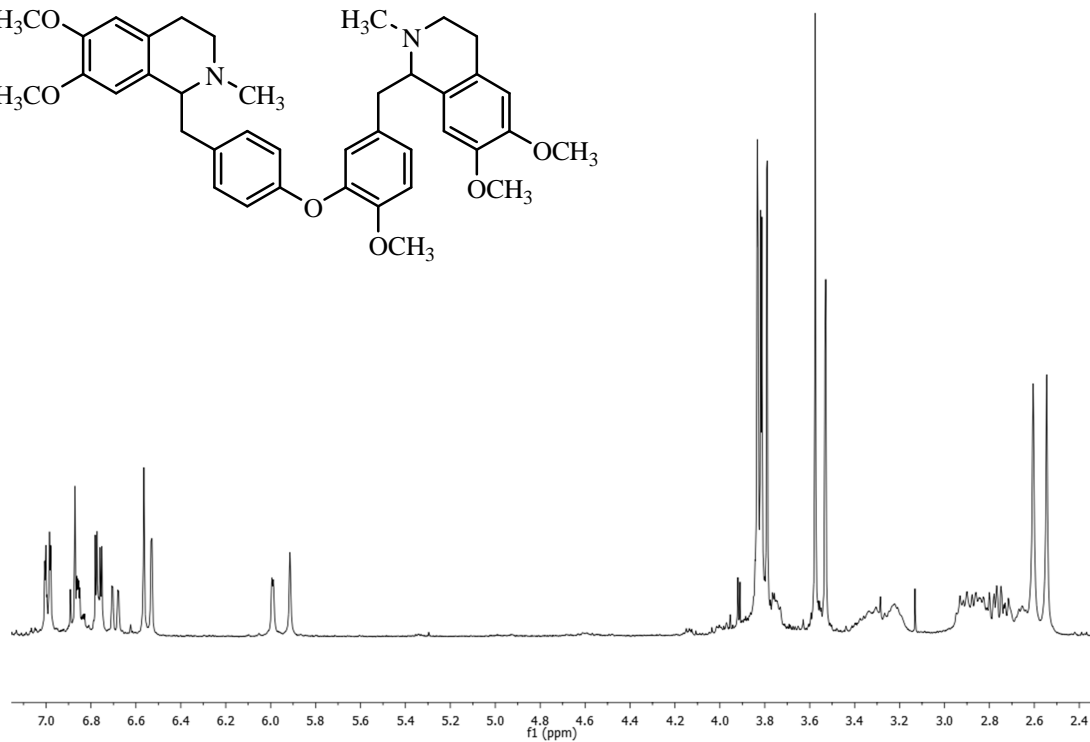
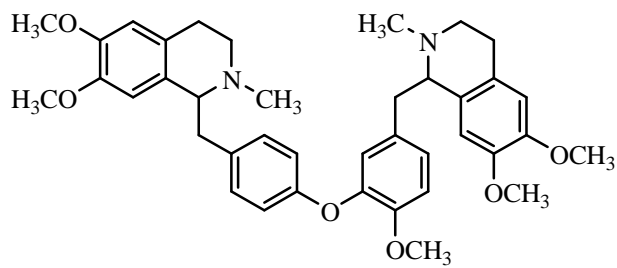


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **98**

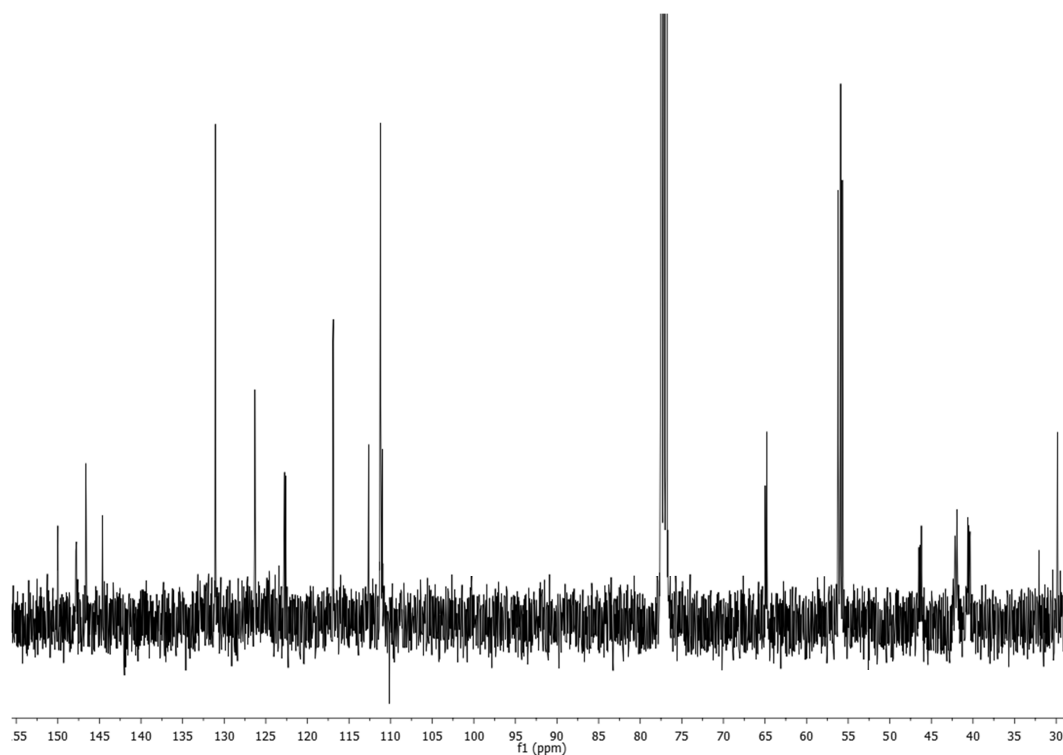


$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **98**

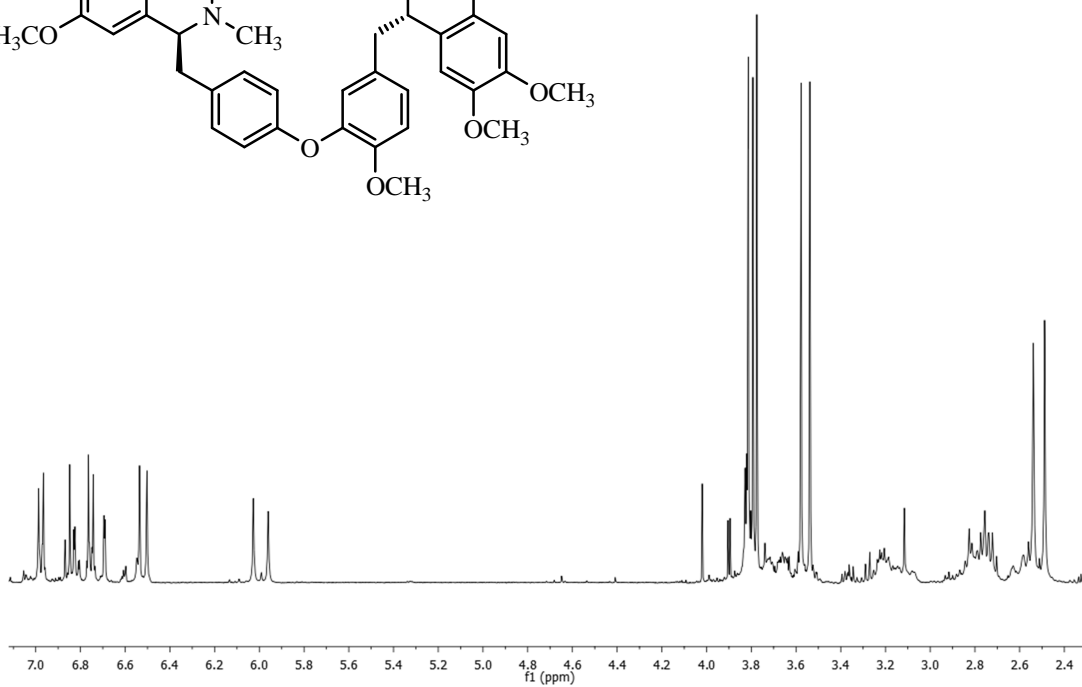
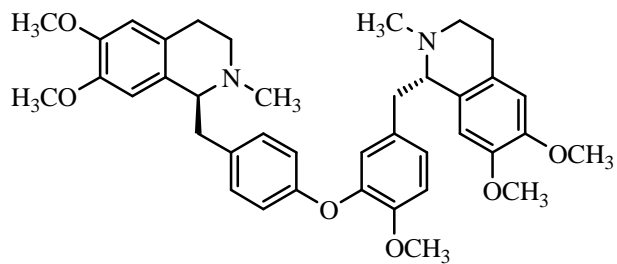
## Spektren zu Kapitel 5.3.3

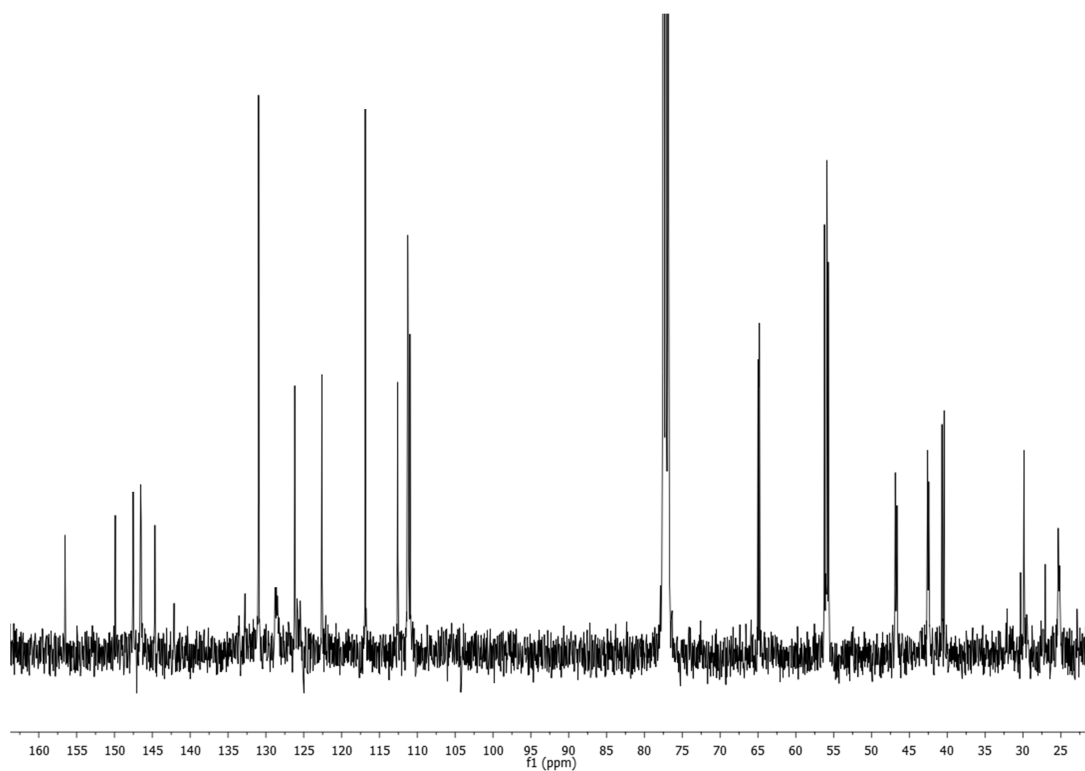
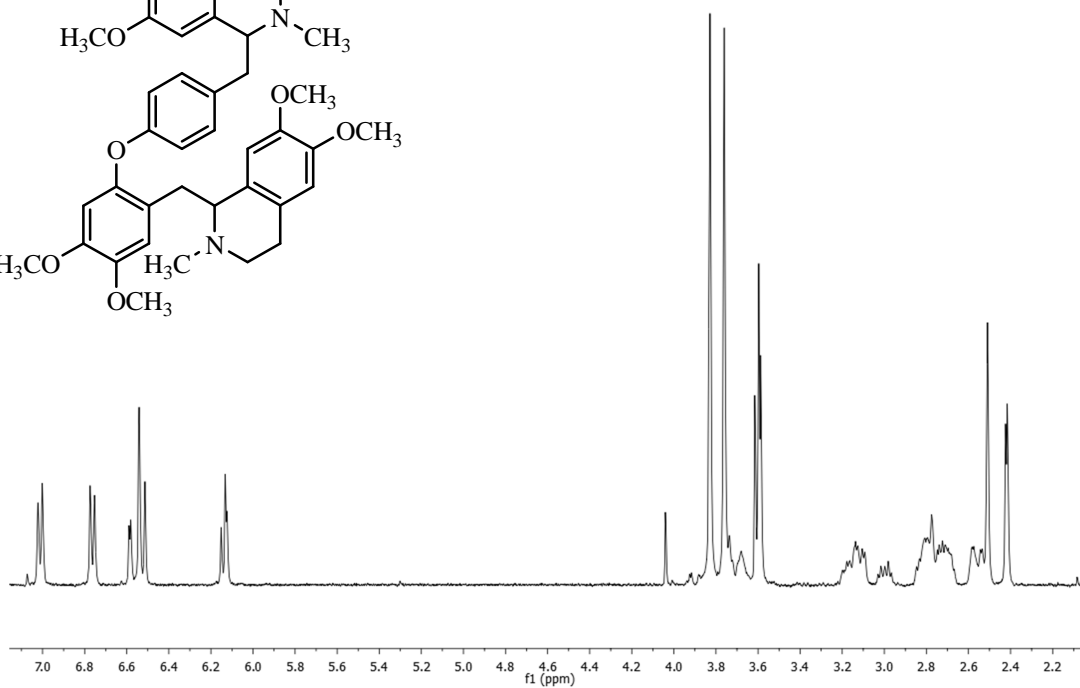
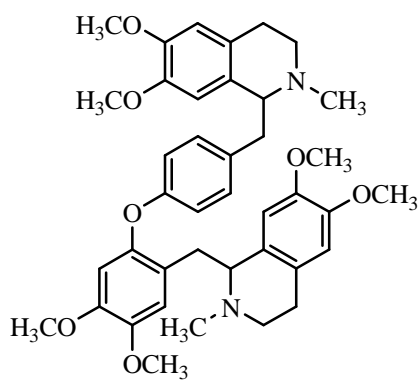
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **81**

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **81**

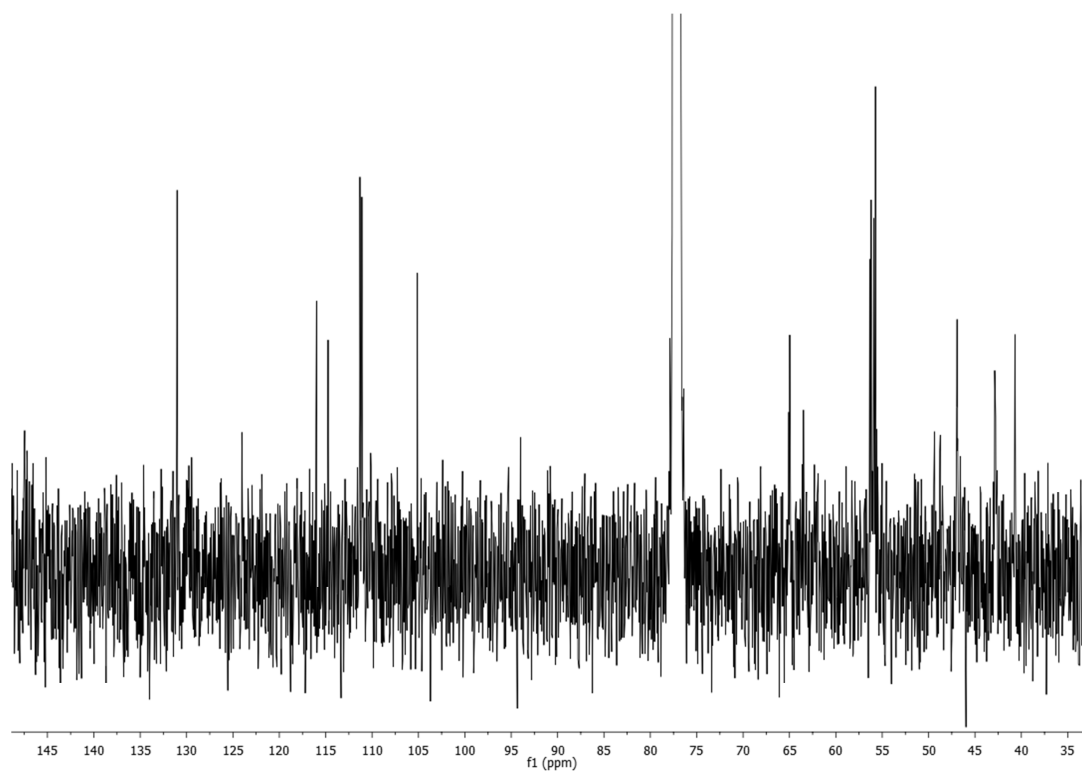


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **77**

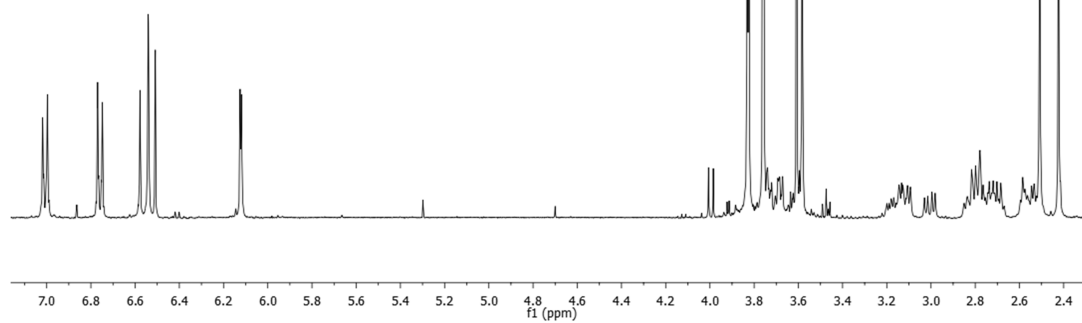
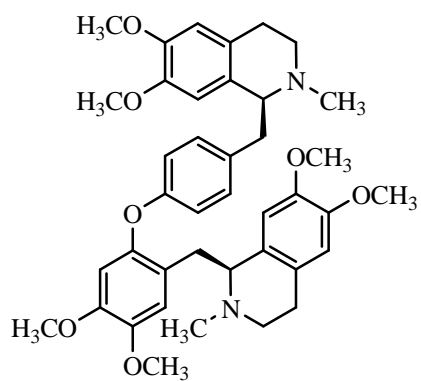


$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **77** $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84**

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **84**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **78**



$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **78**

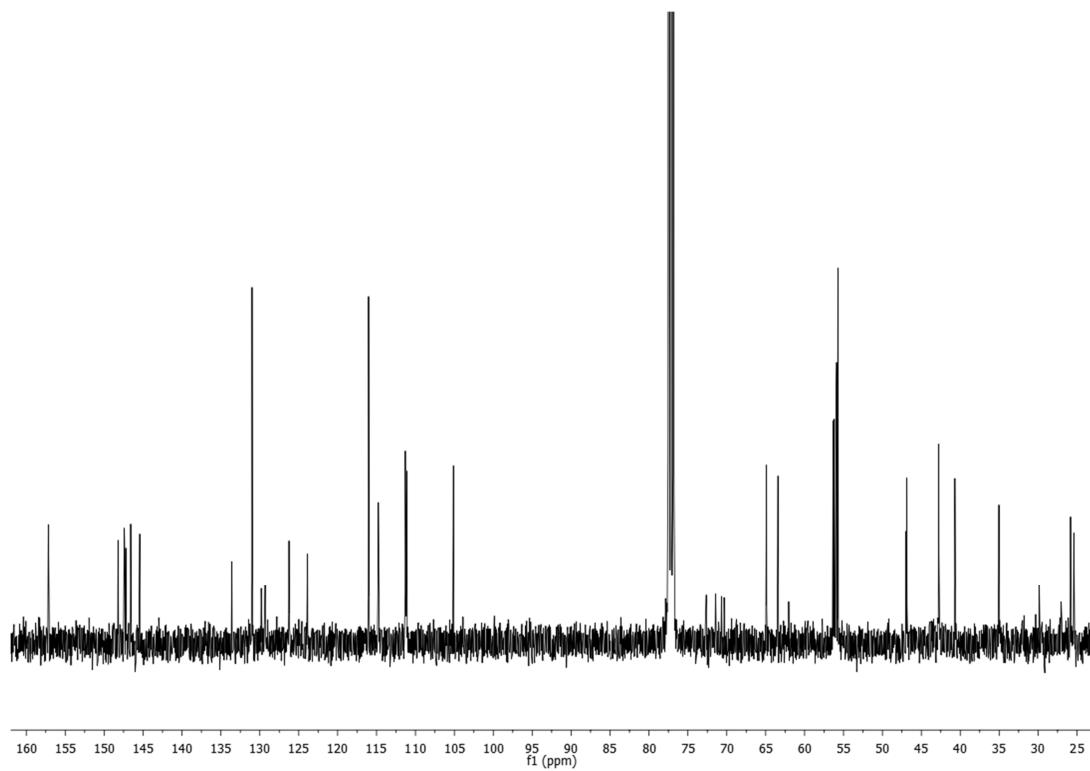
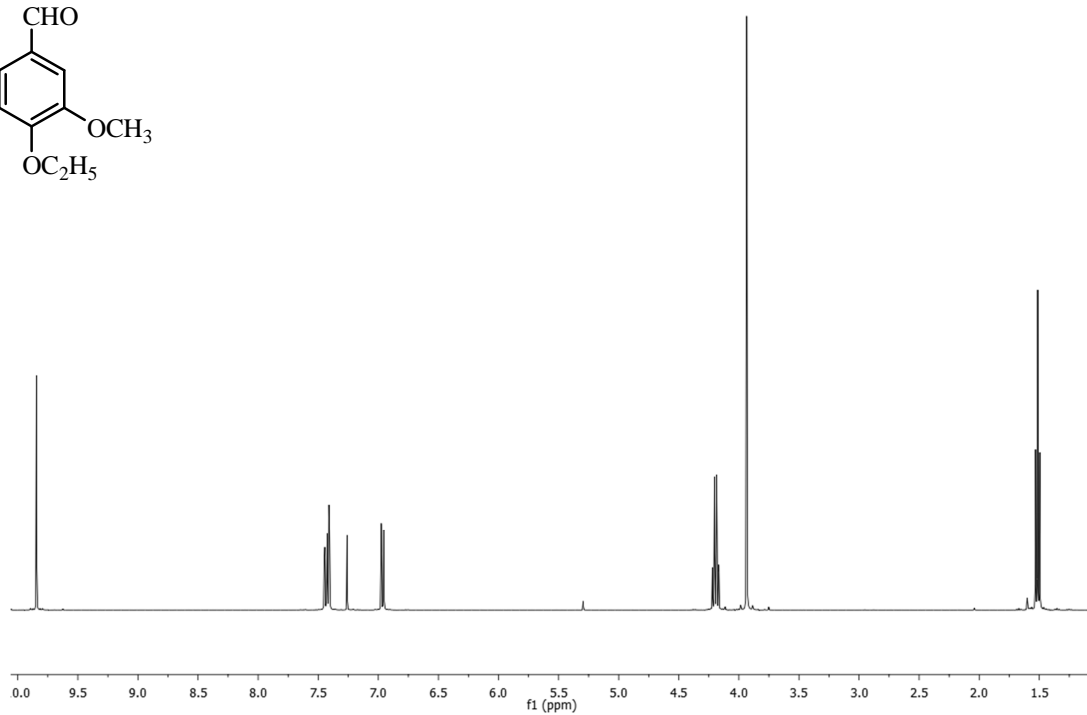
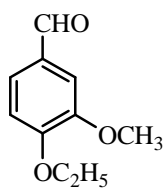


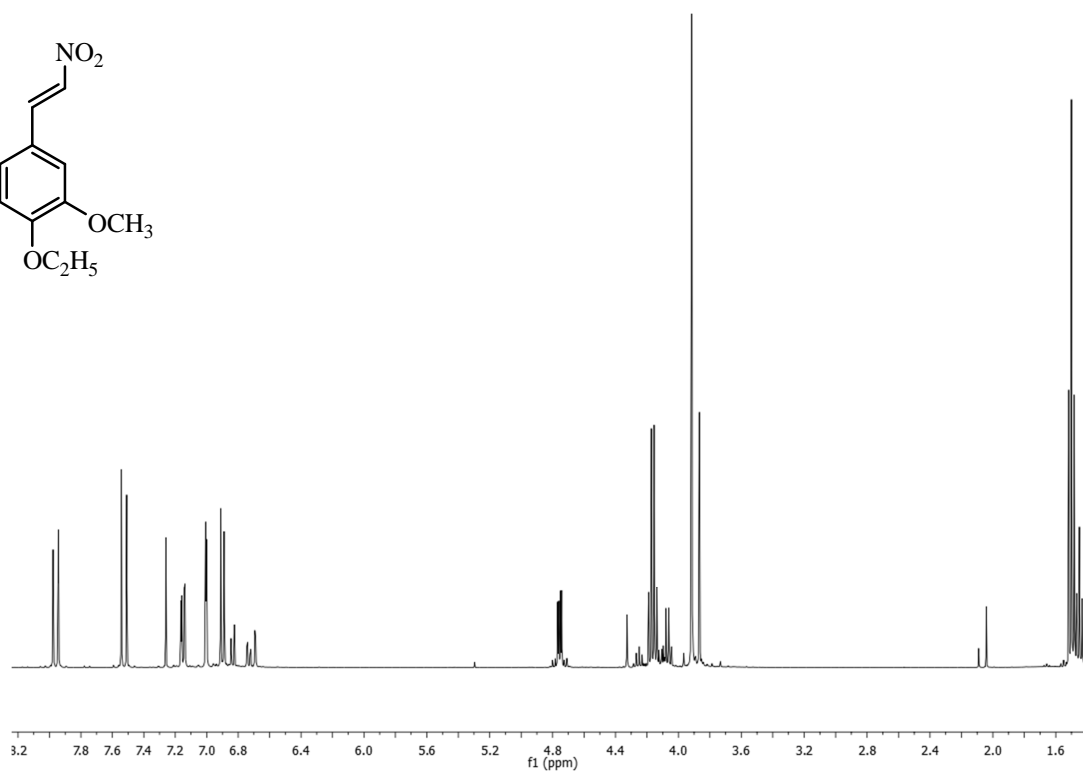
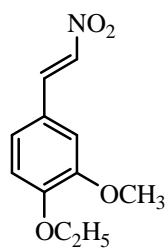
Abbildung 12

### Spektren zu Kapitel 5.4.1

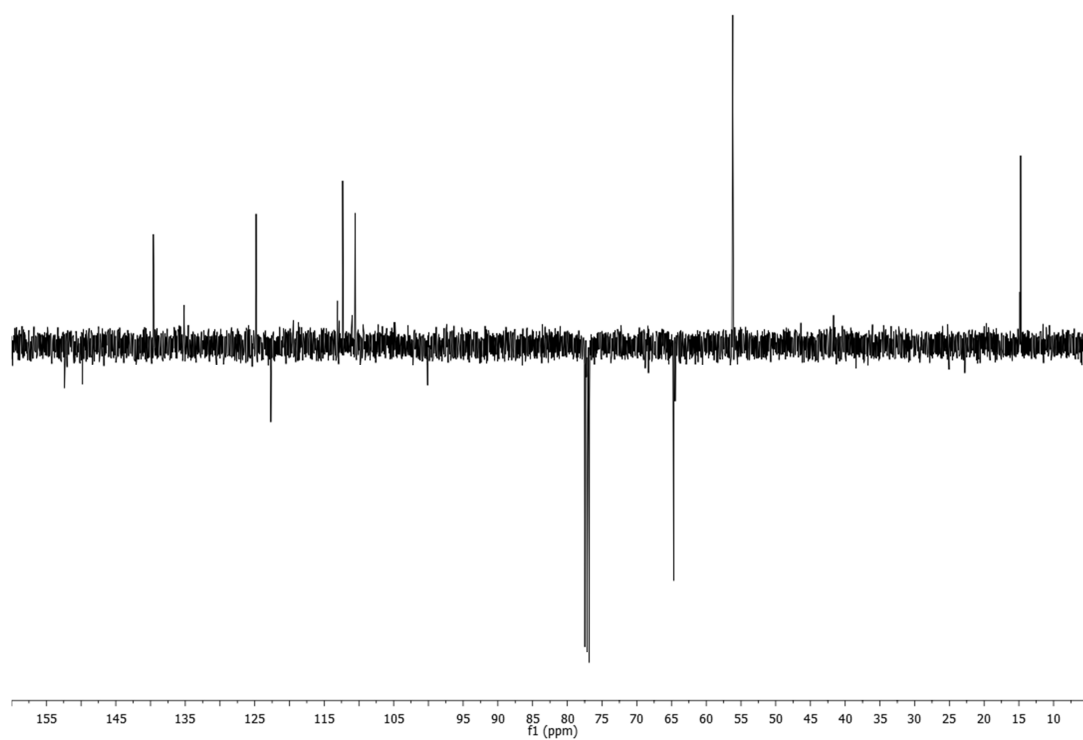
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **150**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **151**

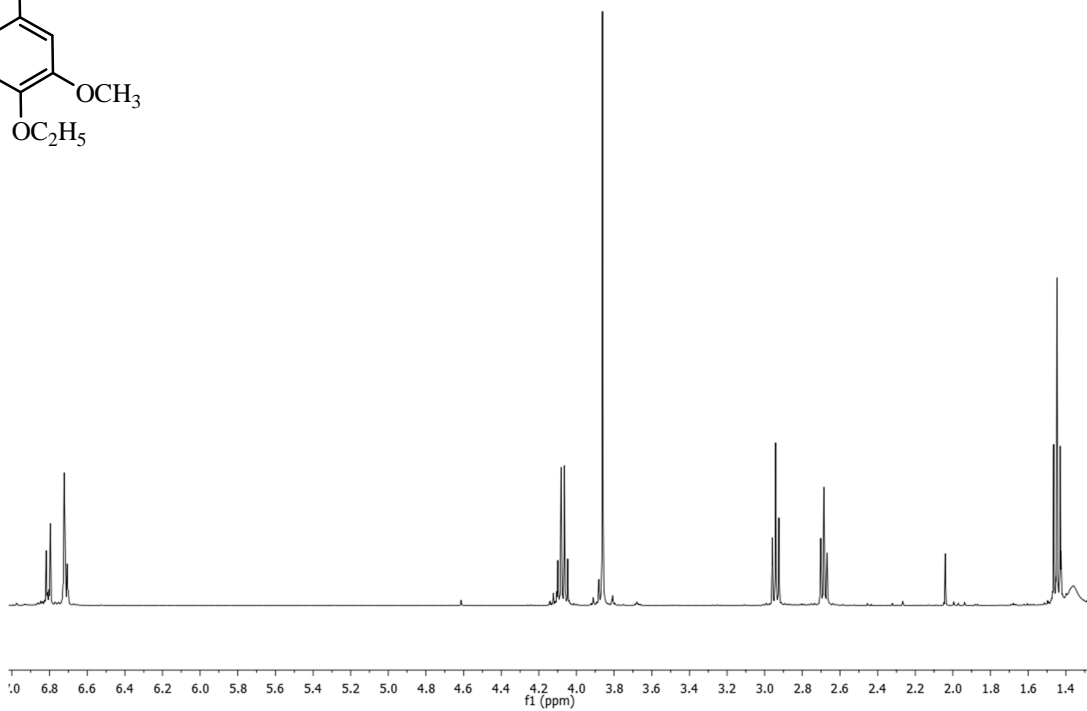
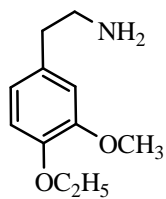


$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **151**

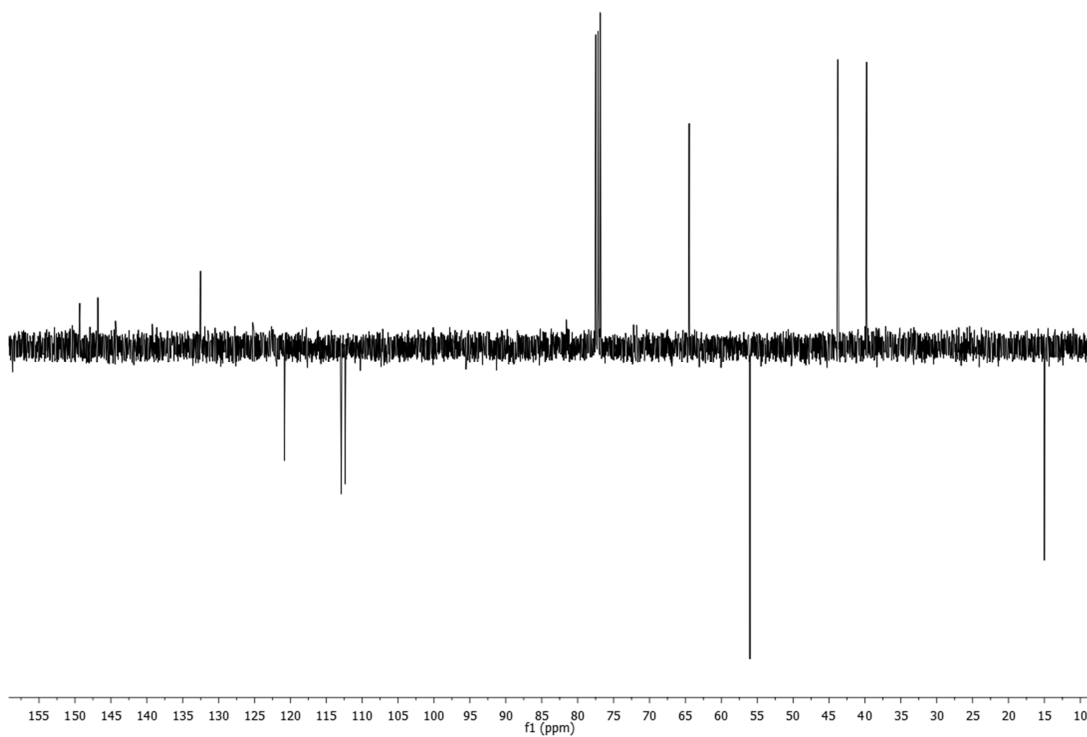




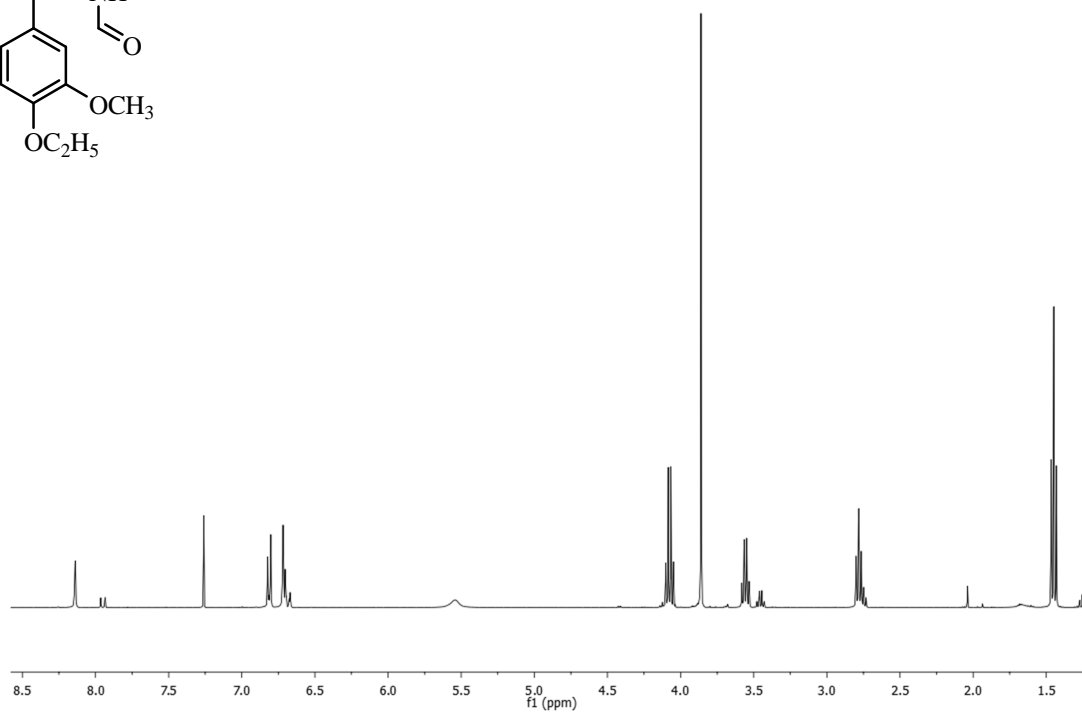
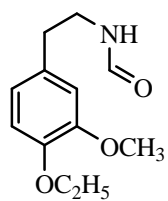
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **120**



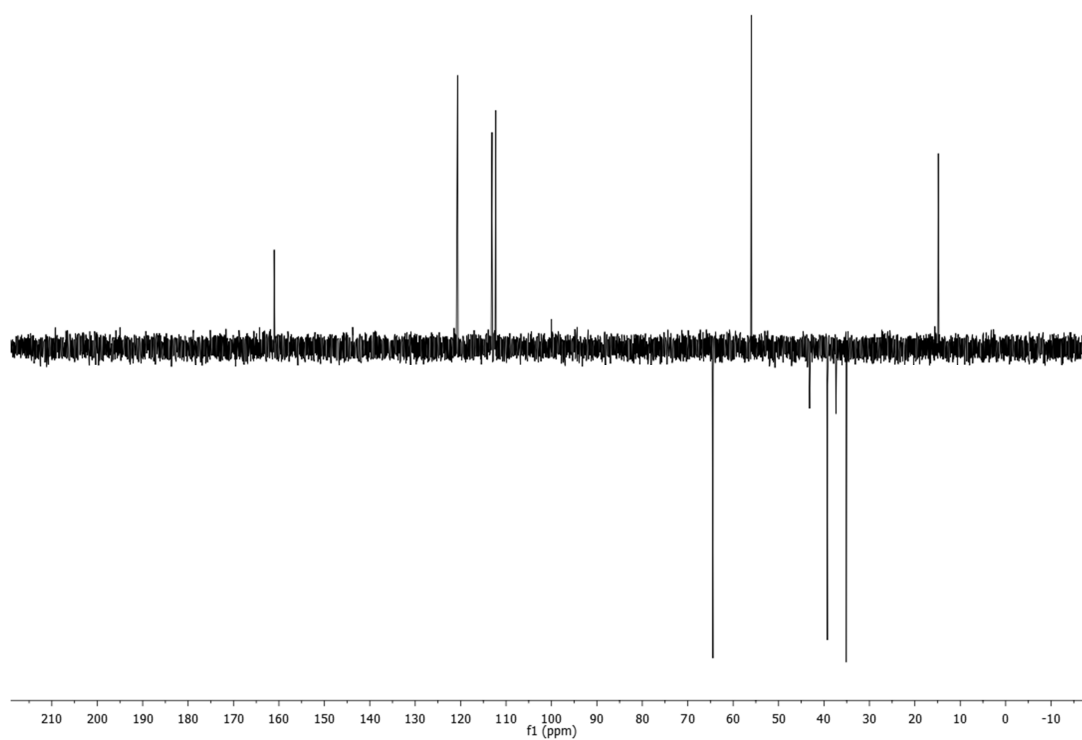
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **120**



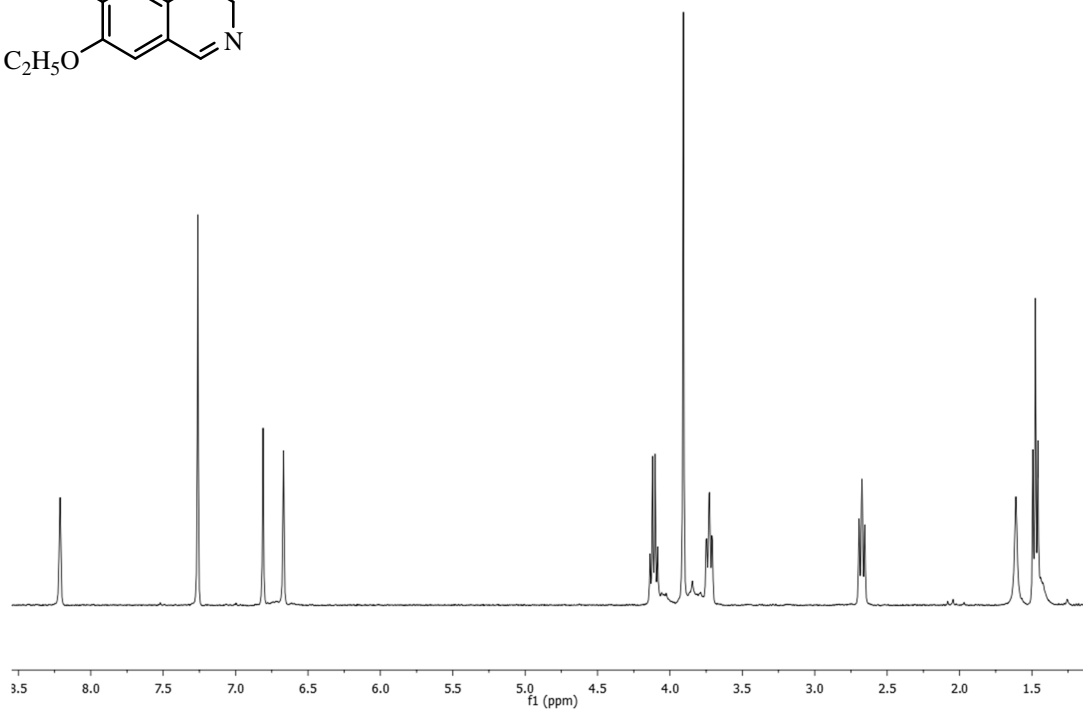
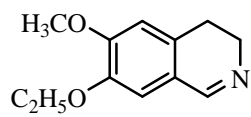
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **152**



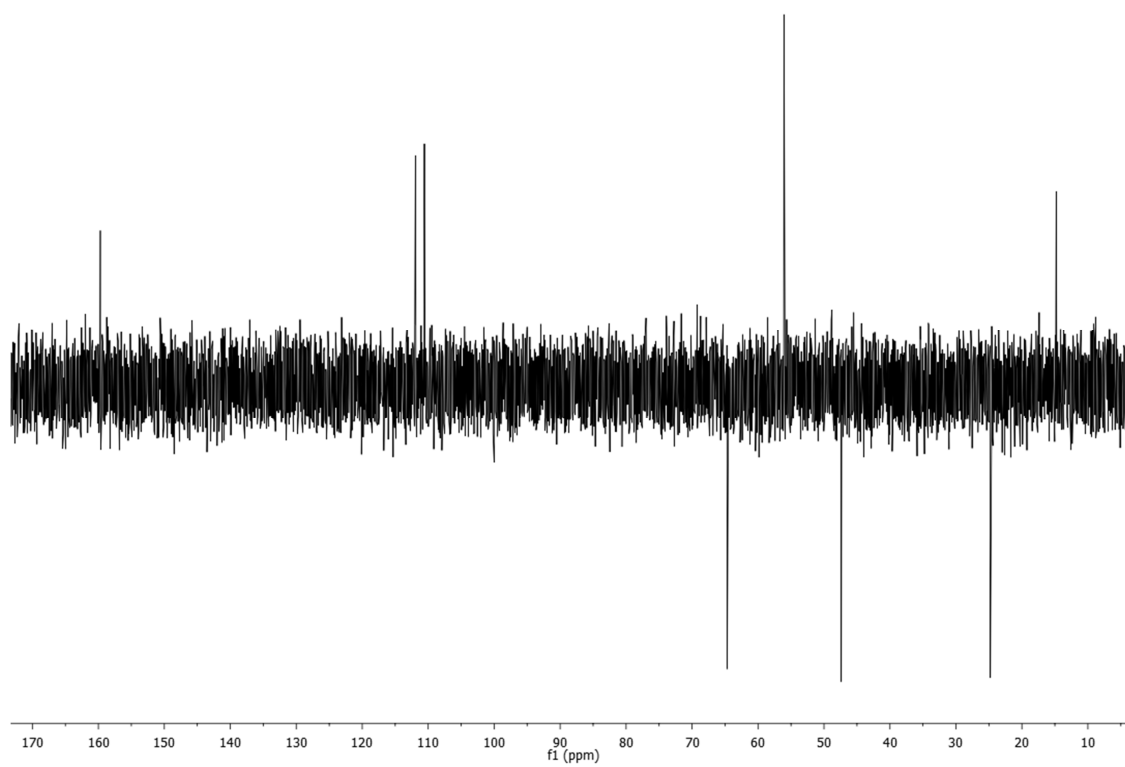
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **152**



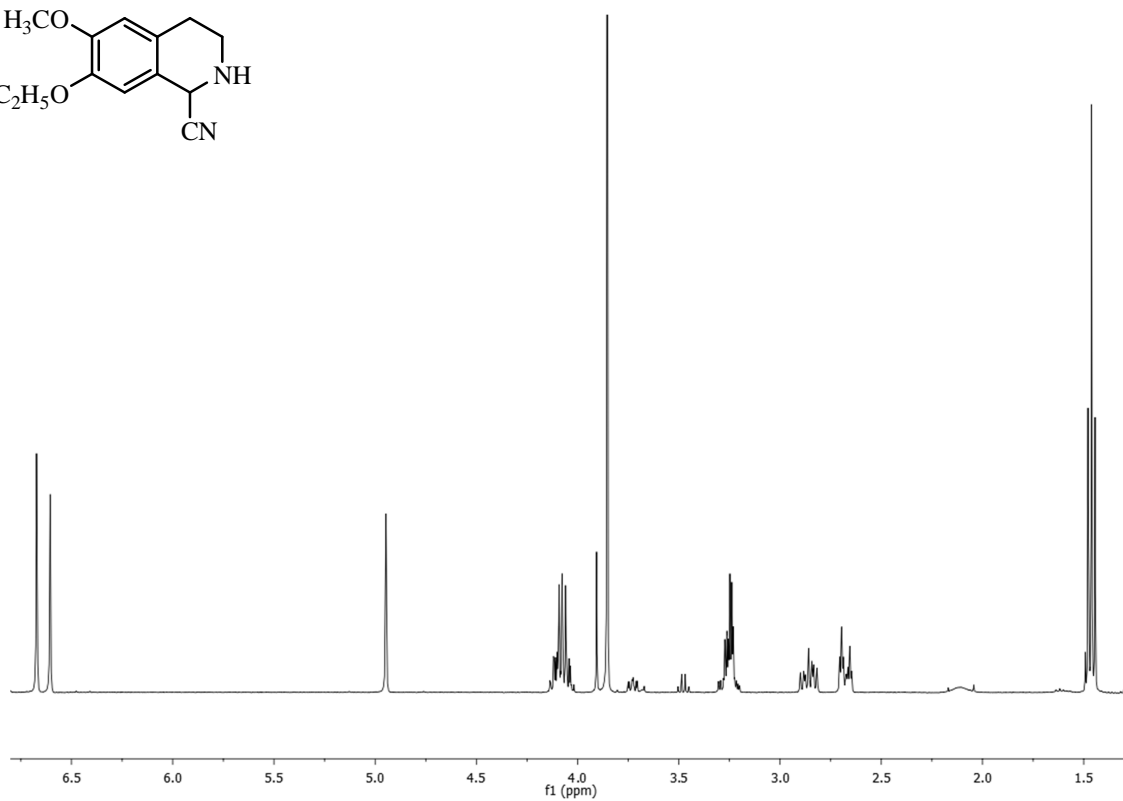
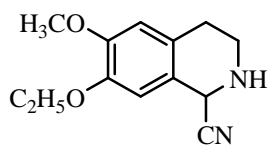
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **118b**



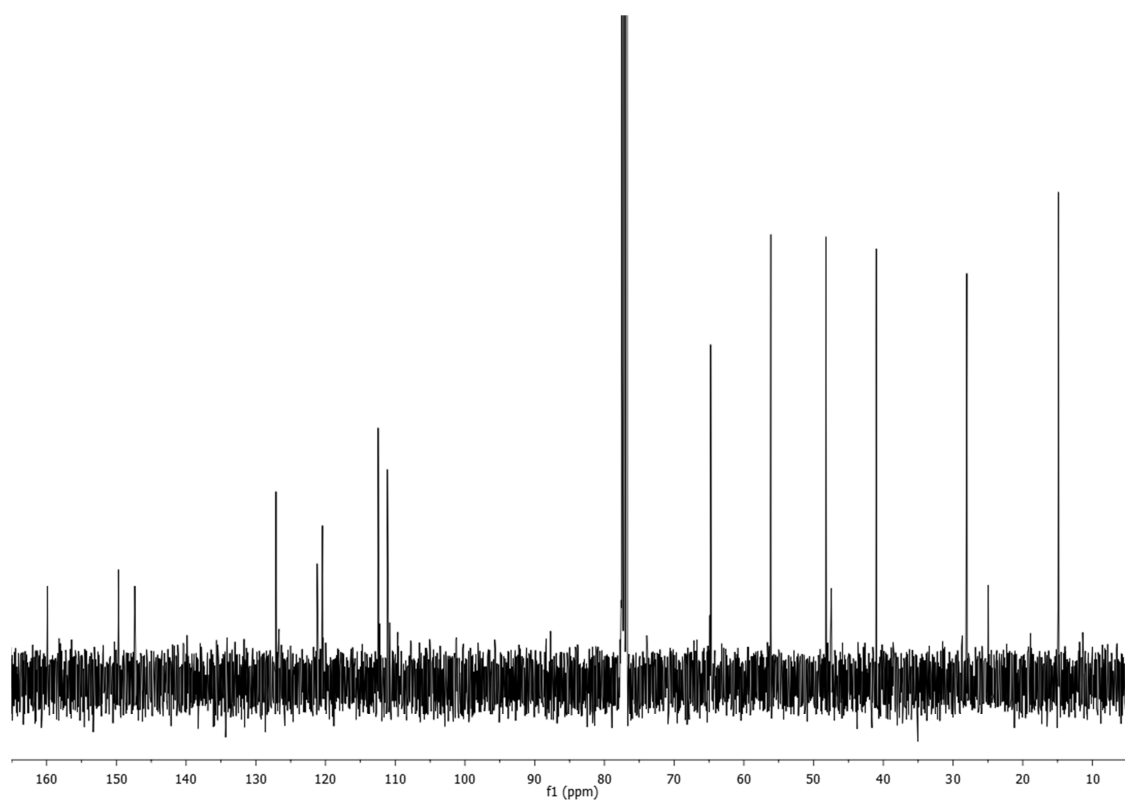
$^{13}\text{C}$  DEPT (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **118b**



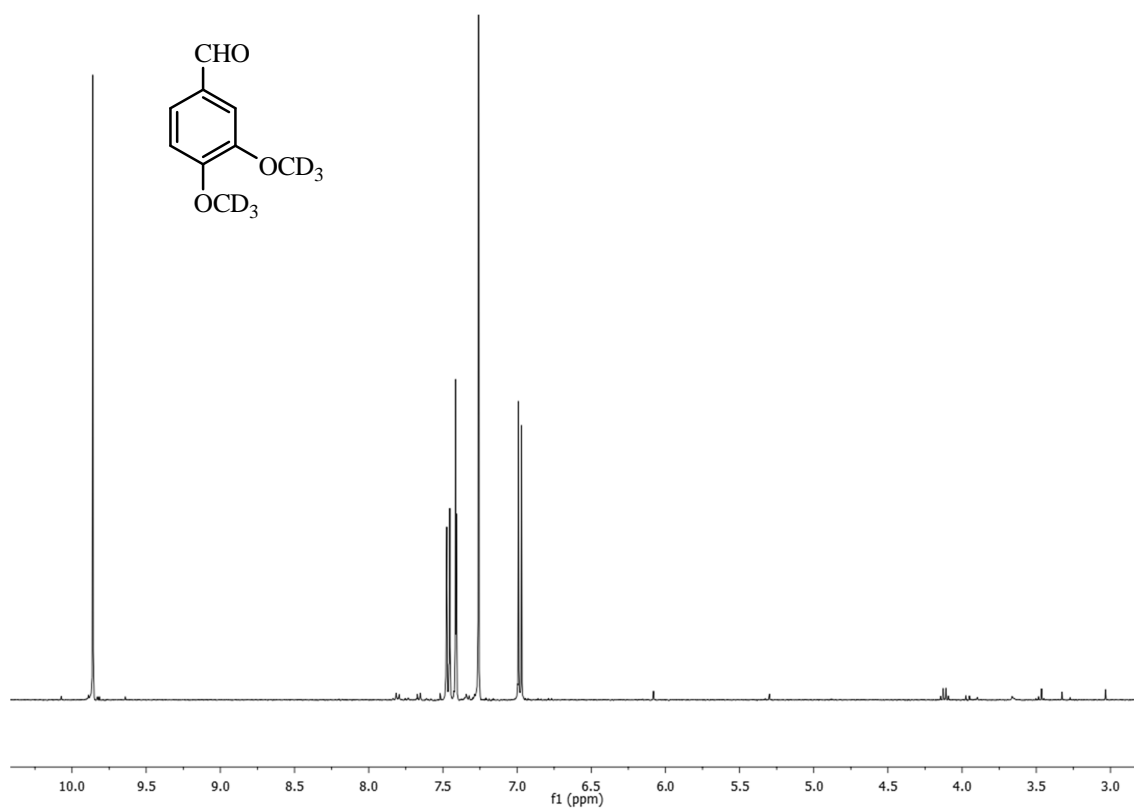
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **117b**



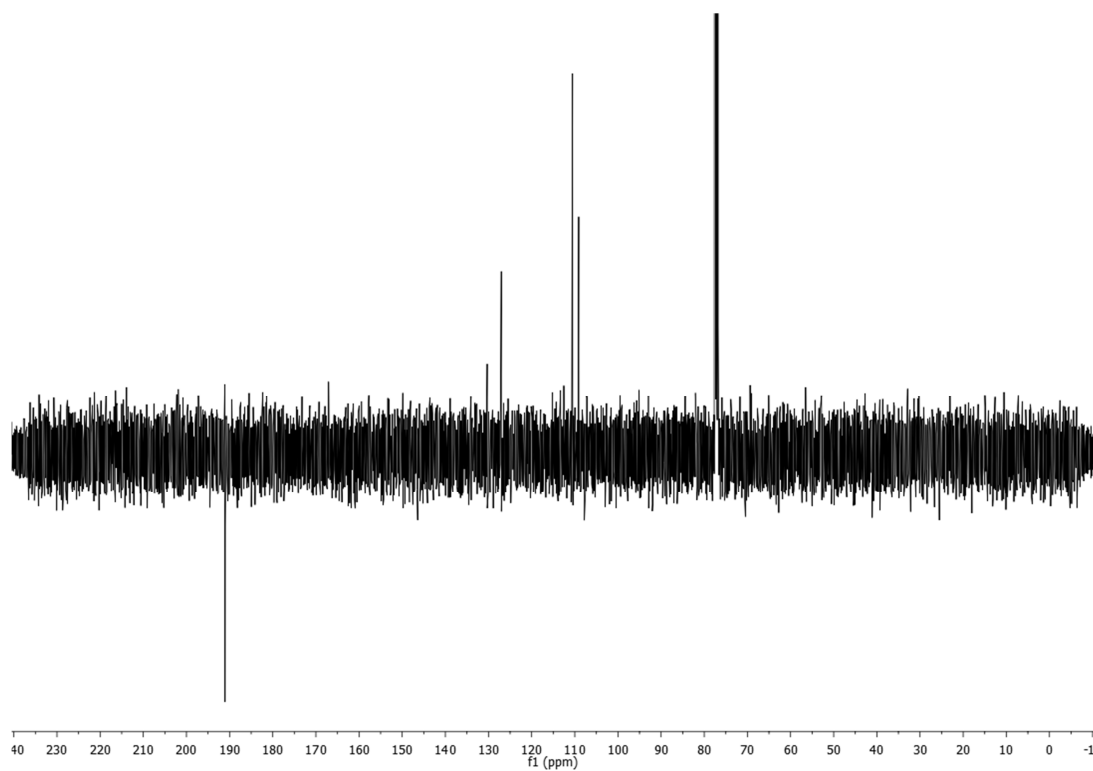
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **117b**



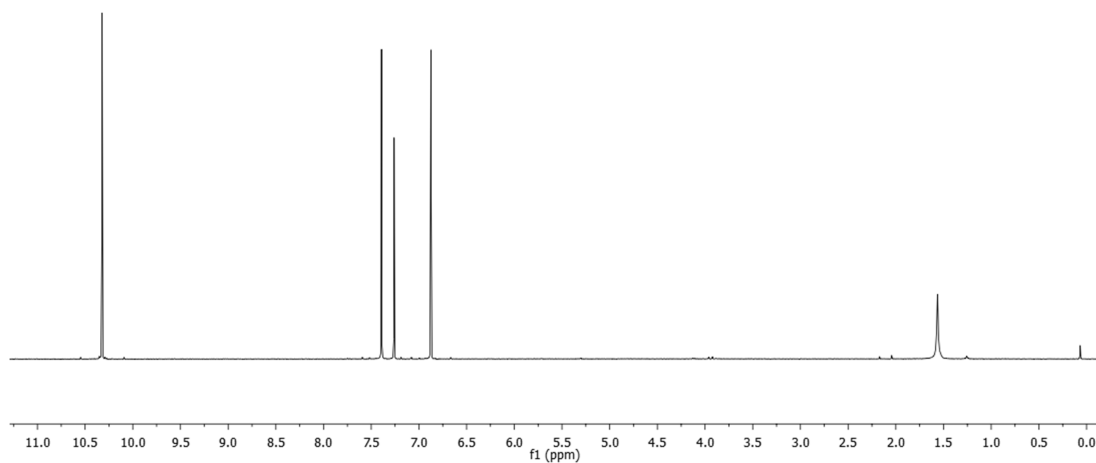
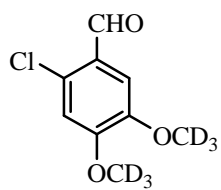
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **122**



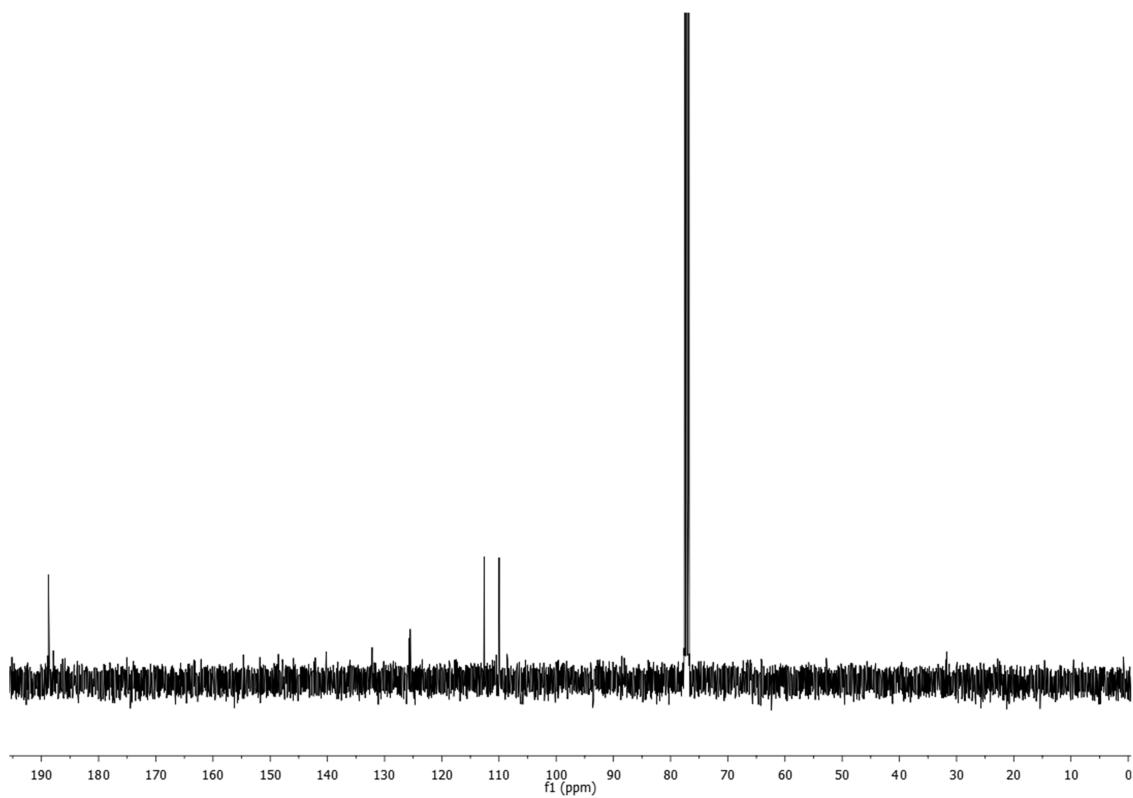
$^{13}\text{C}$  PENDANT (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **122**



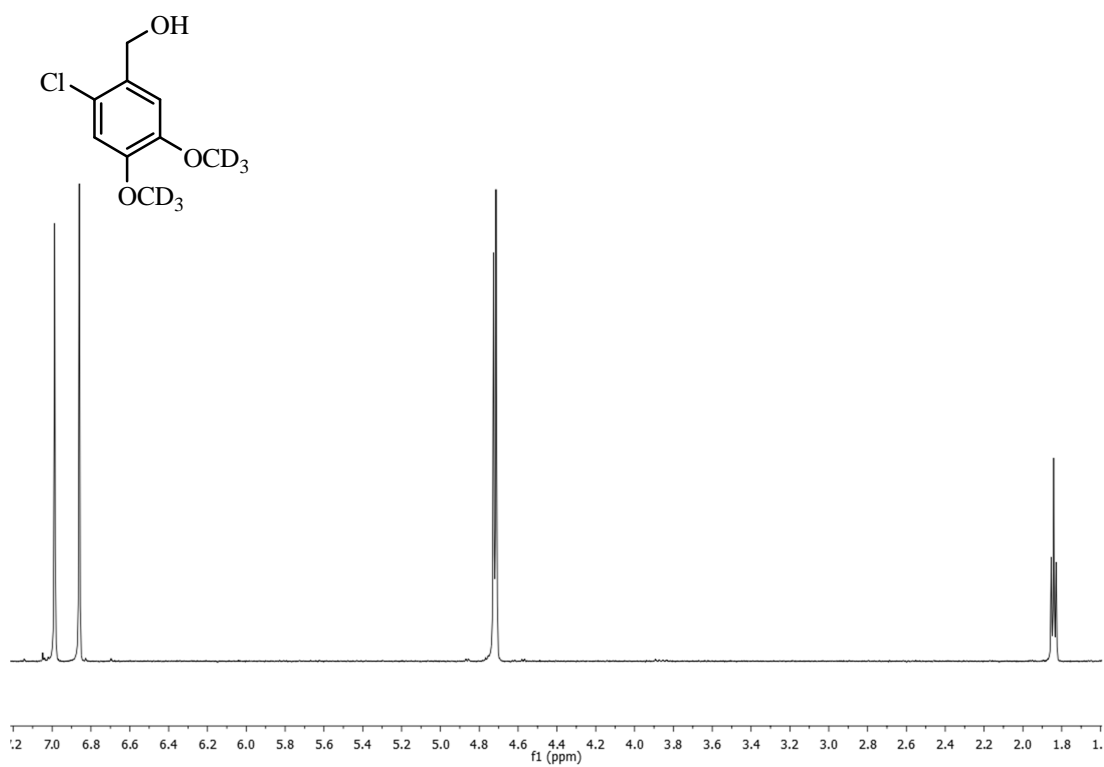
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **154**



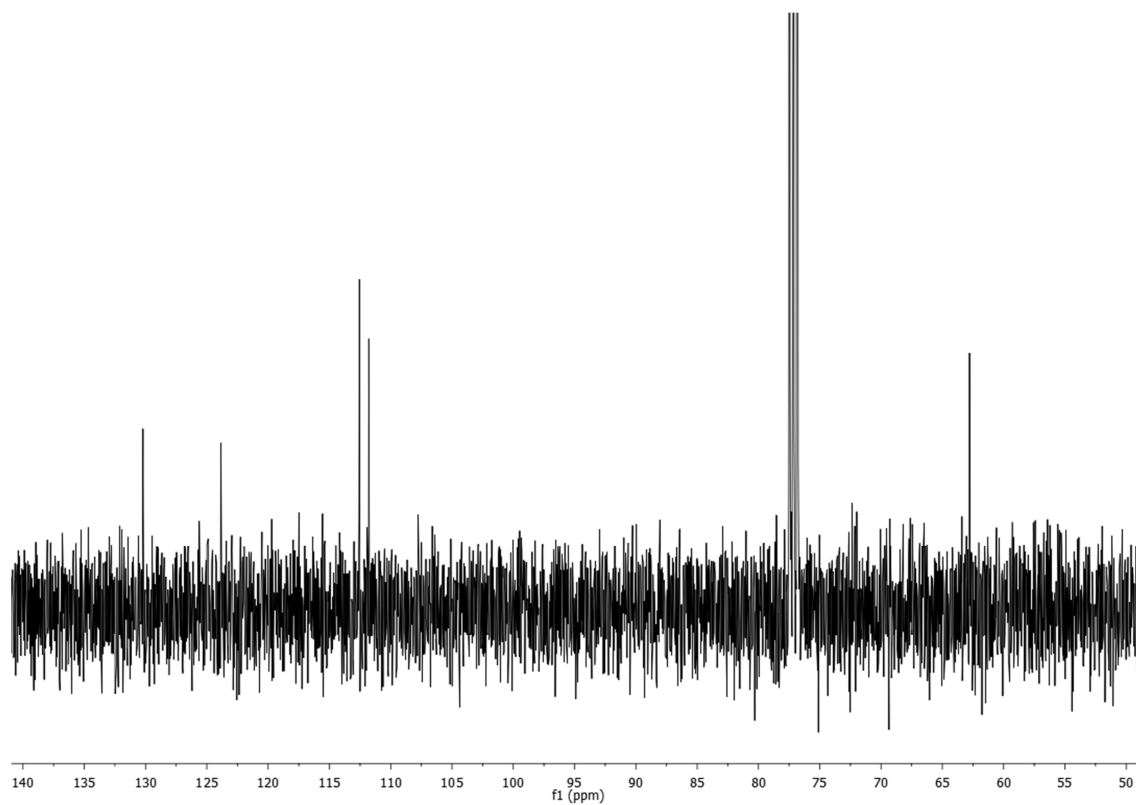
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **154**



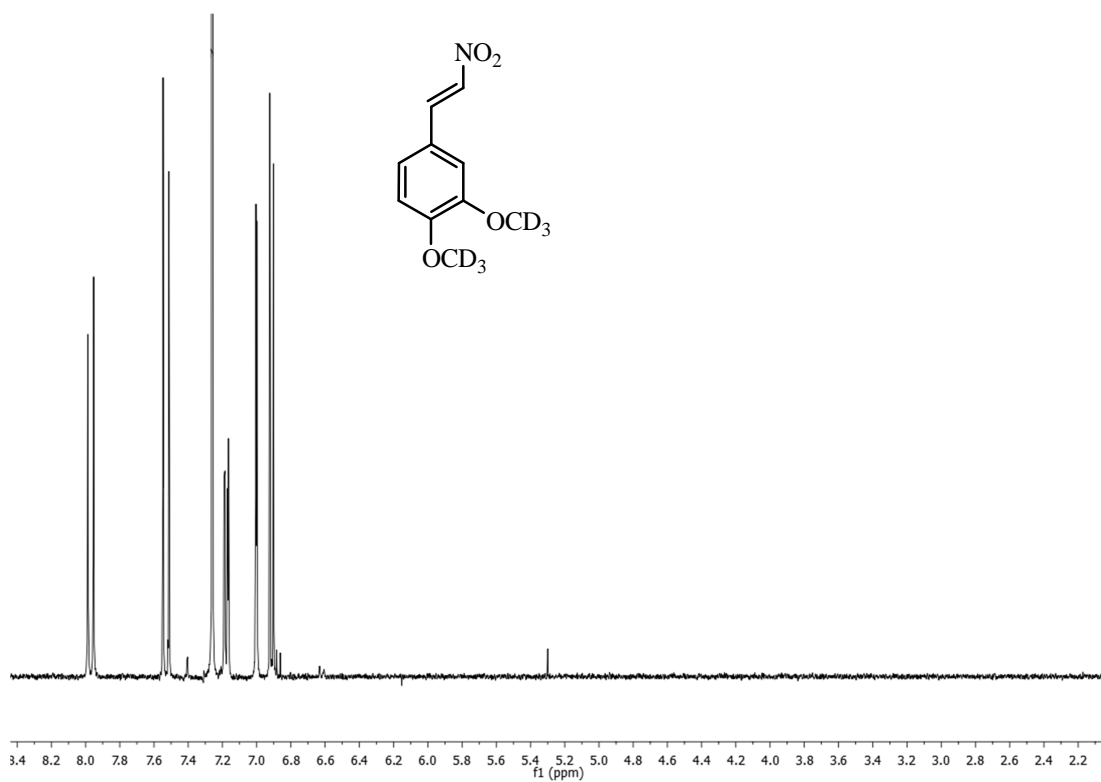
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **155**



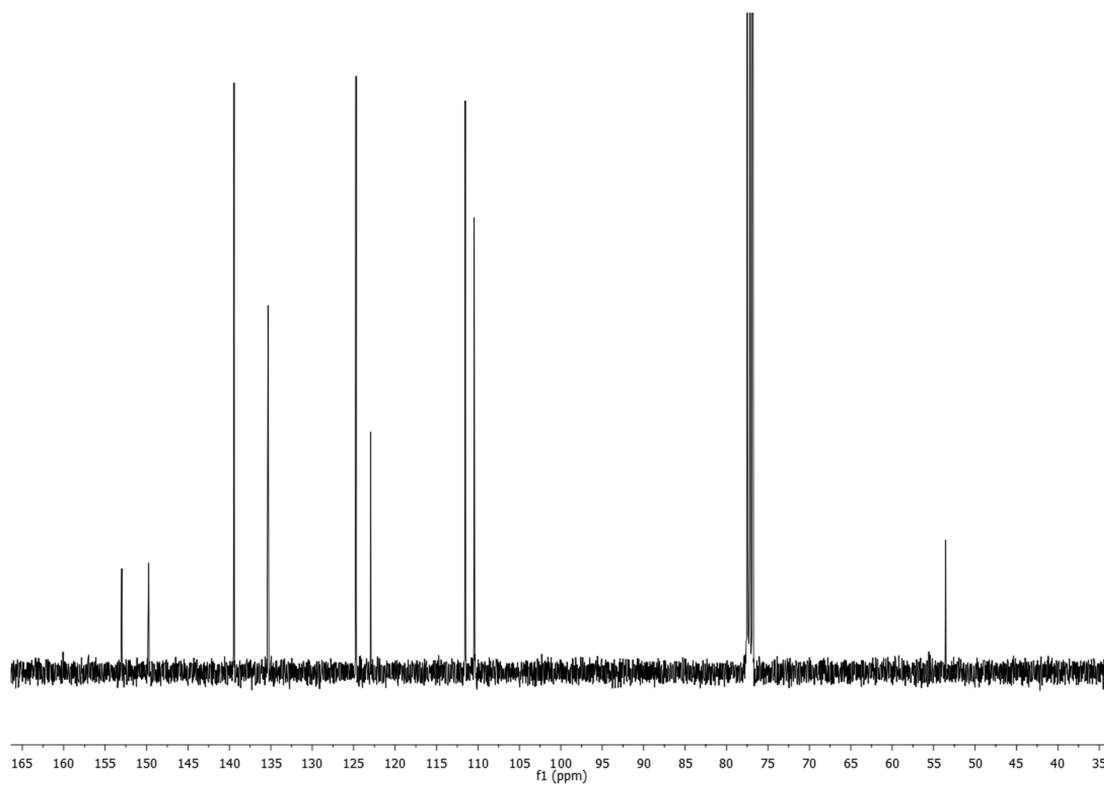
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **155**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **156**

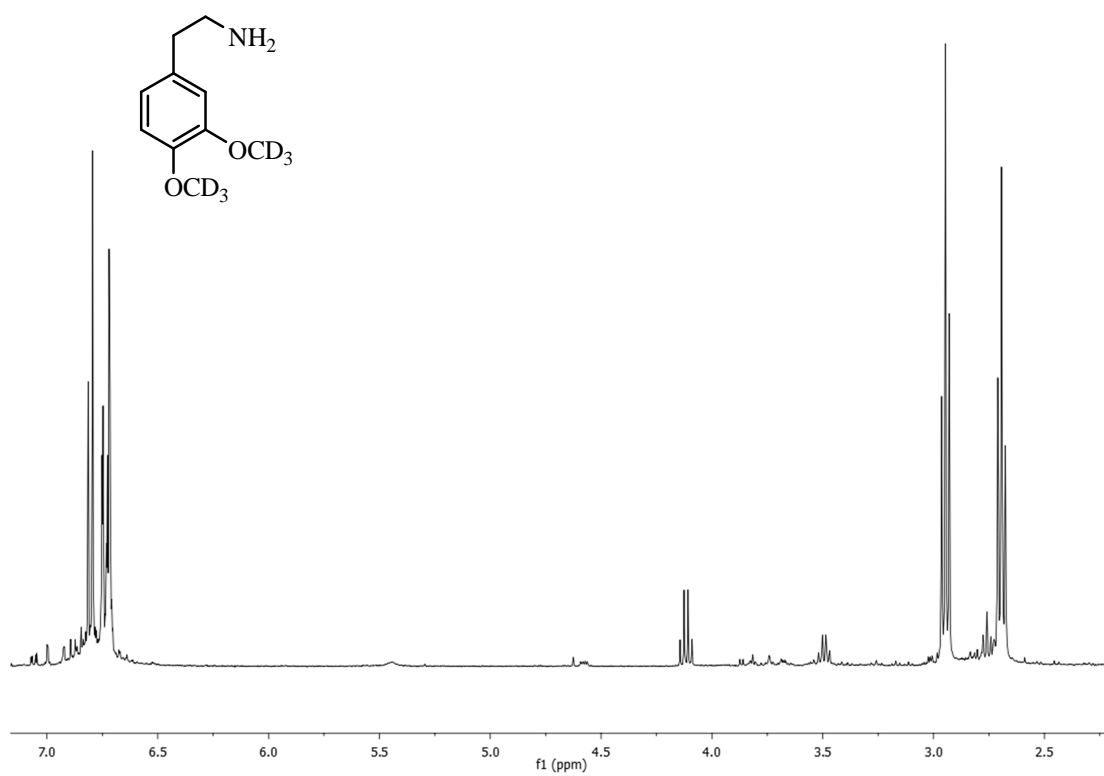


$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **156**

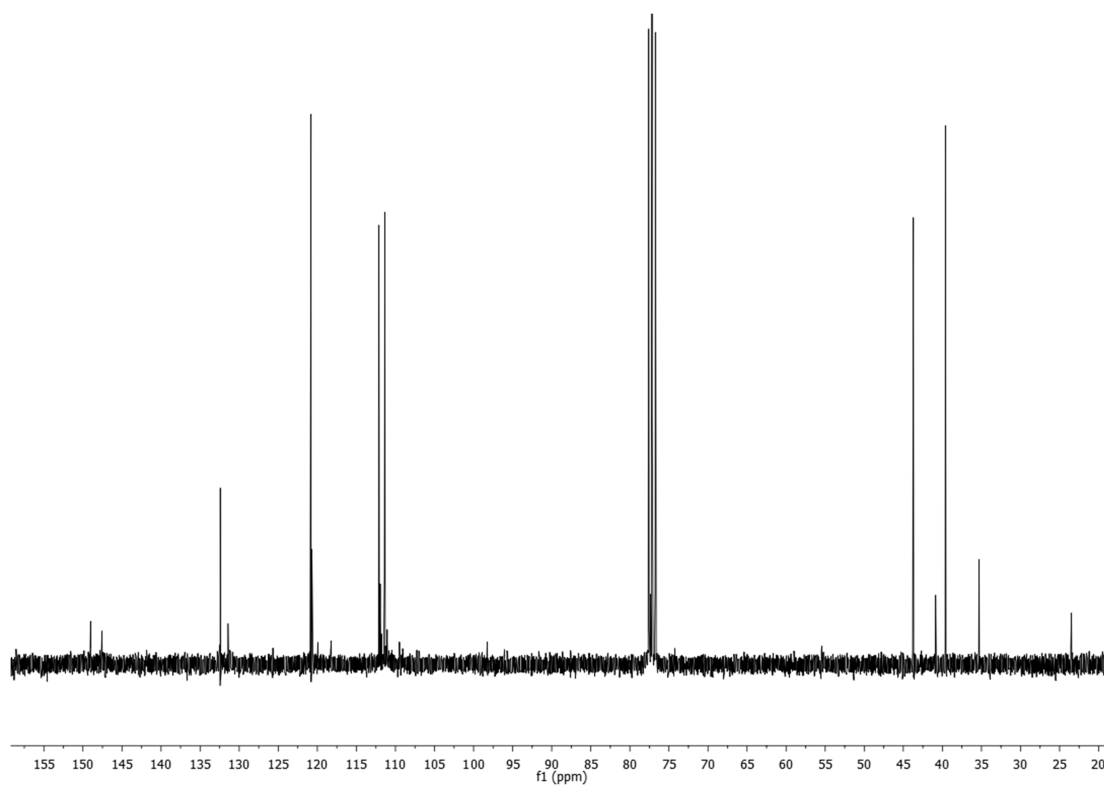




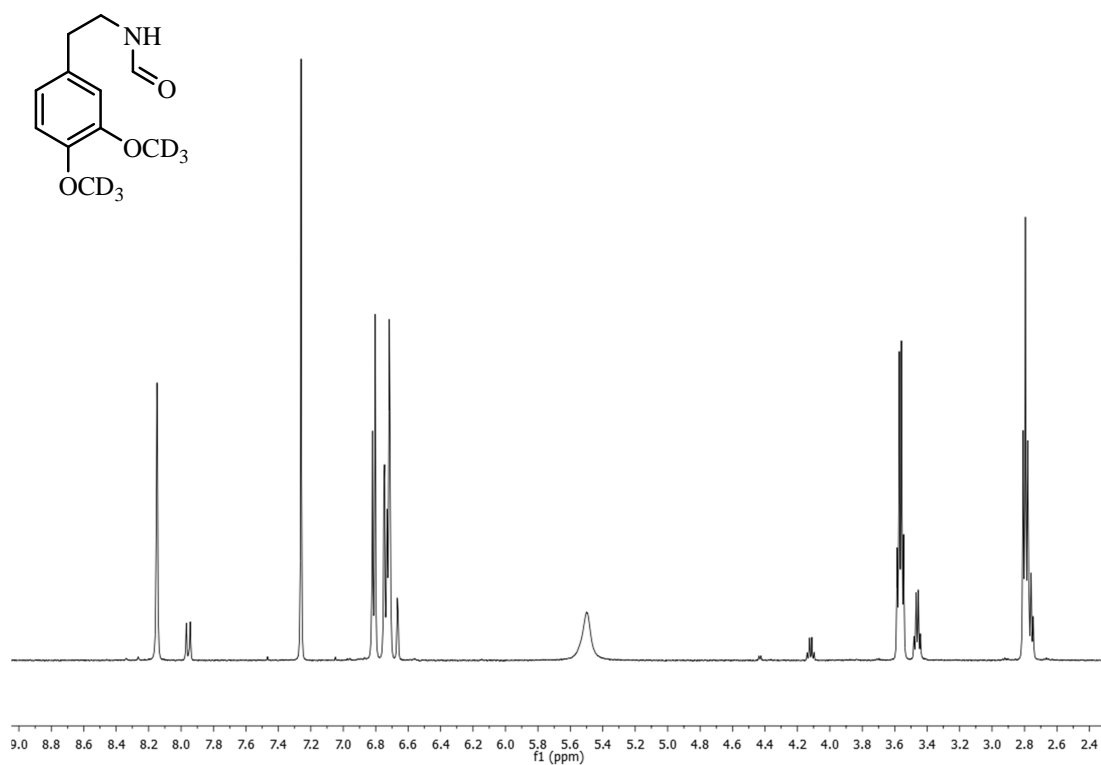
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **157**



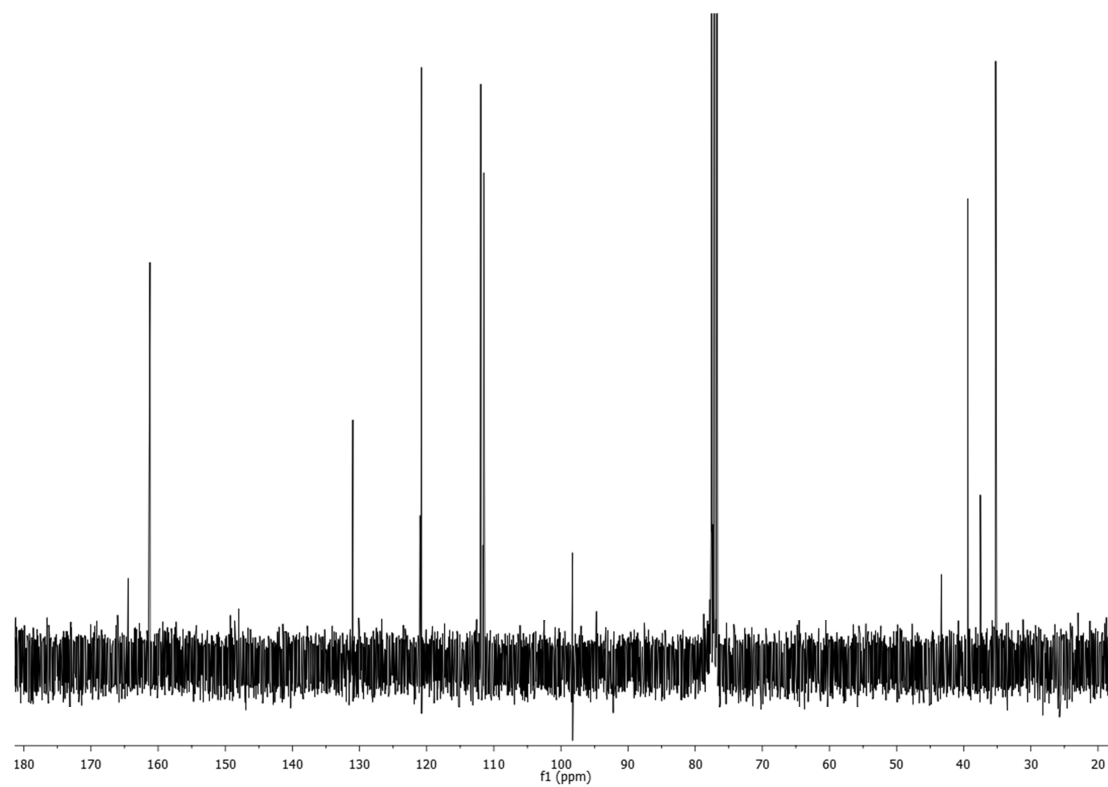
$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **157**



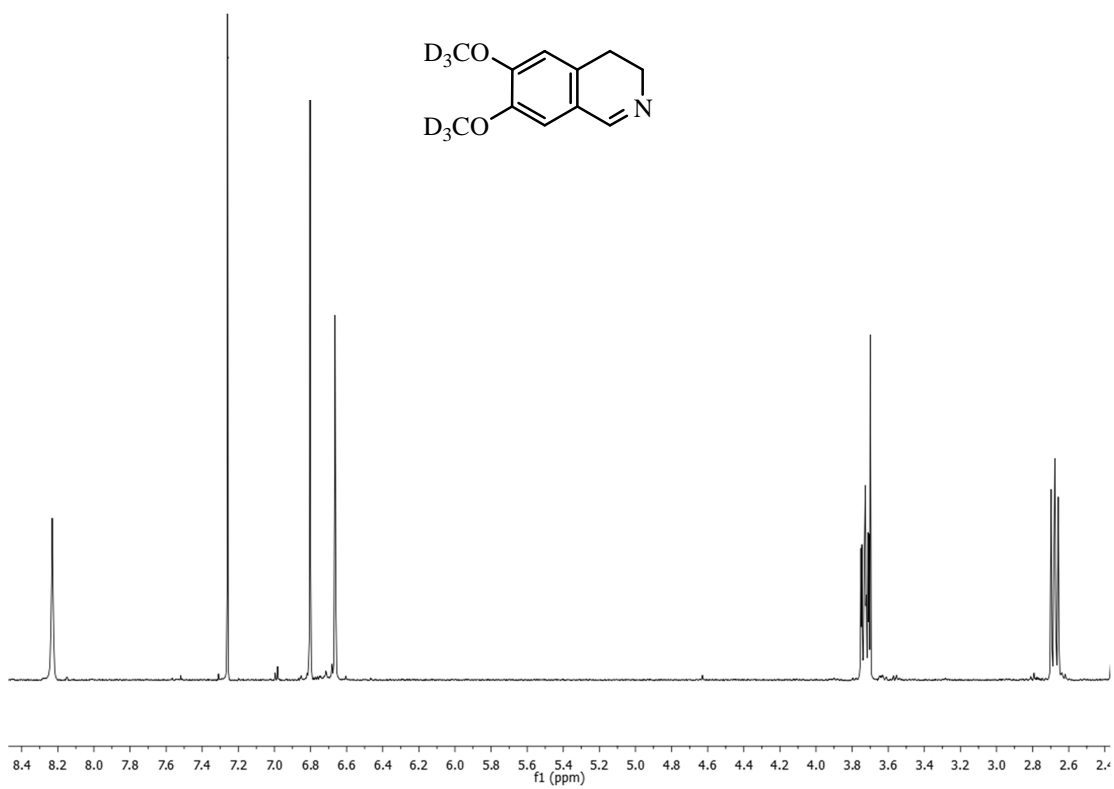
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **158**



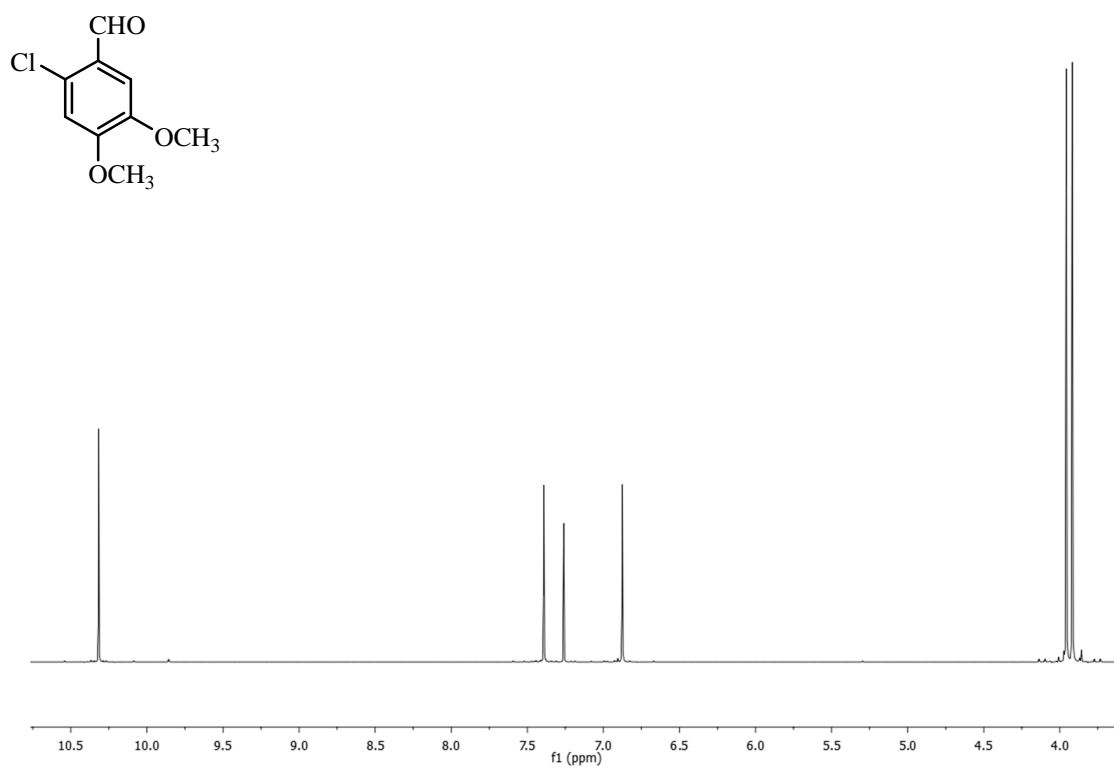
$^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **158**



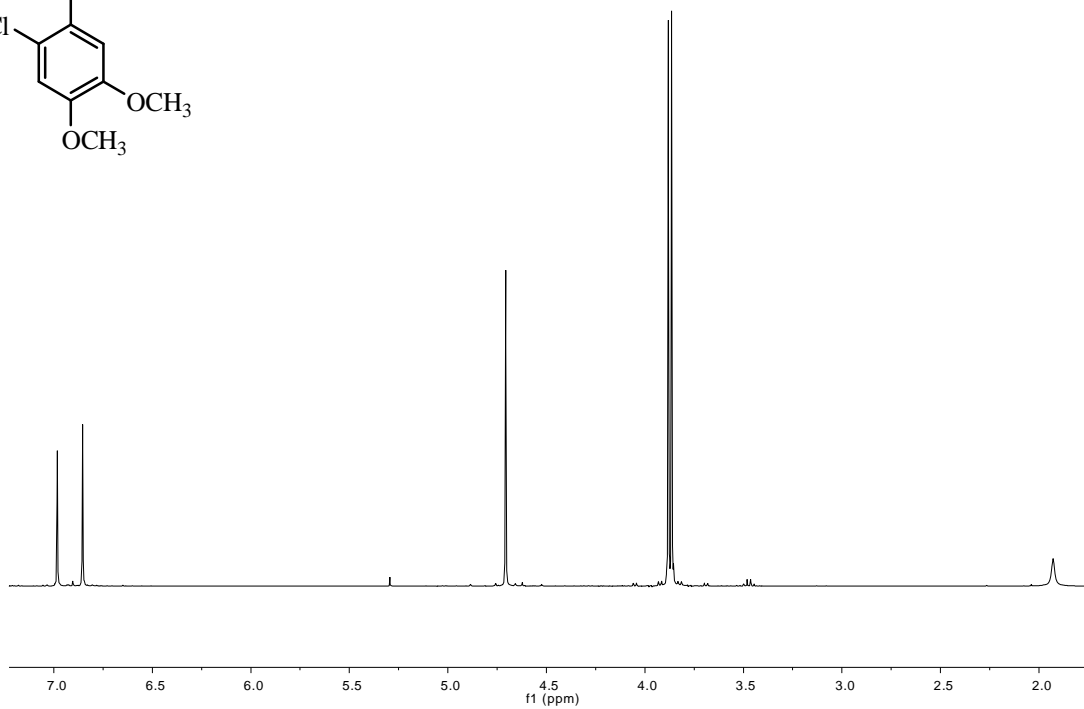
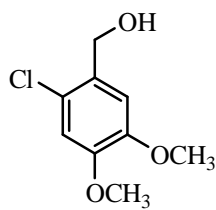
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **118a**



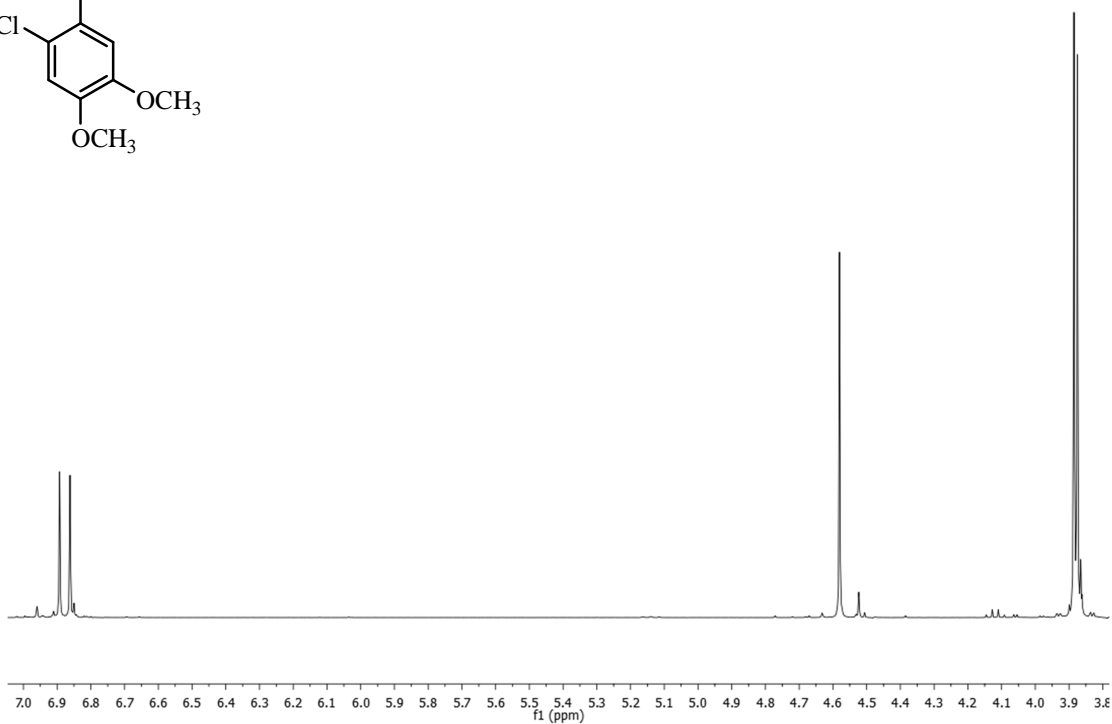
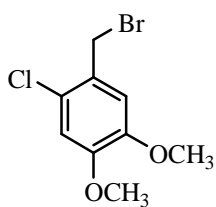
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **160**



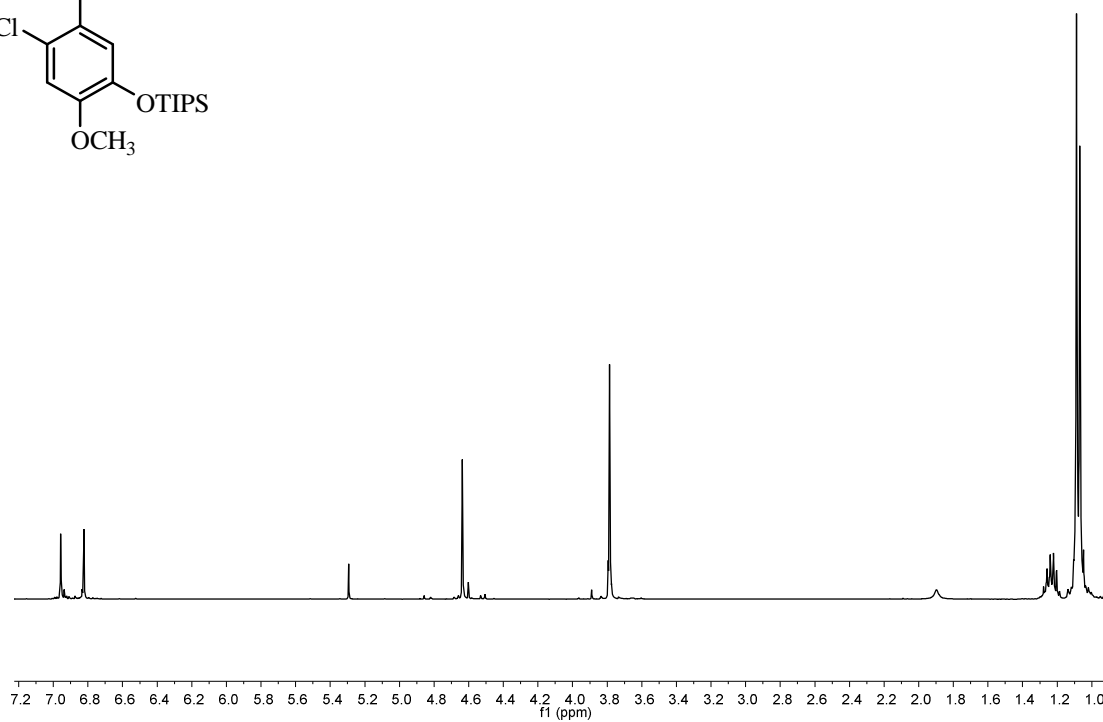
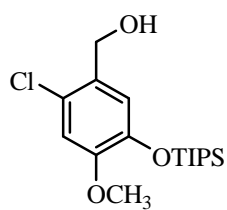
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **161**



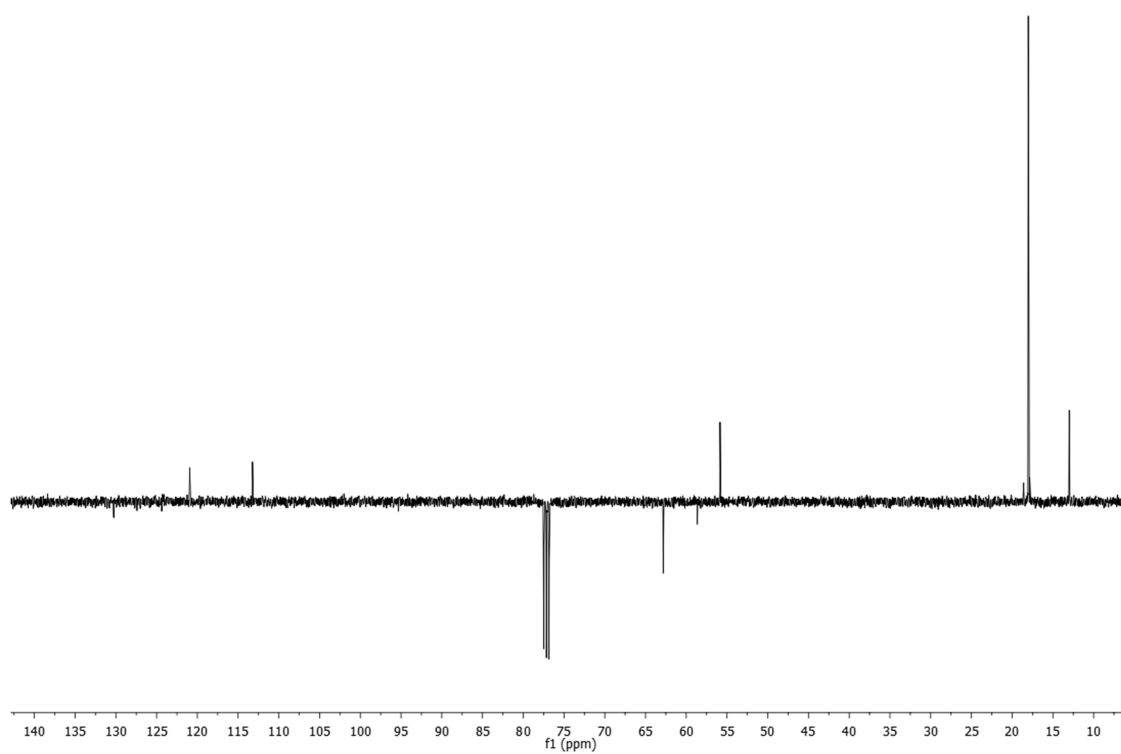
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **111**



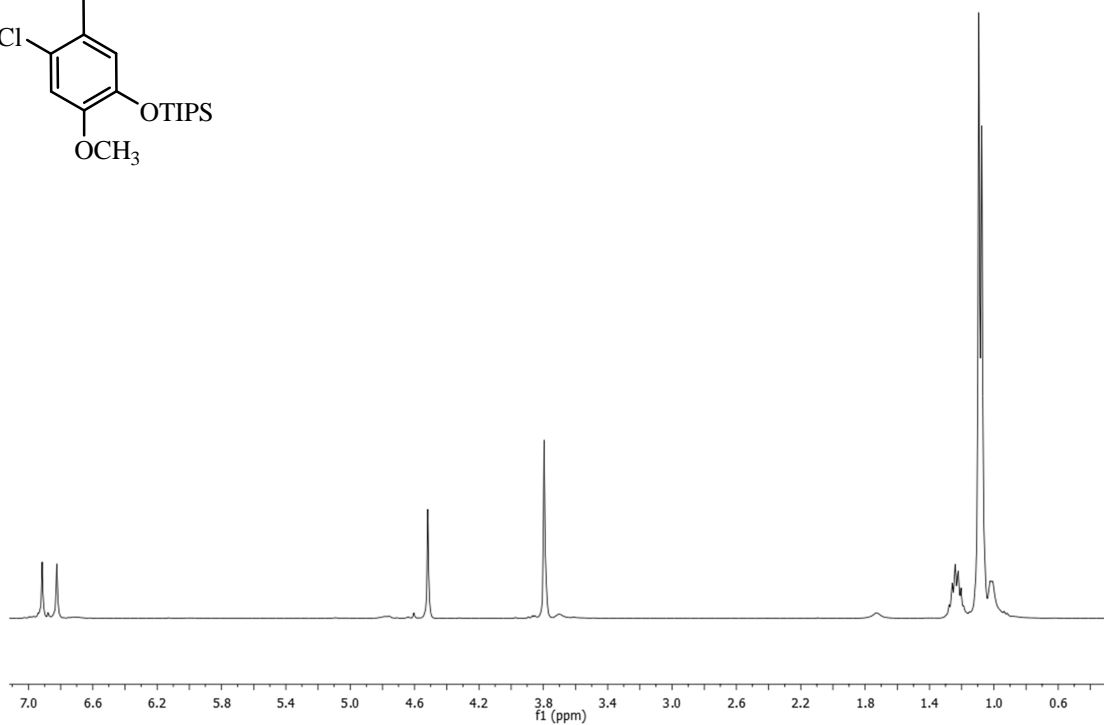
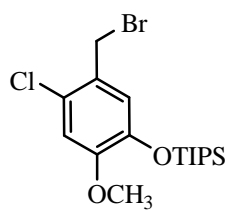
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **162**



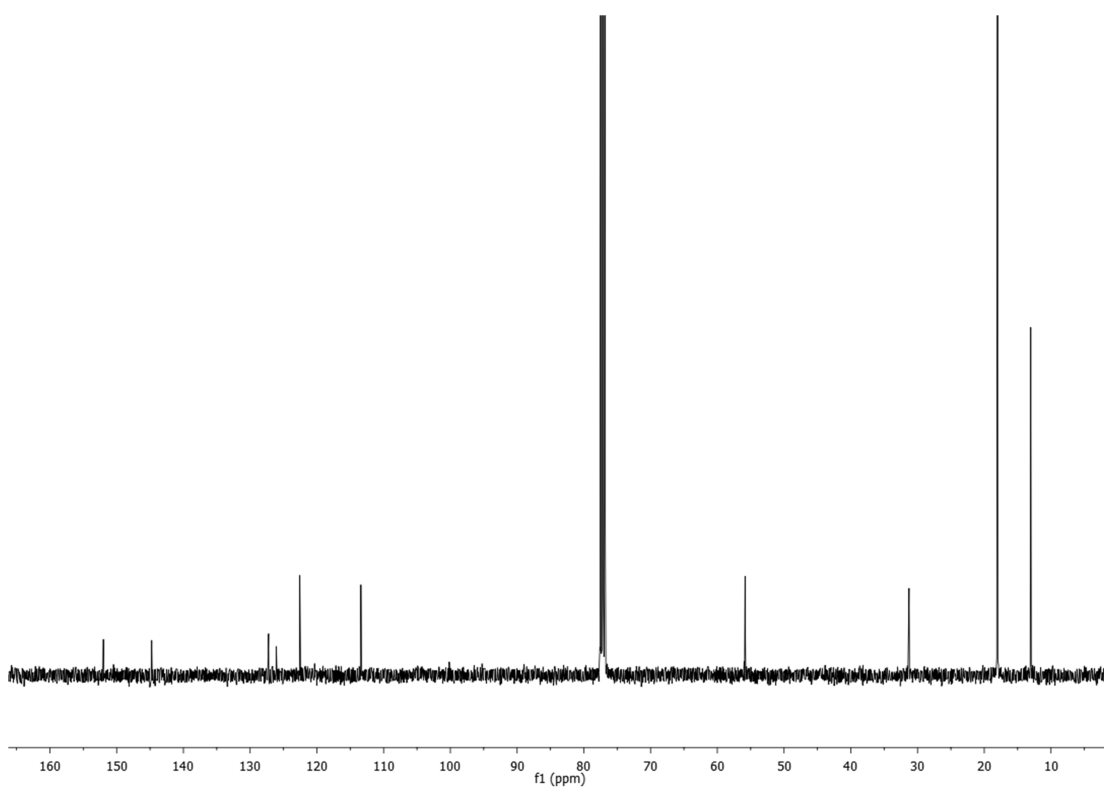
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **162**



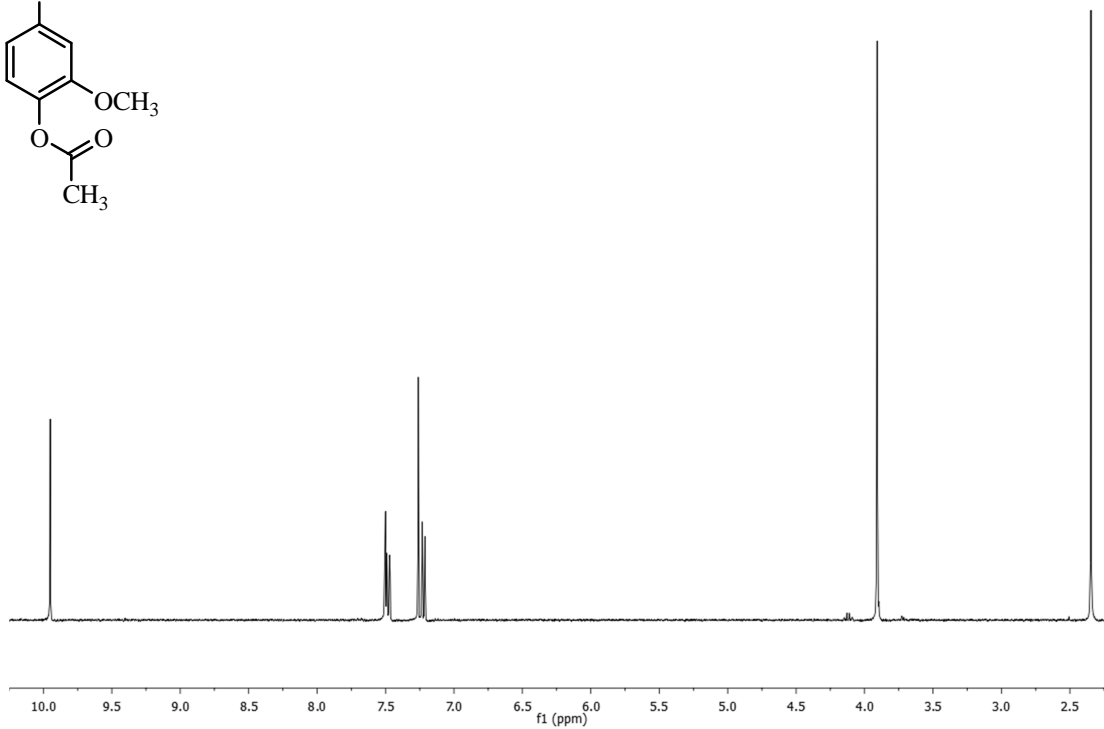
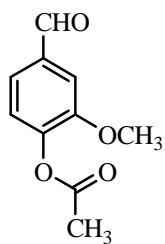
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **163**



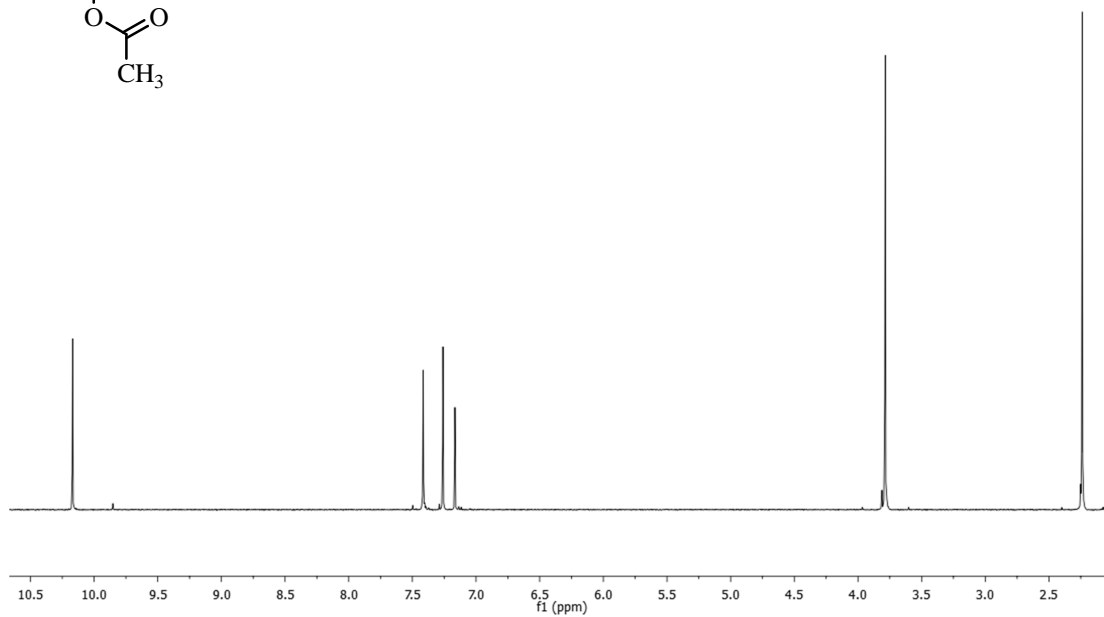
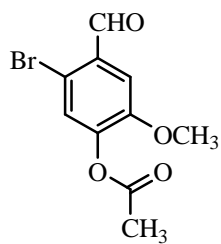
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **163**

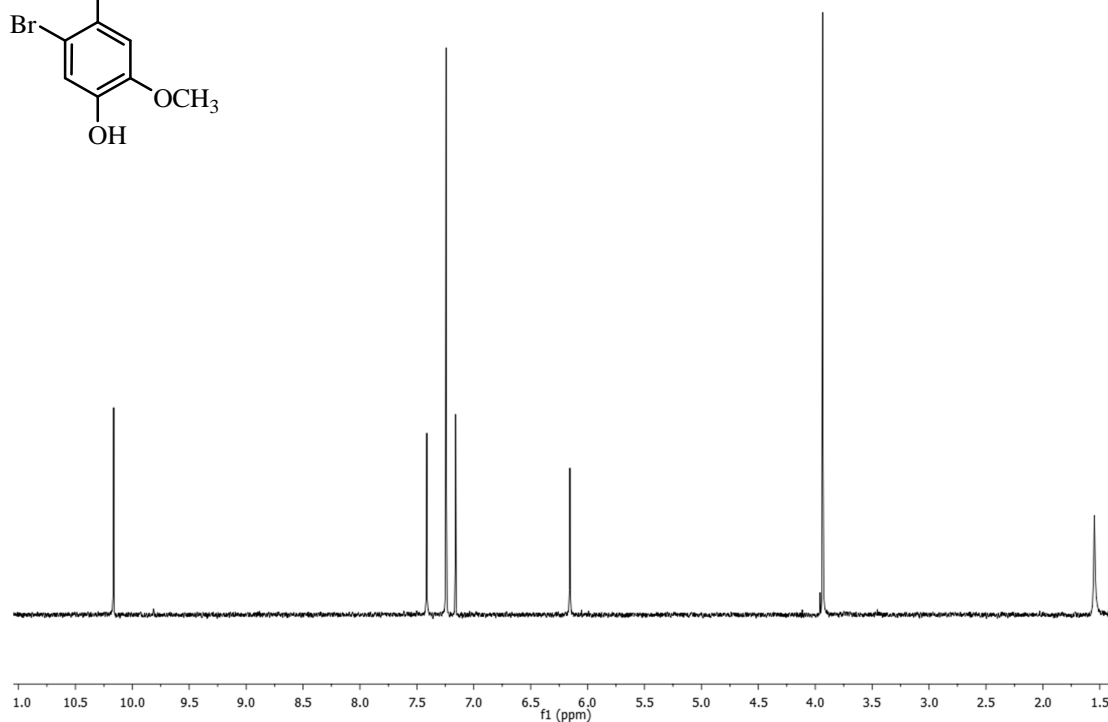
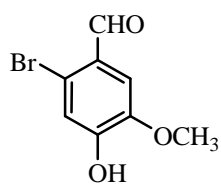
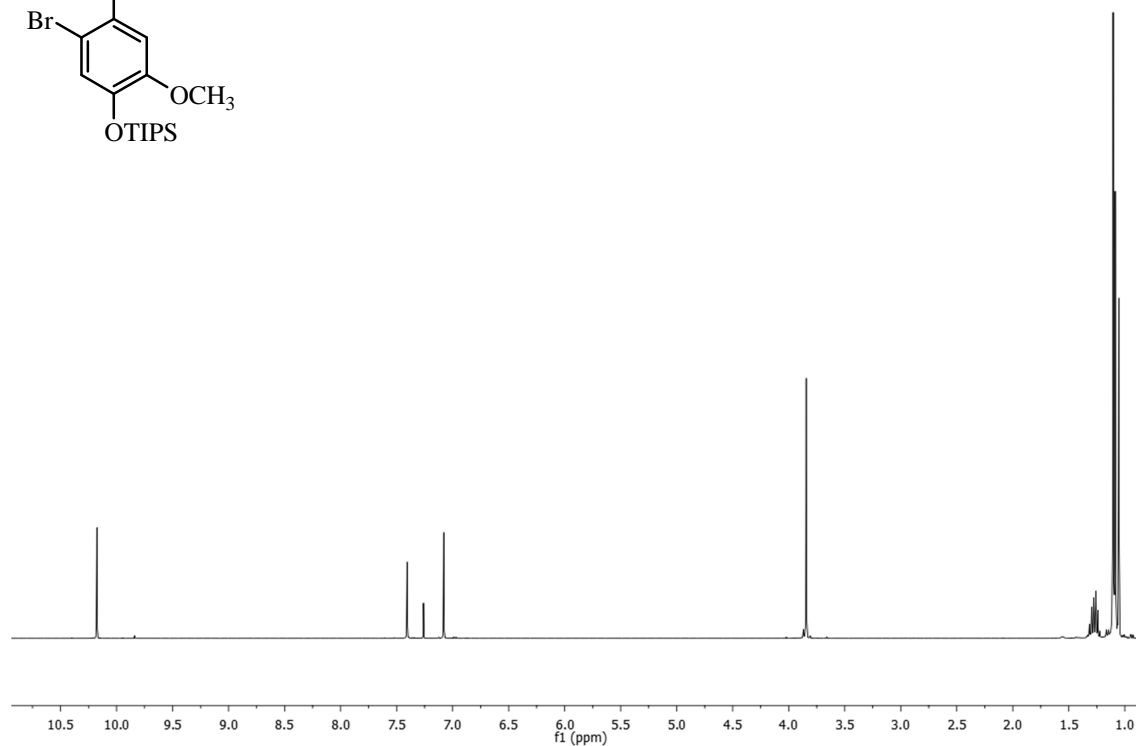
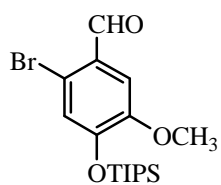


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **164**



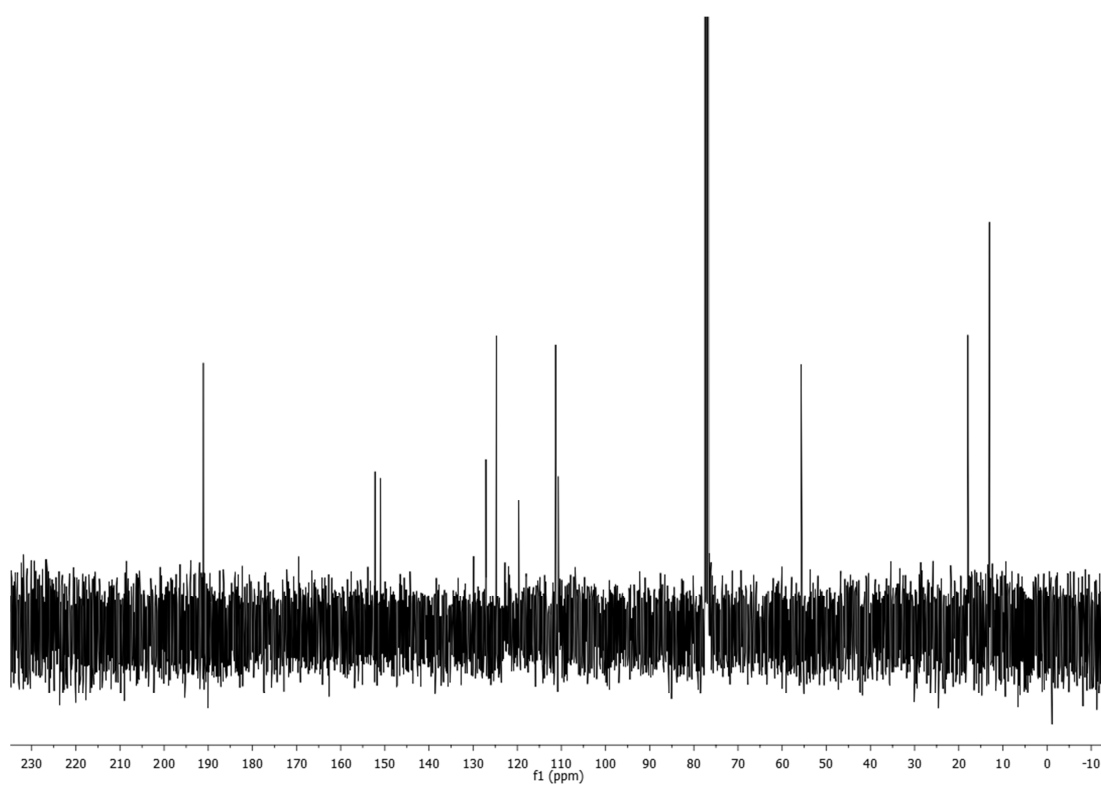
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **165**



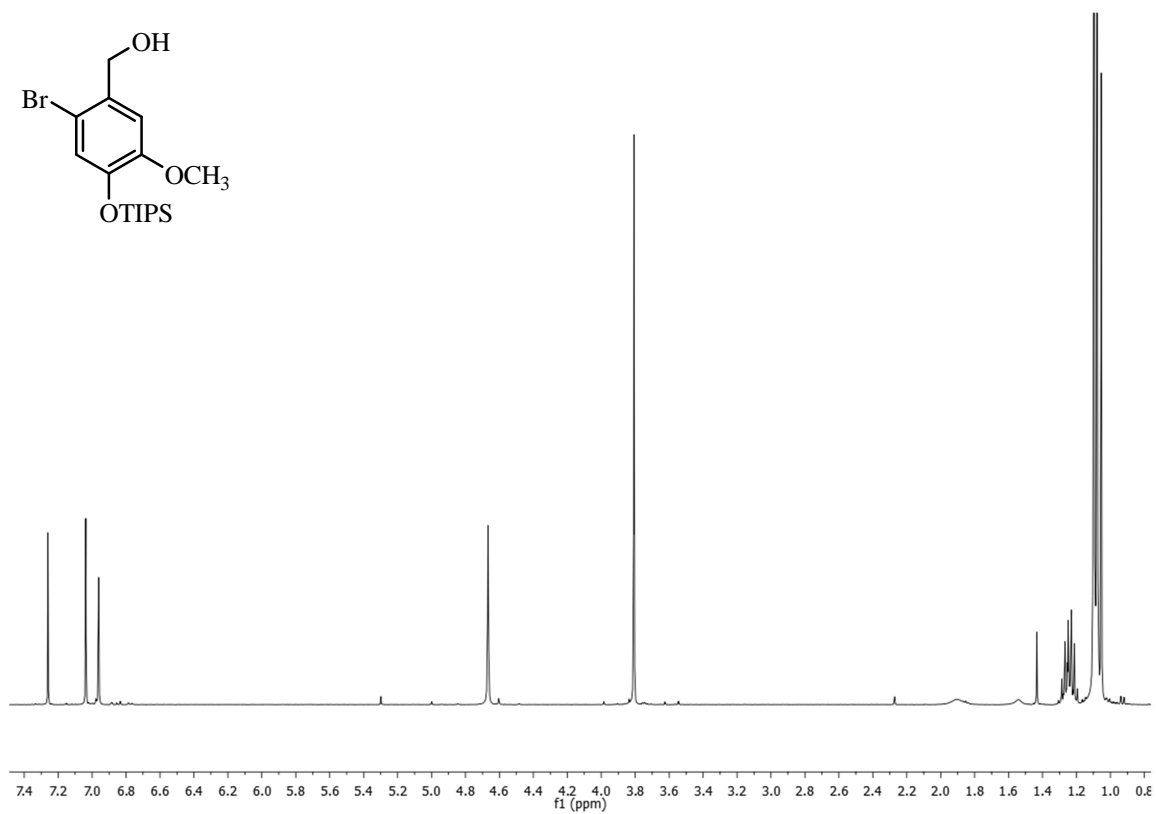
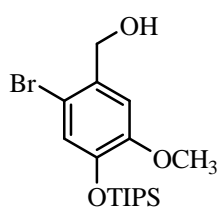
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **166** $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **167**



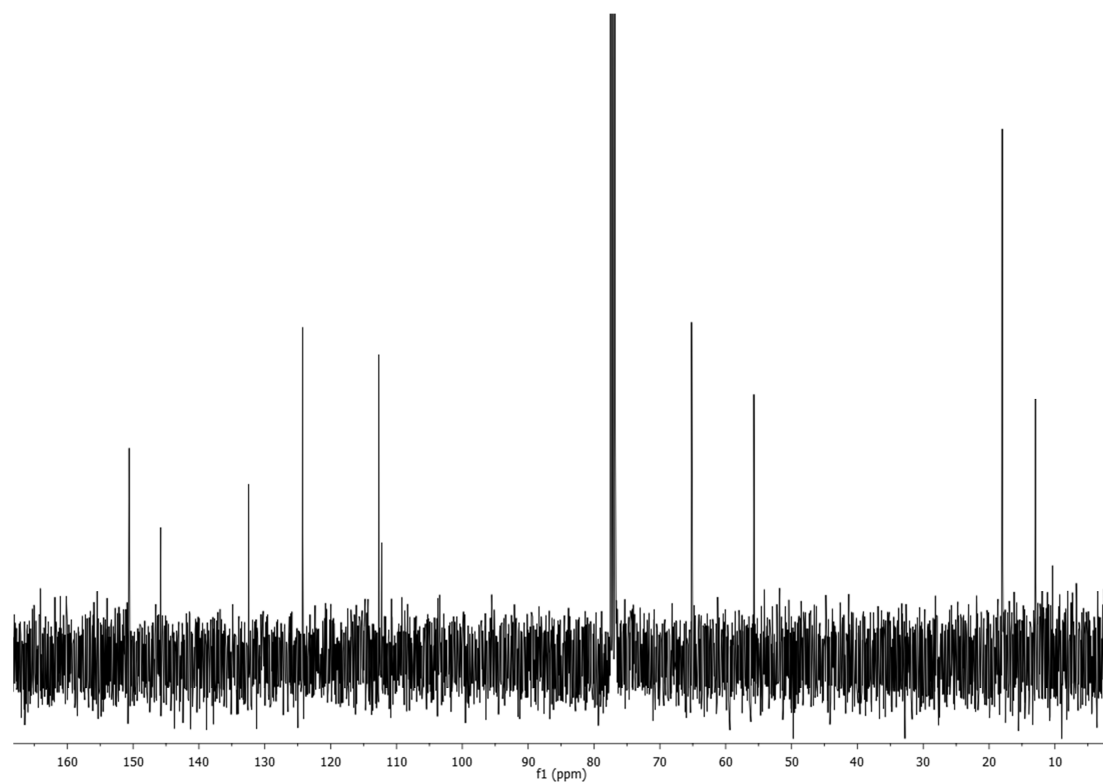
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **167**



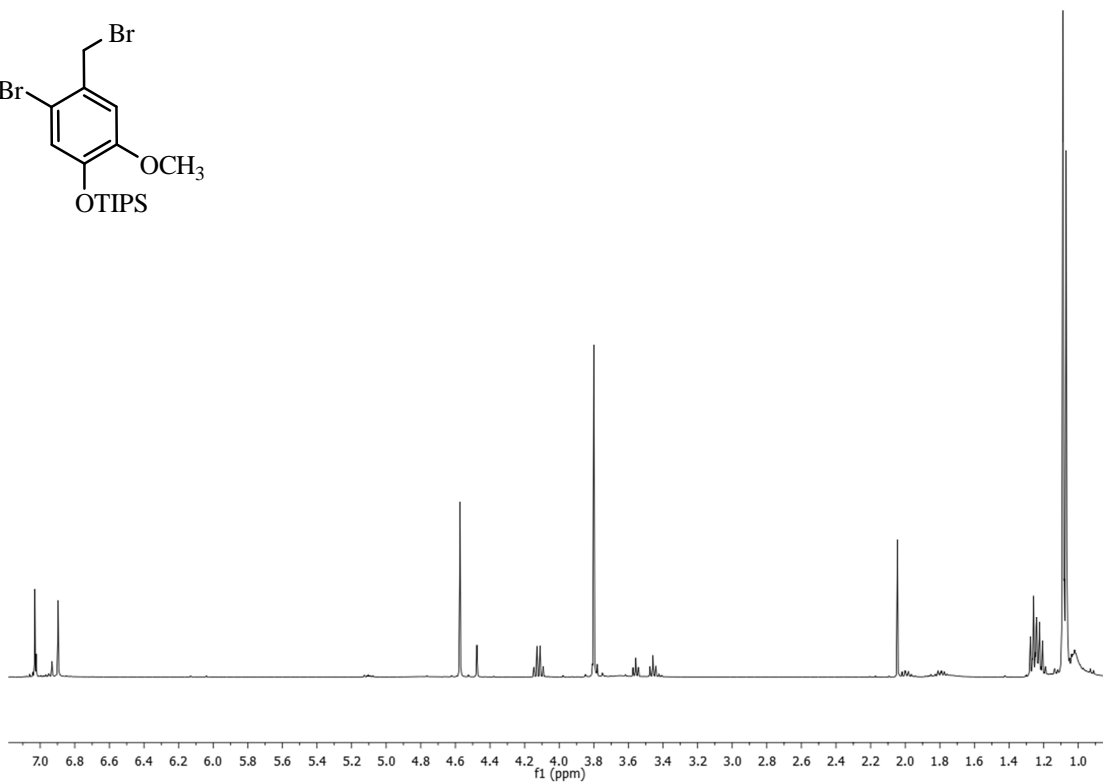
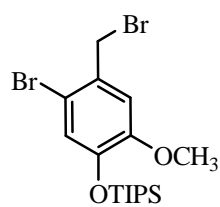
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **168**



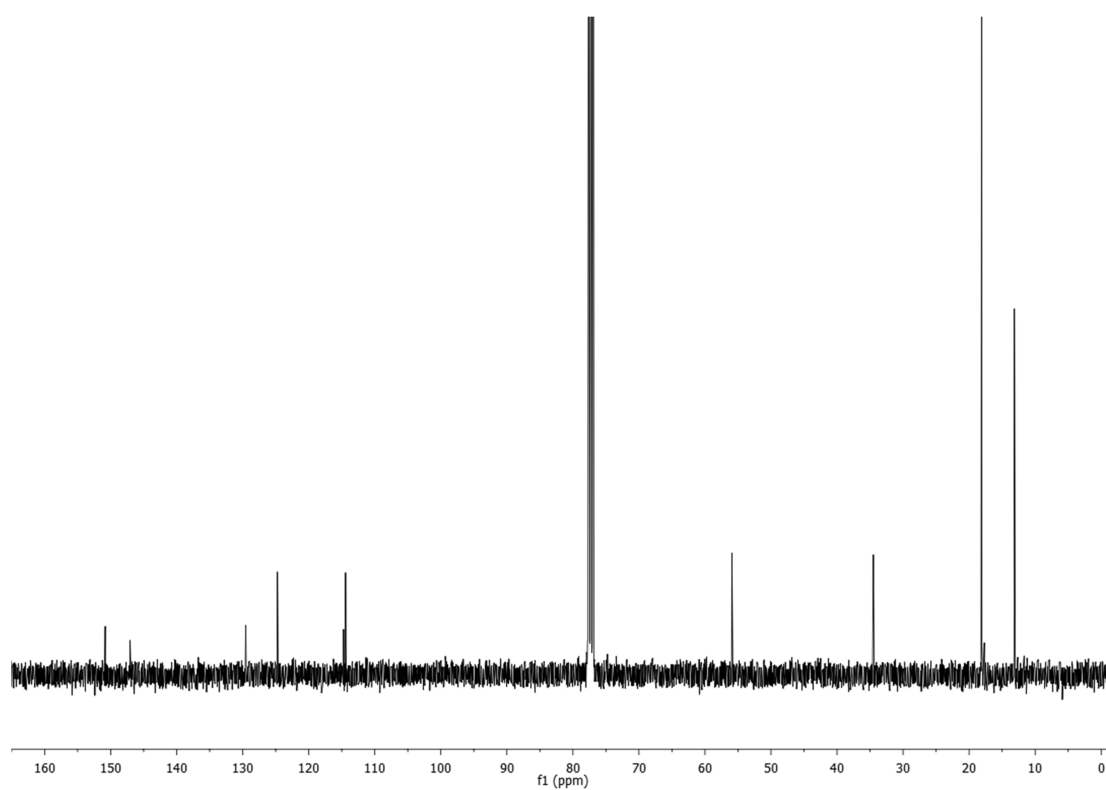
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **168**



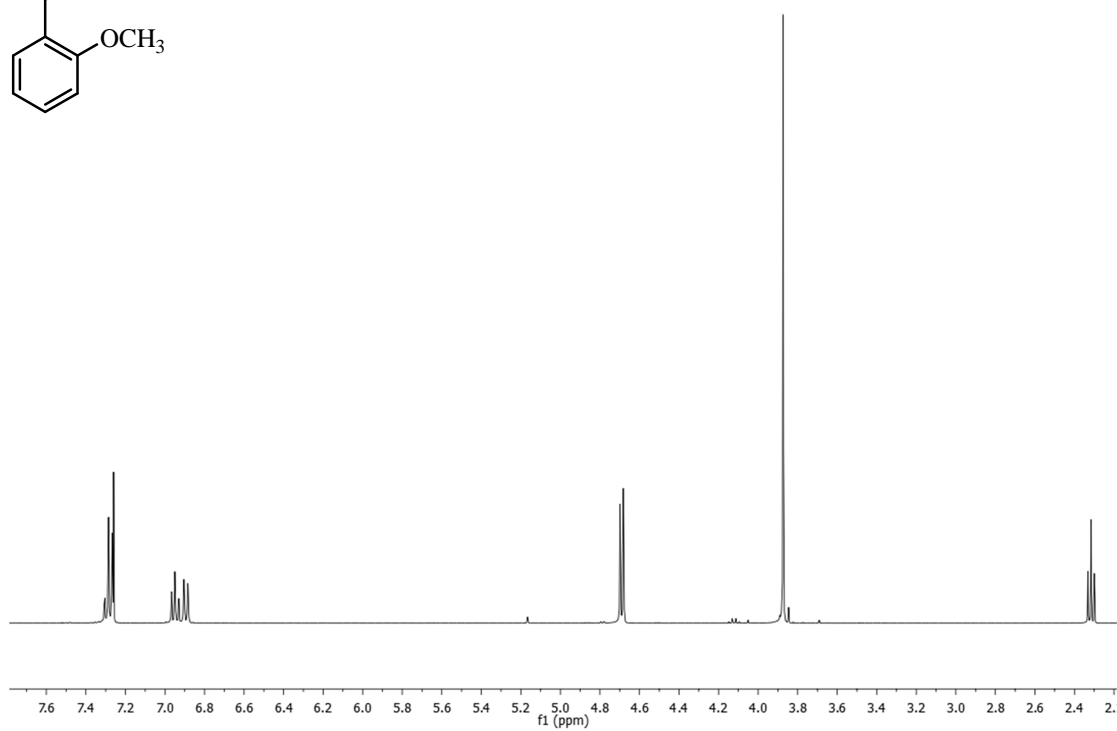
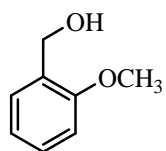
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **169**



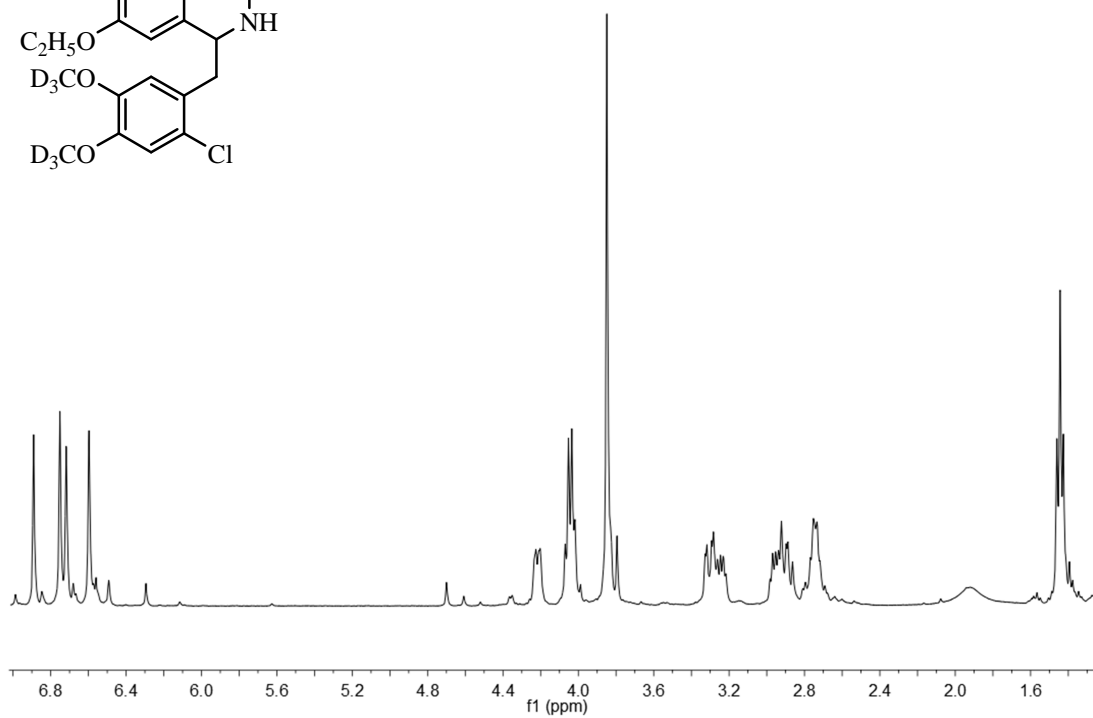
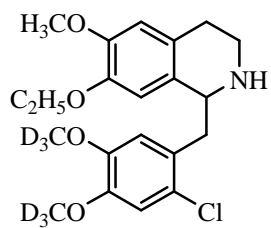
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **169**



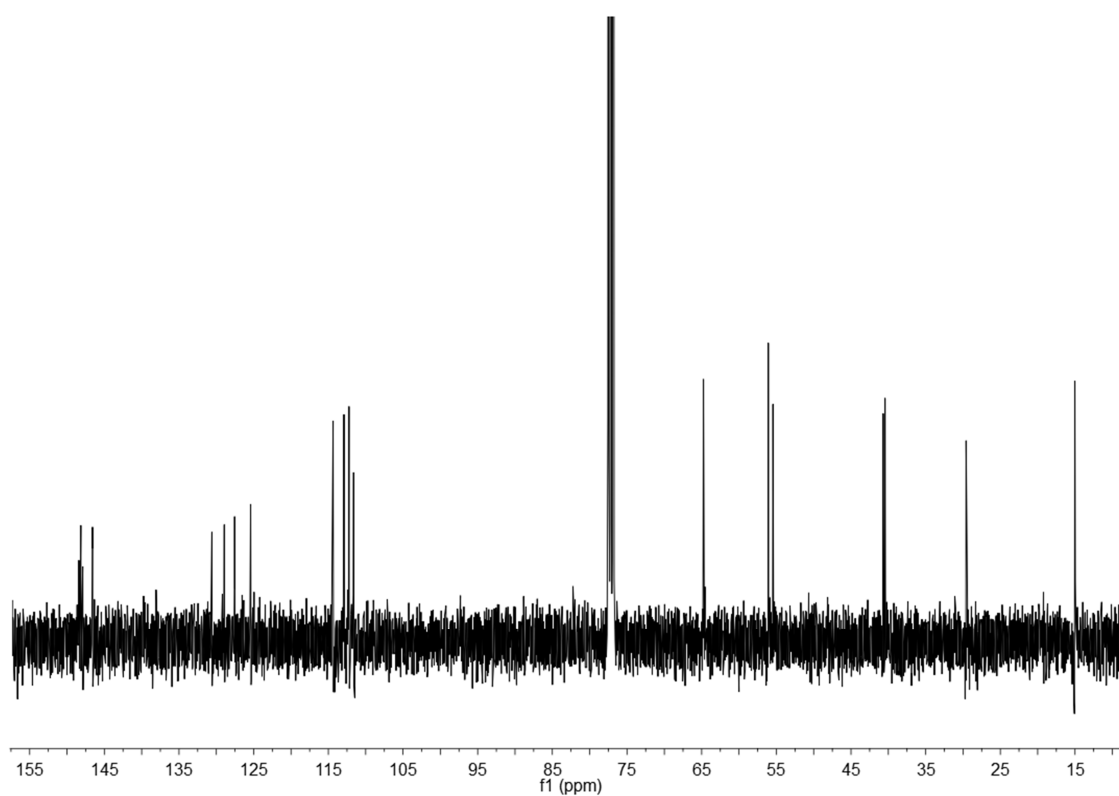
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **170**



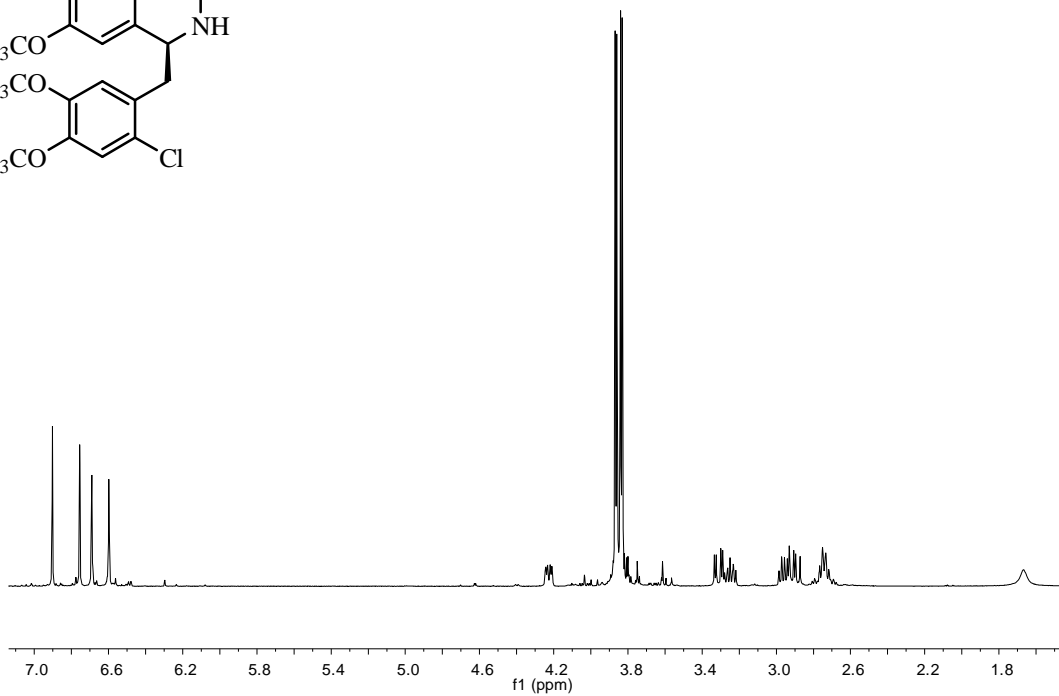
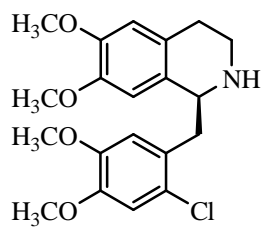
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **123**



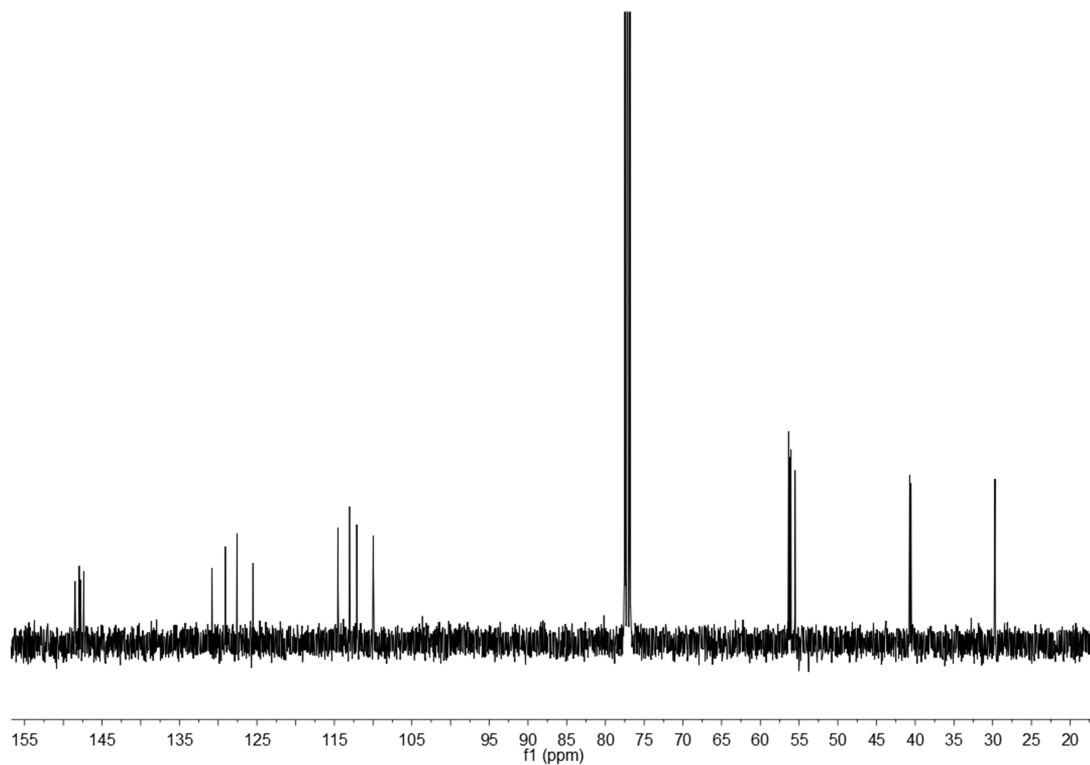
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **123**



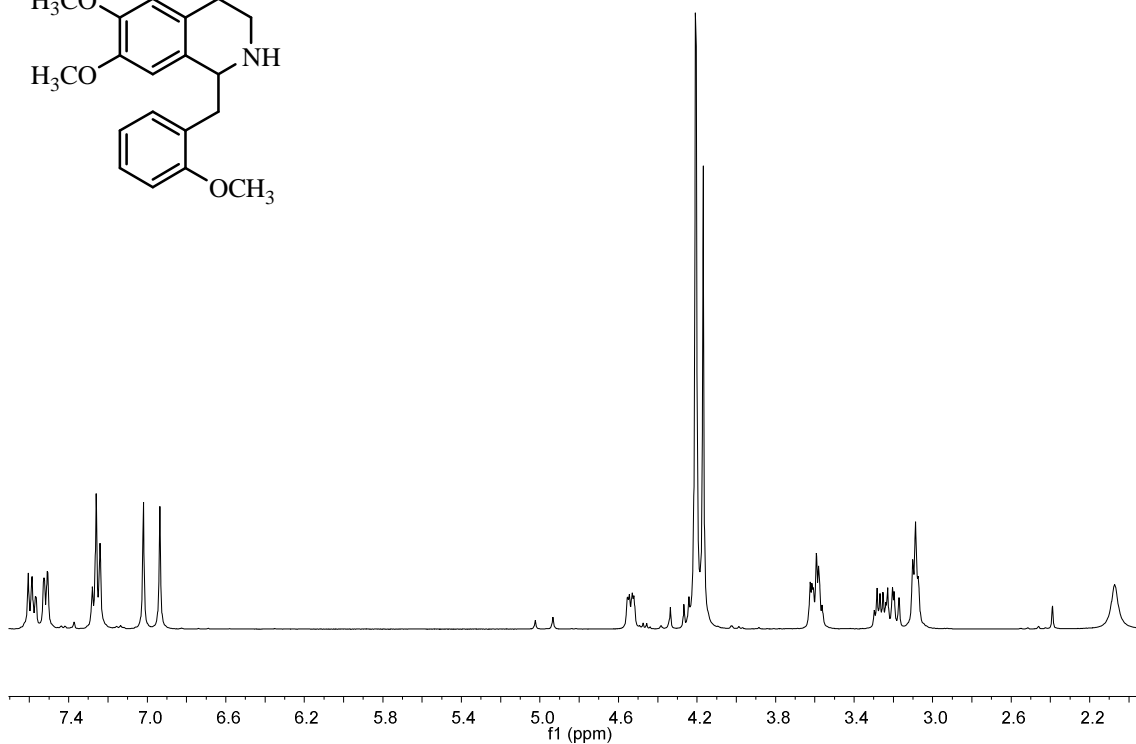
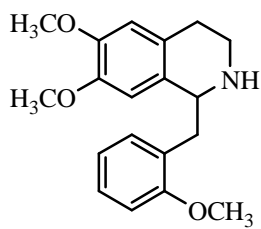
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **112**



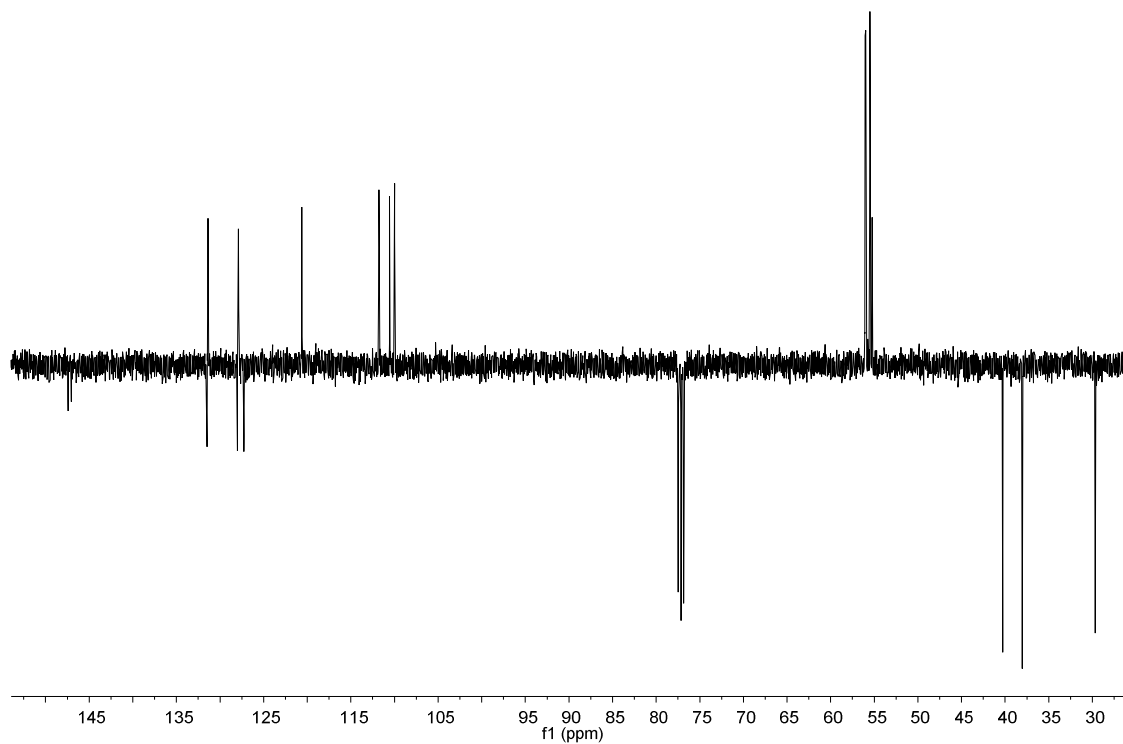
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **112**



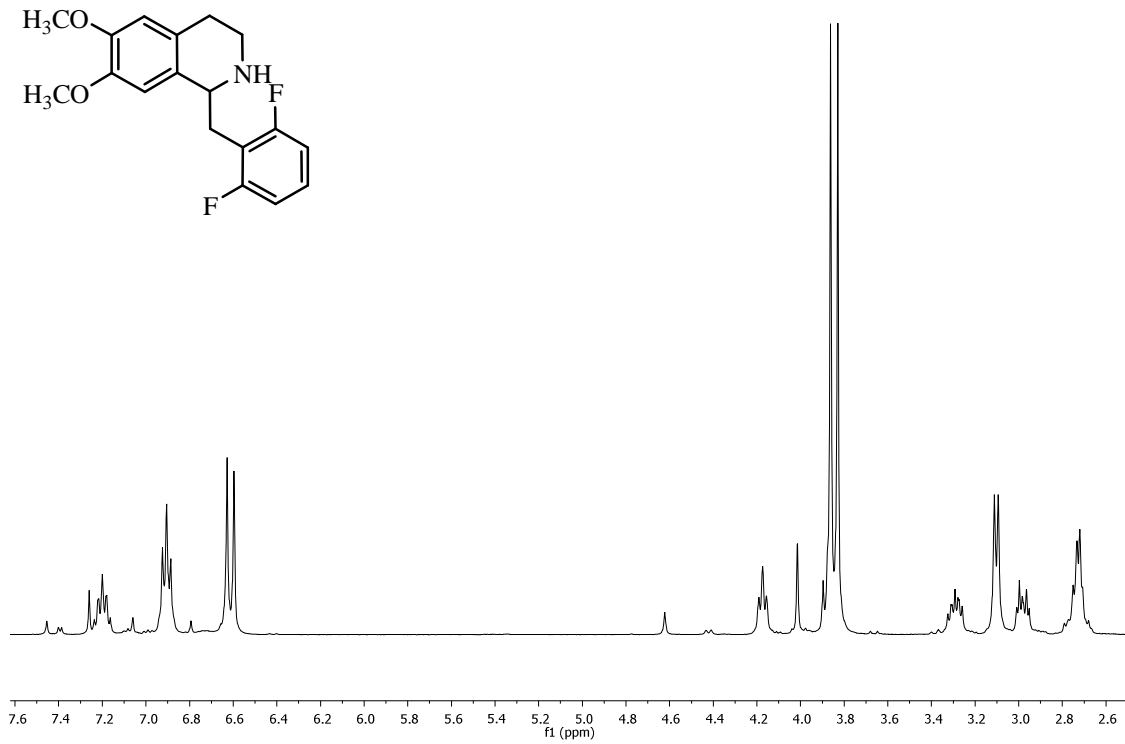
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **131**



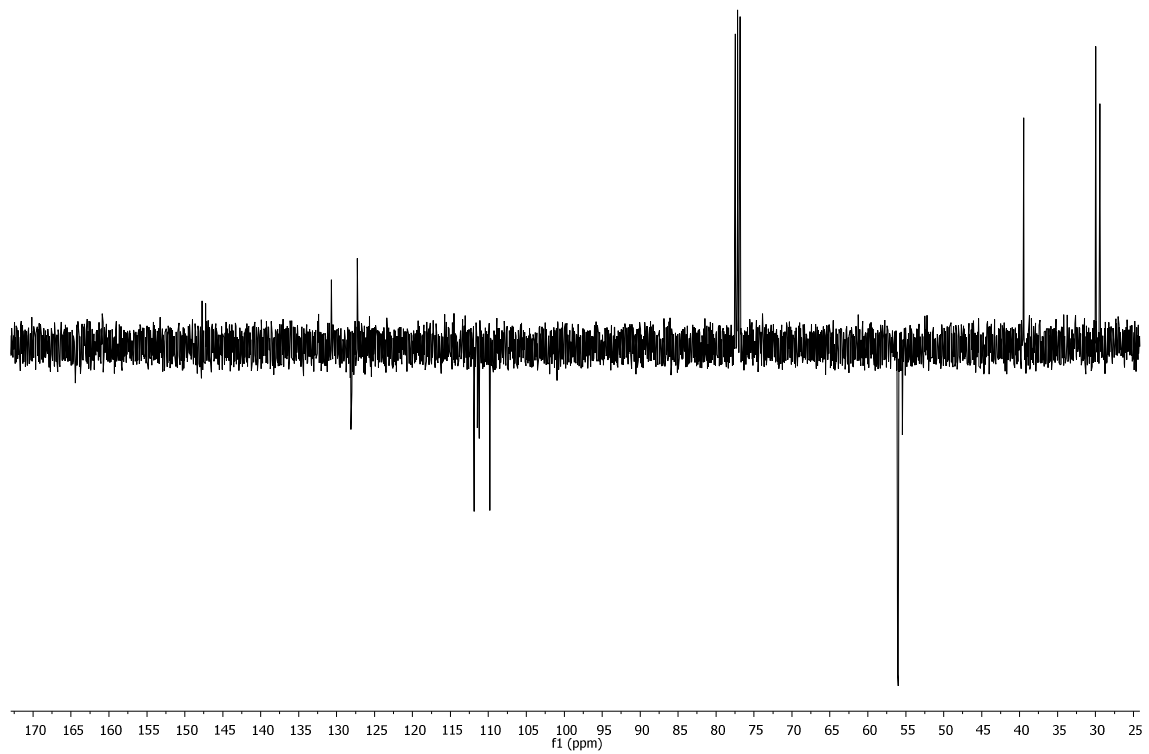
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **131**



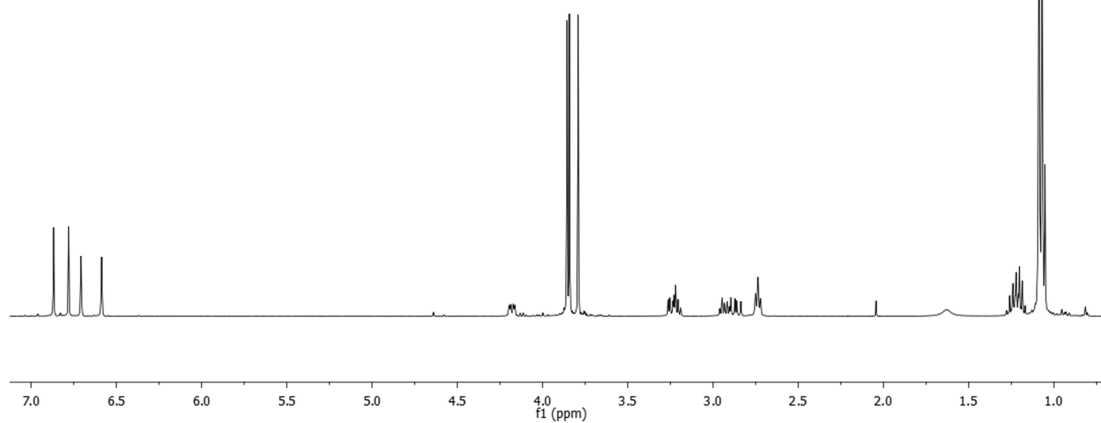
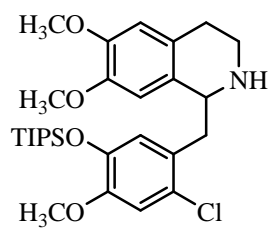
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **132**



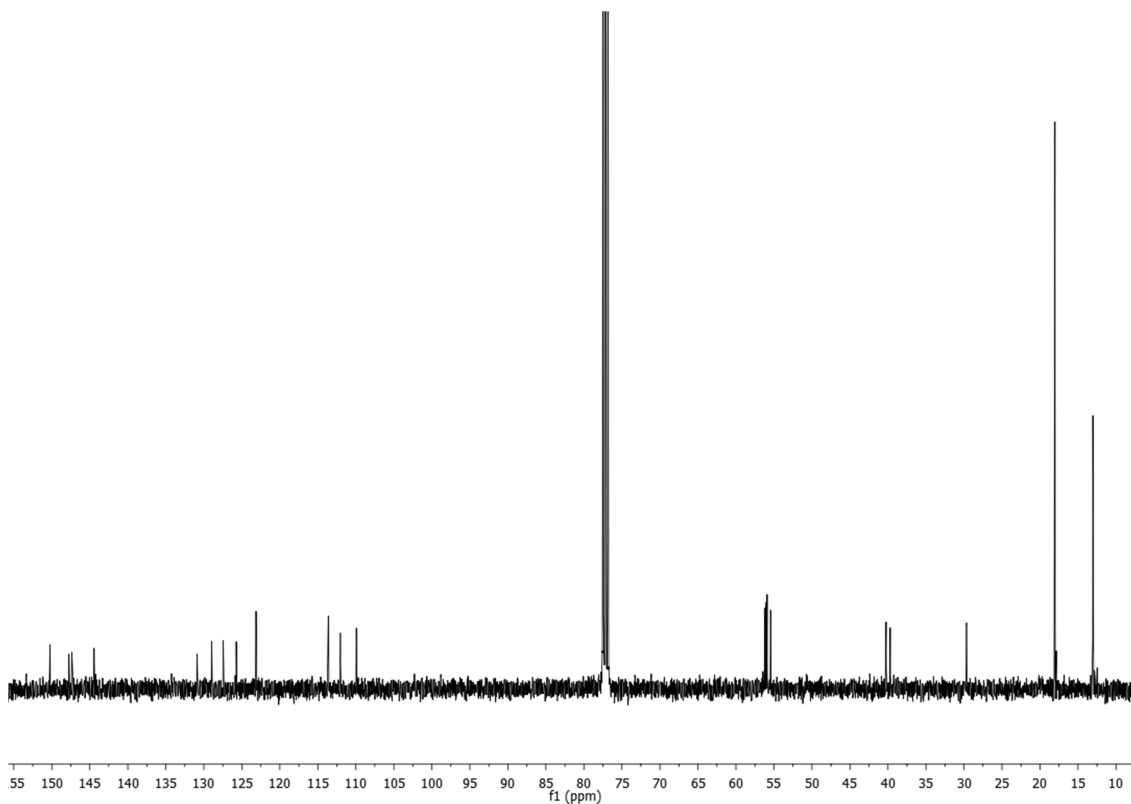
$^{13}\text{C}$  DEPTQ (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **132**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **128**

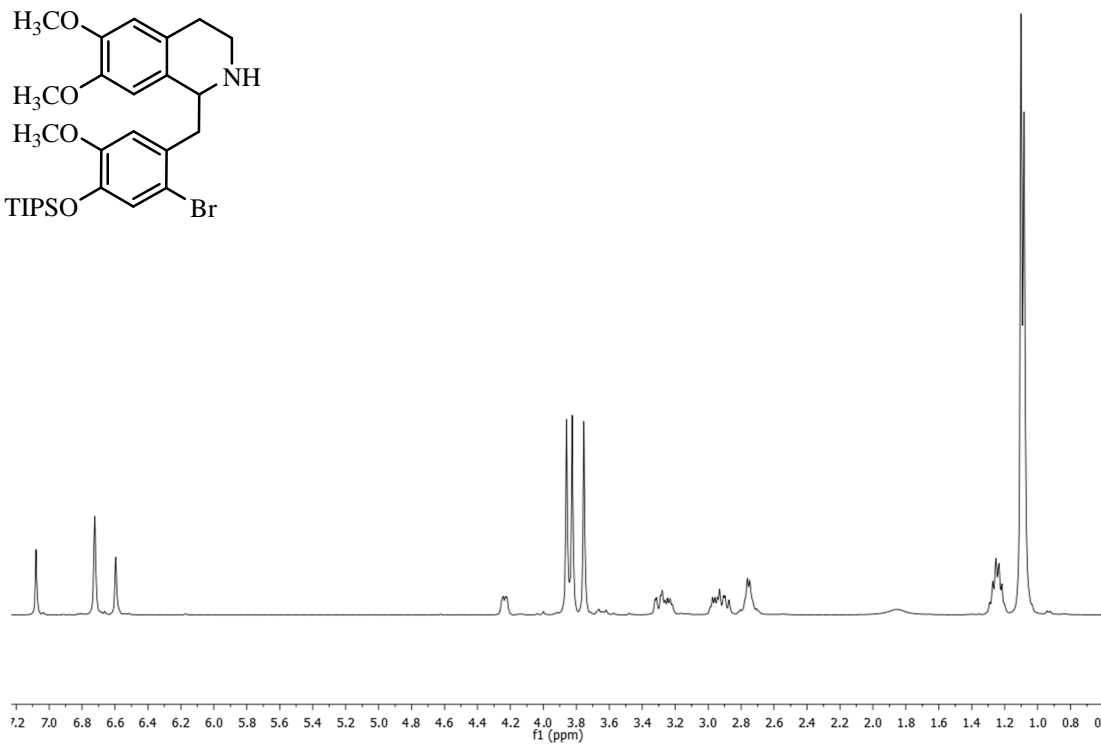
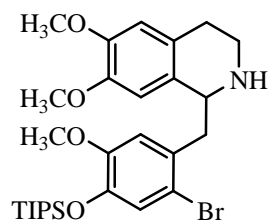


$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **128**

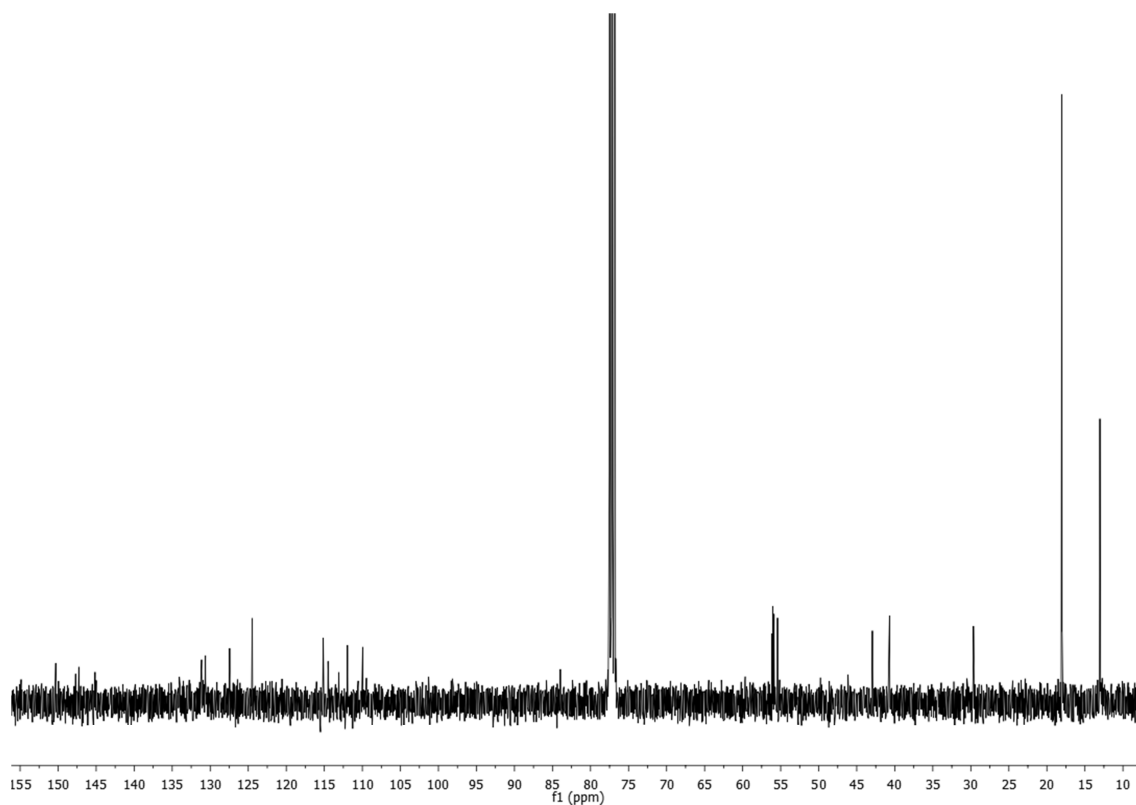




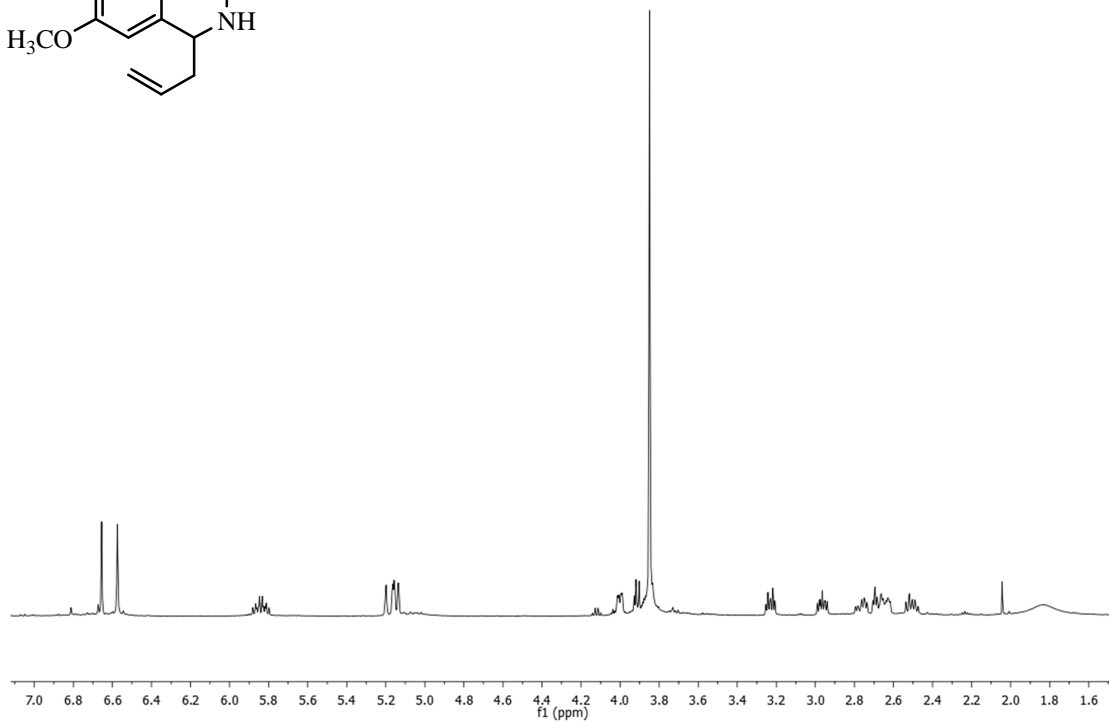
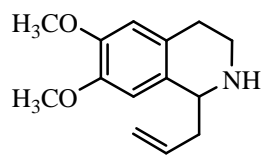
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **133**



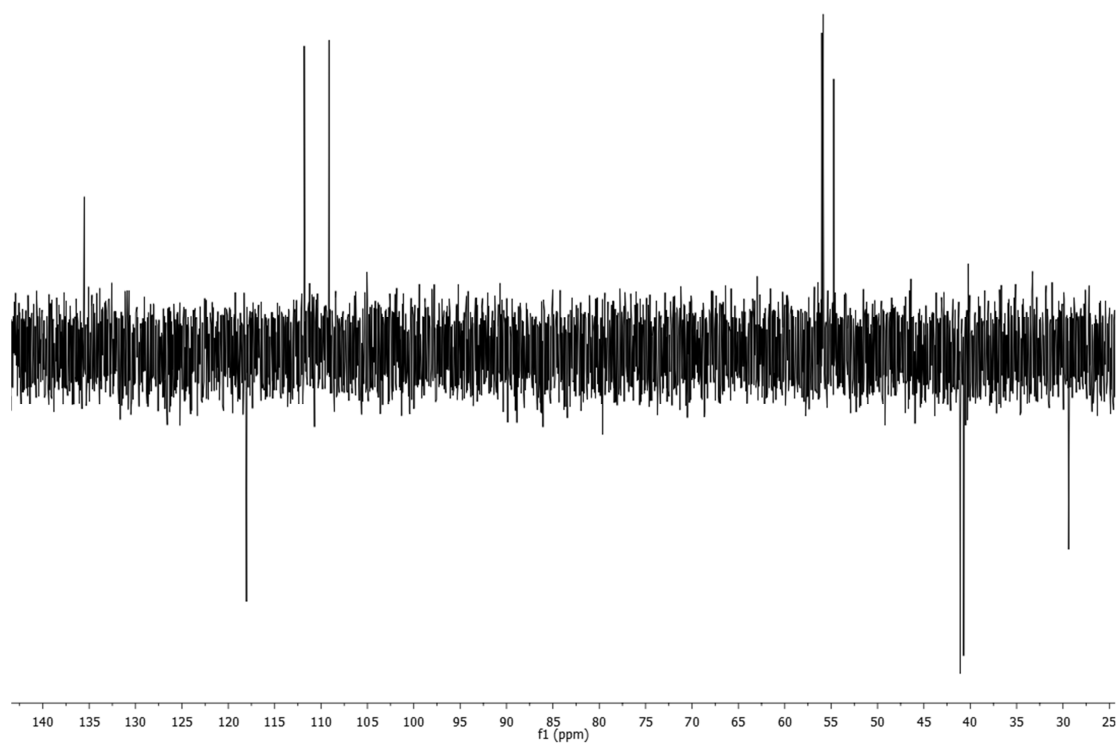
$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **133**



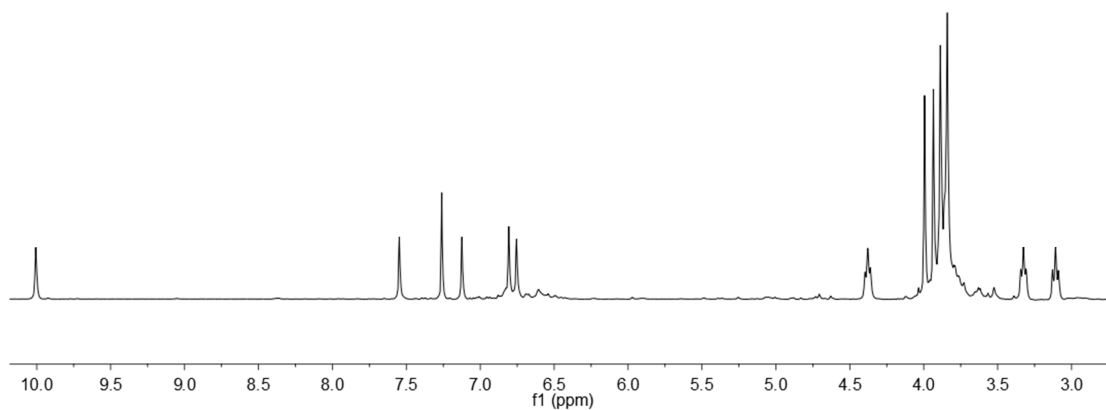
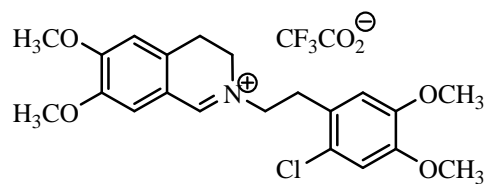
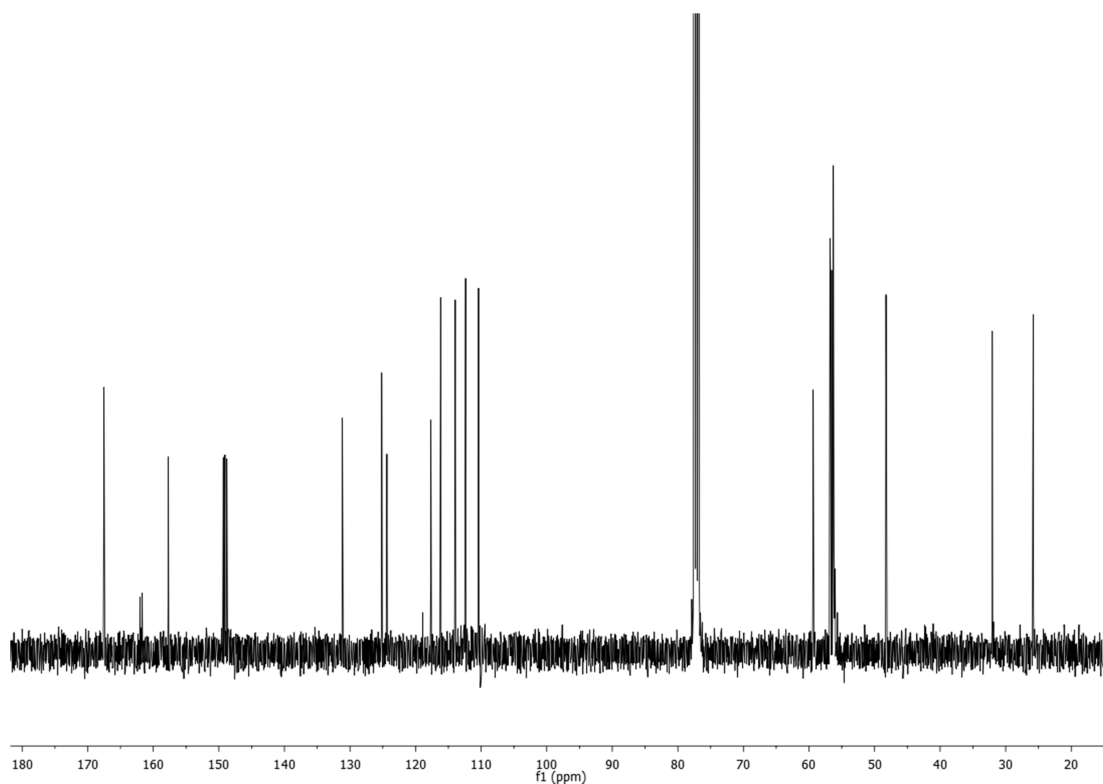
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **134**



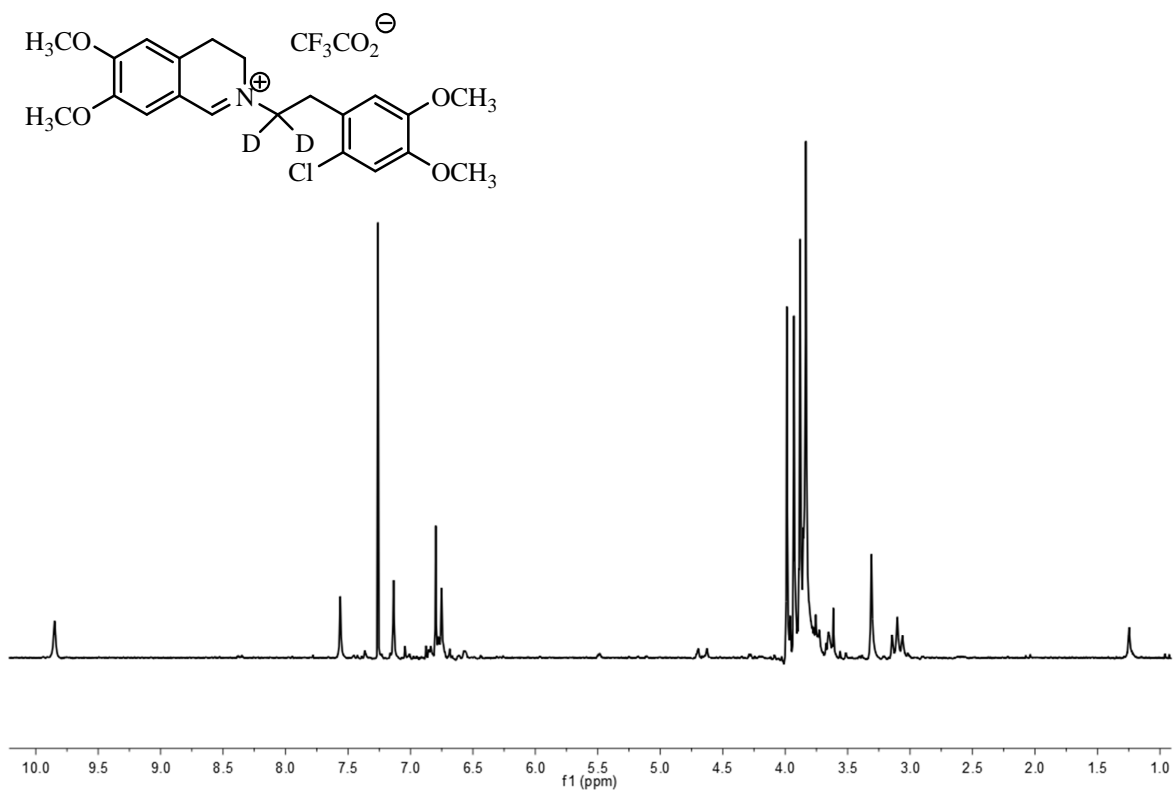
$^{13}\text{C}$  DEPT (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **134**



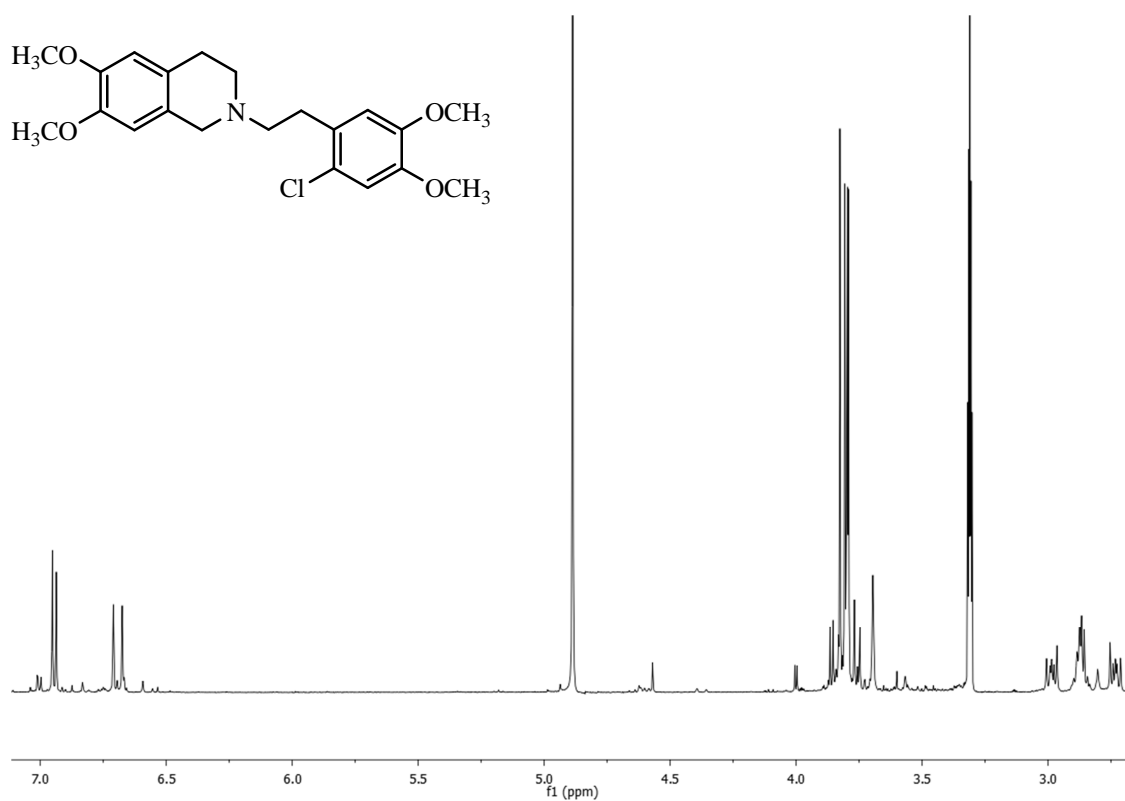
## Spektren zu Kapitel 5.4.2

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **115** $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **115**

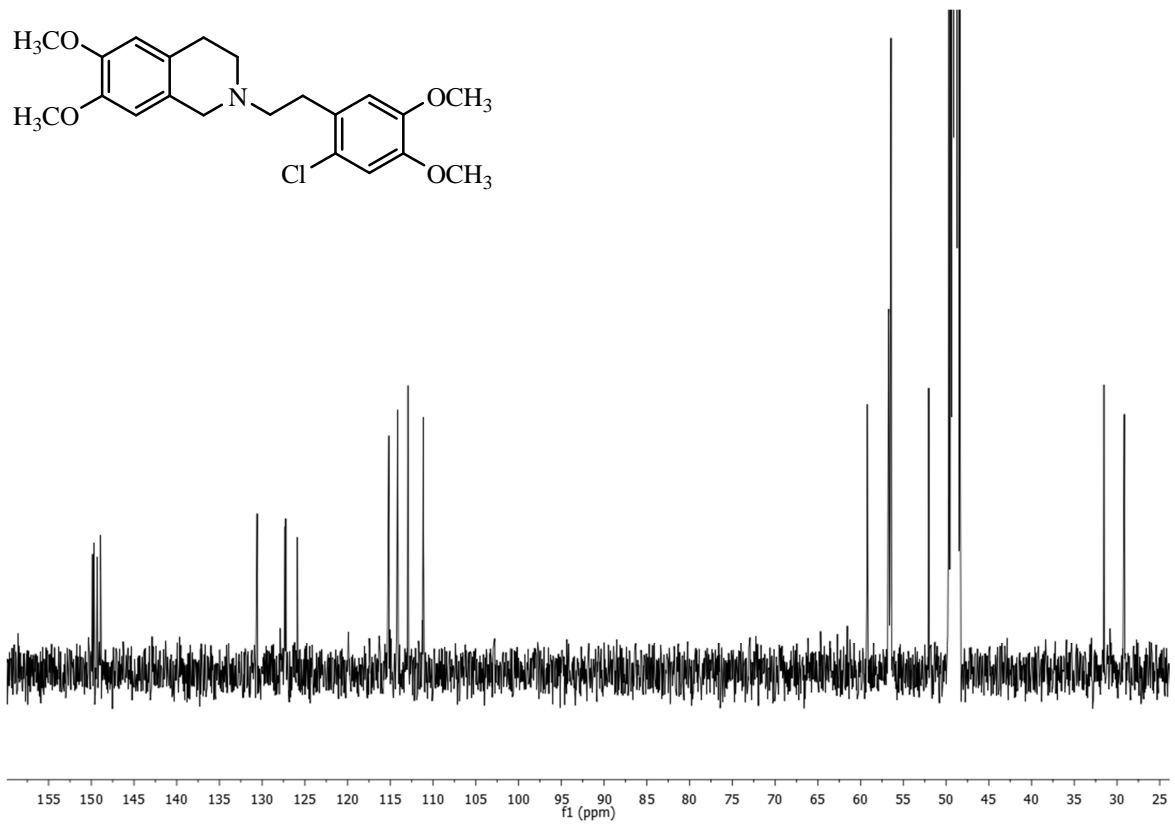
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): **116**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): **174**

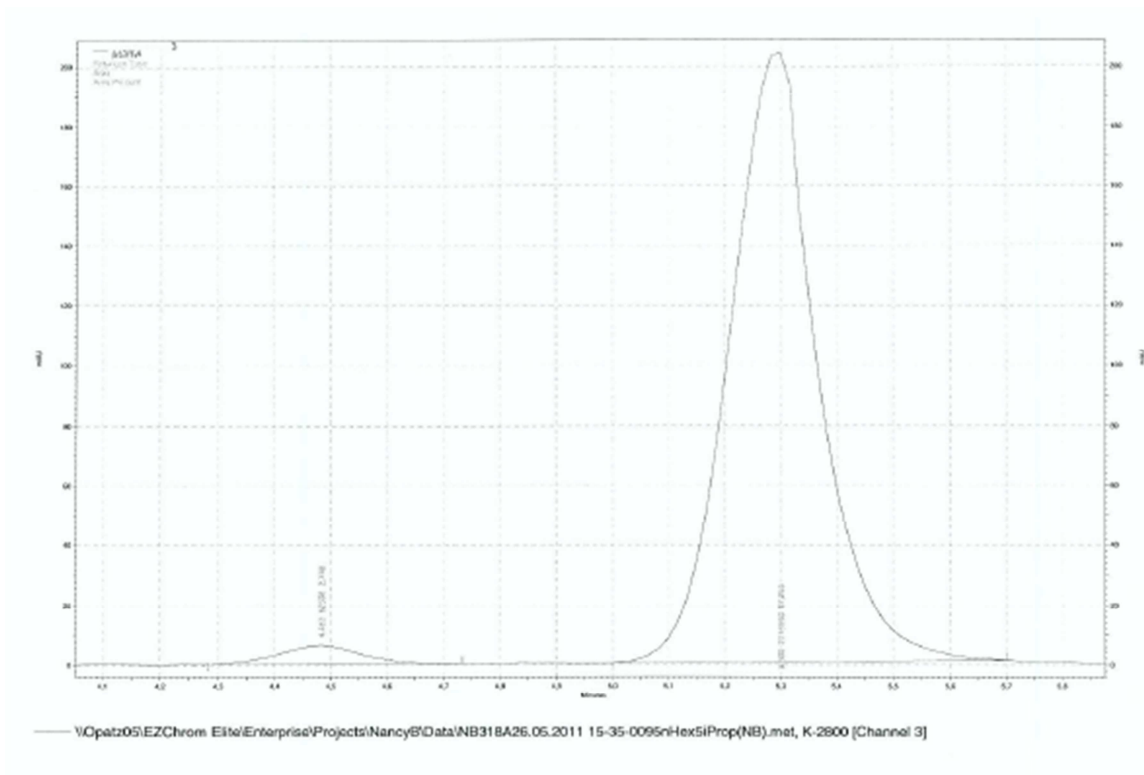
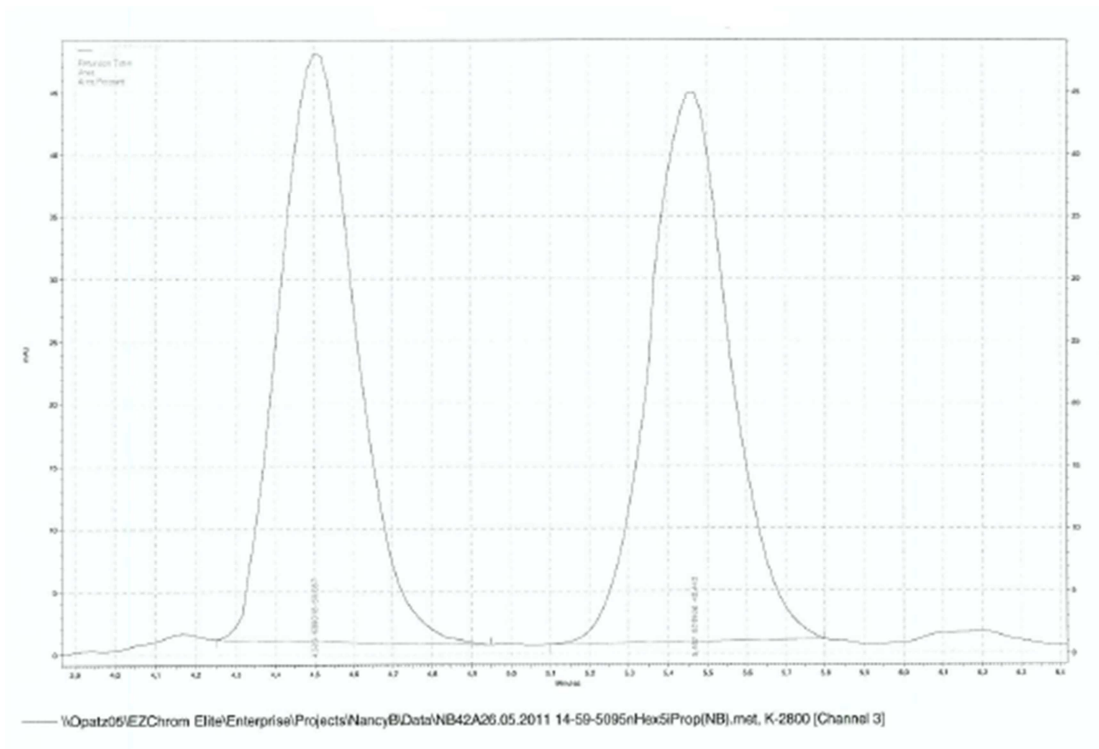


$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): **174**

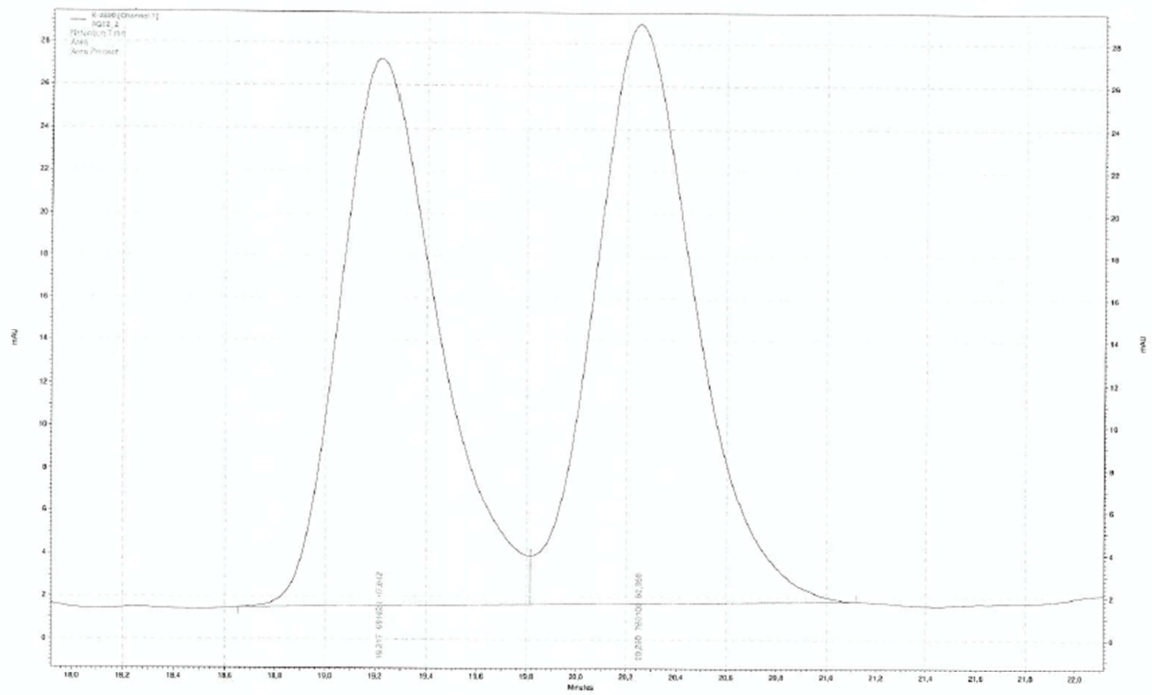


## A.2 HPLC-Spektren

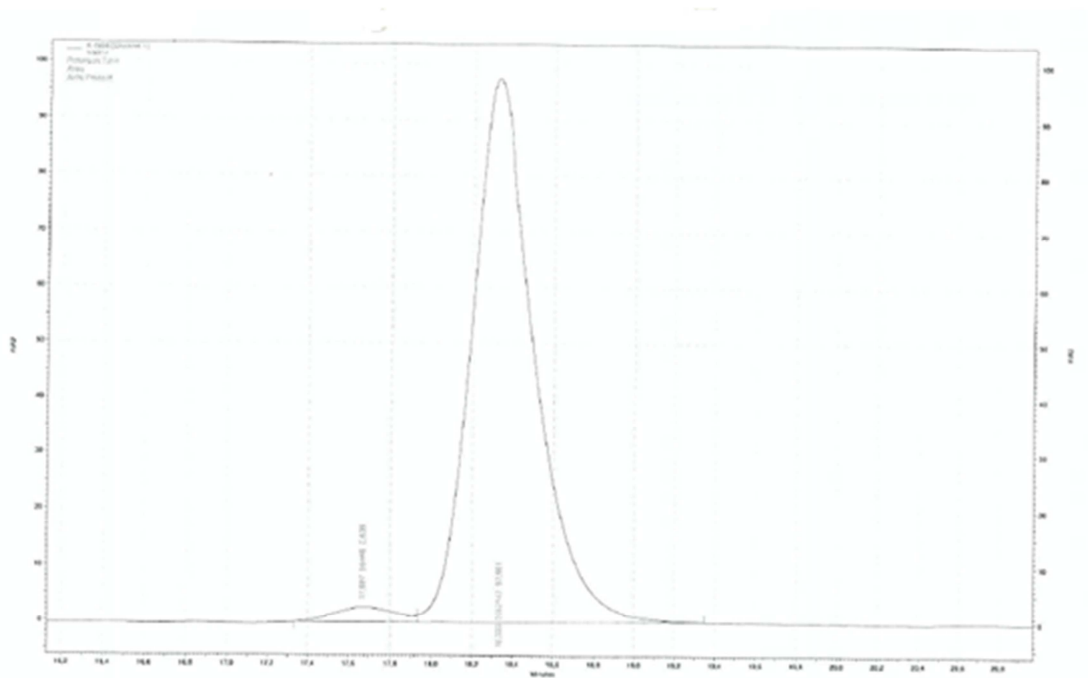
64a



64b

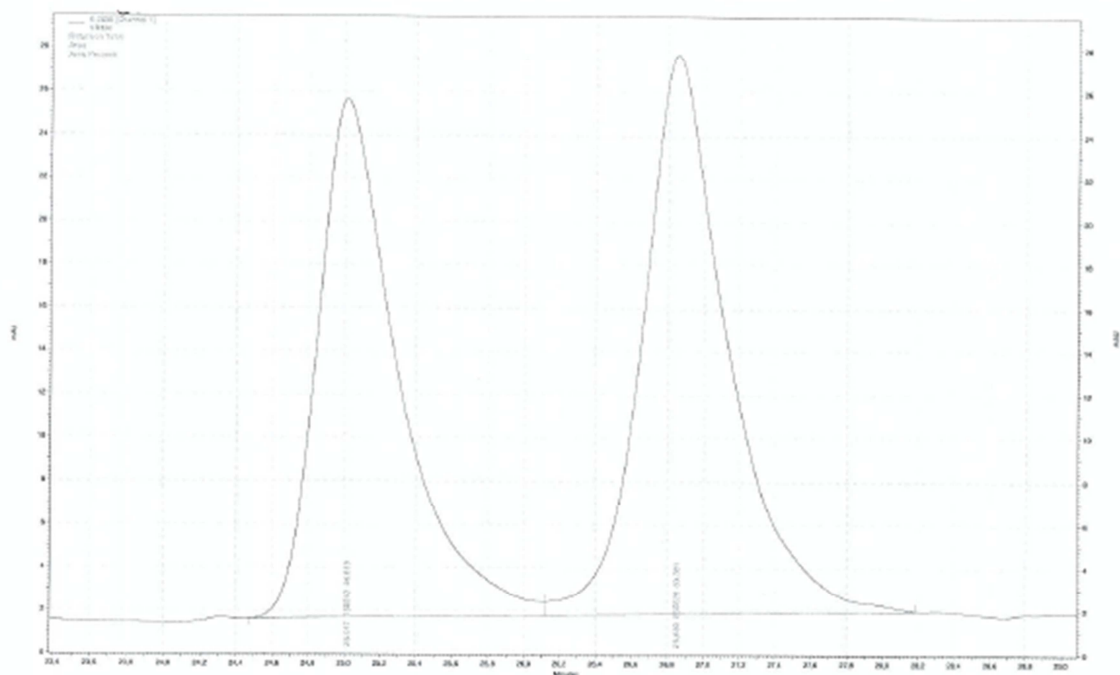


\\Opatz05\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\NancyB\Data\AG12\_227.05.2011 08-00-57100-95(20min)\_nHex-iProp.met, K-2800 [Channel 1]

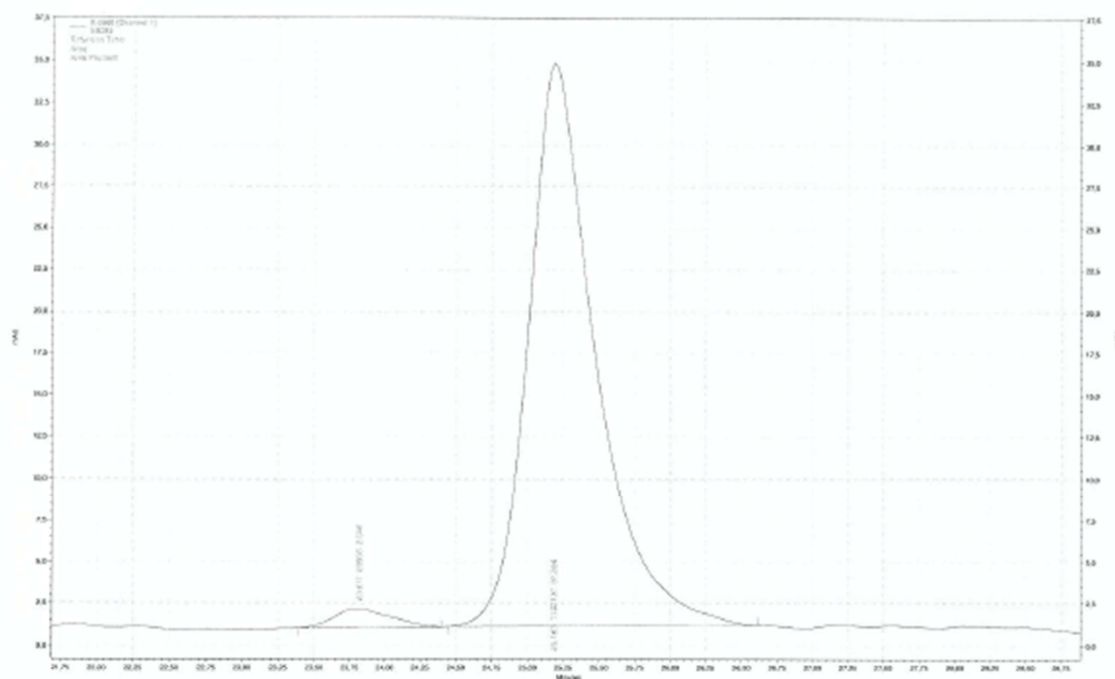


\\Opatz05\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\NancyB\Data\NB31727.05.2011 09-08-42100-95(20min)\_nHex-iProp.met, K-2800 [Channel 1]

64c



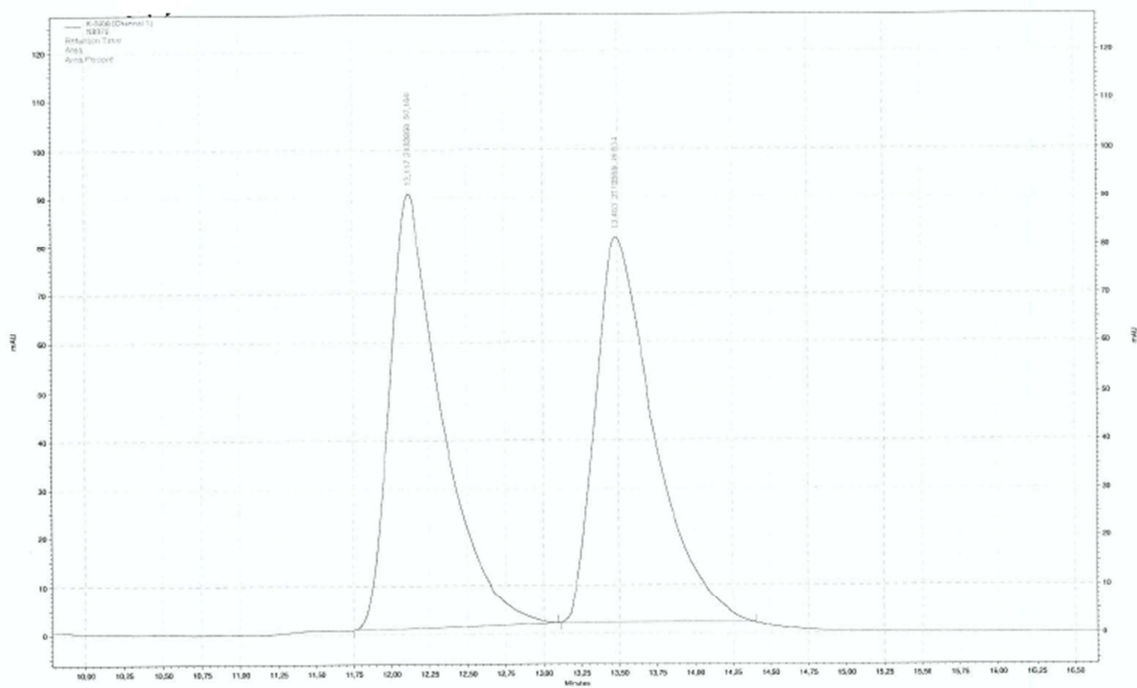
\\Opatz05\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\NancyB\Data\NB33027.05.2011 09-43-13100-95(15min)\_nHex-iProp.met, K-2800 [Channel 1]



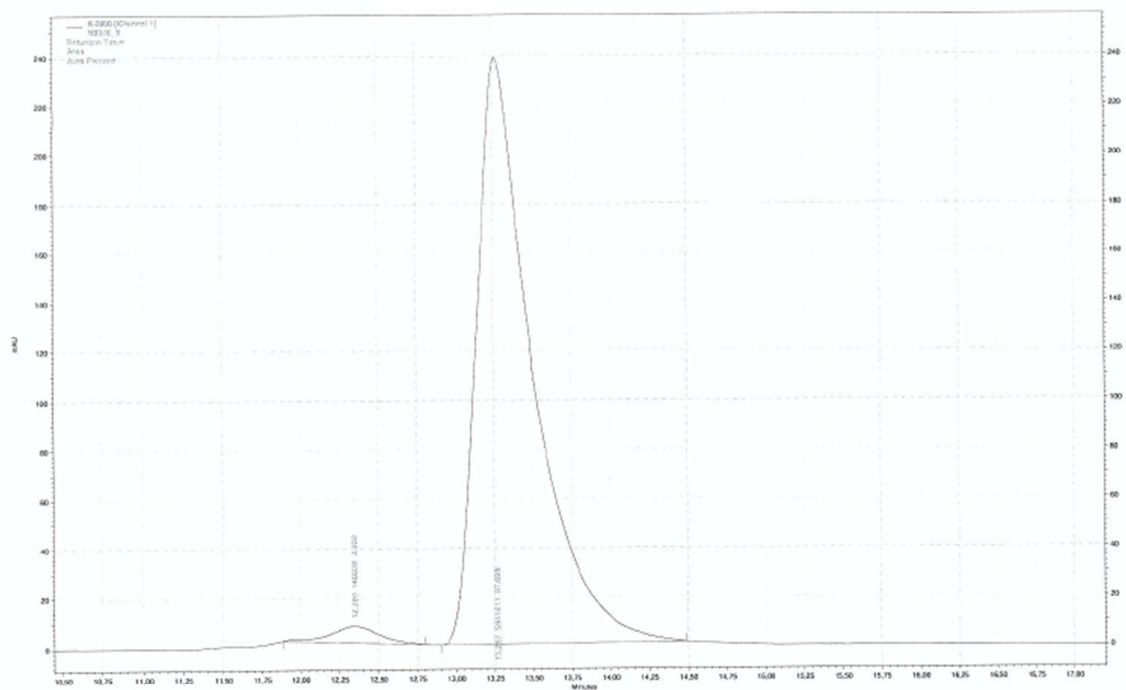
\\Opatz05\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\NancyB\Data\NB28227.05.2011 10-25-19100-95(15min)\_nHex-iProp.met, K-2800 [Channel 1]



97a

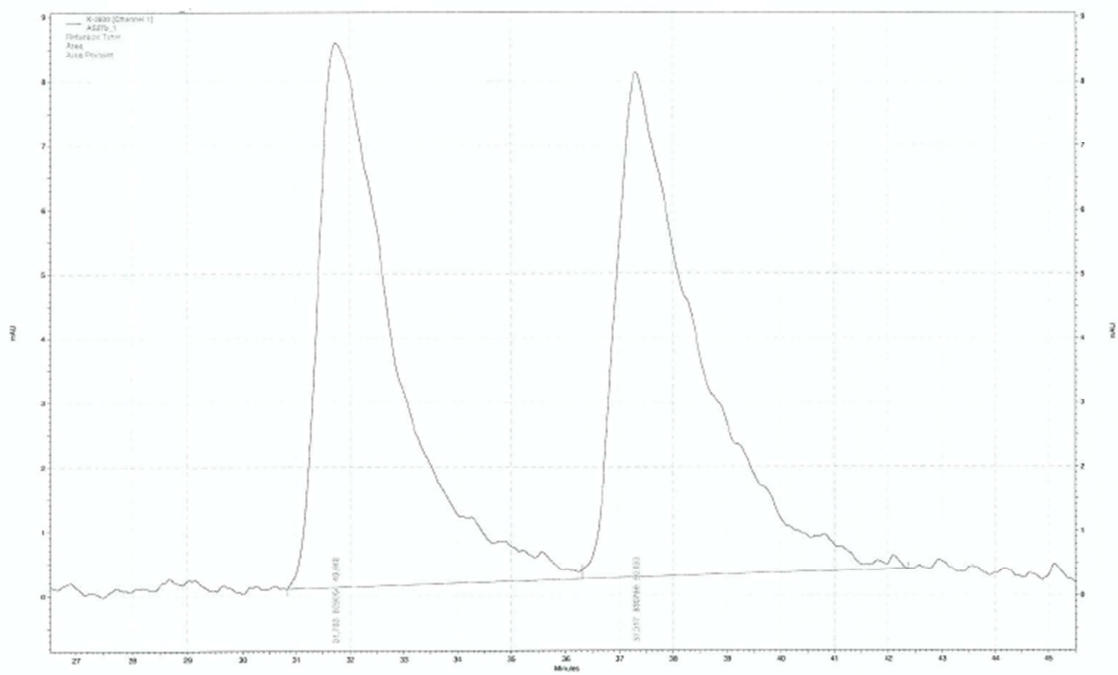


— \\Opatz05\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\NancyB\Data\NB37525.05.2011 17-22-5695nHex5iProp(NB).met, K-2800 [Channel 1]

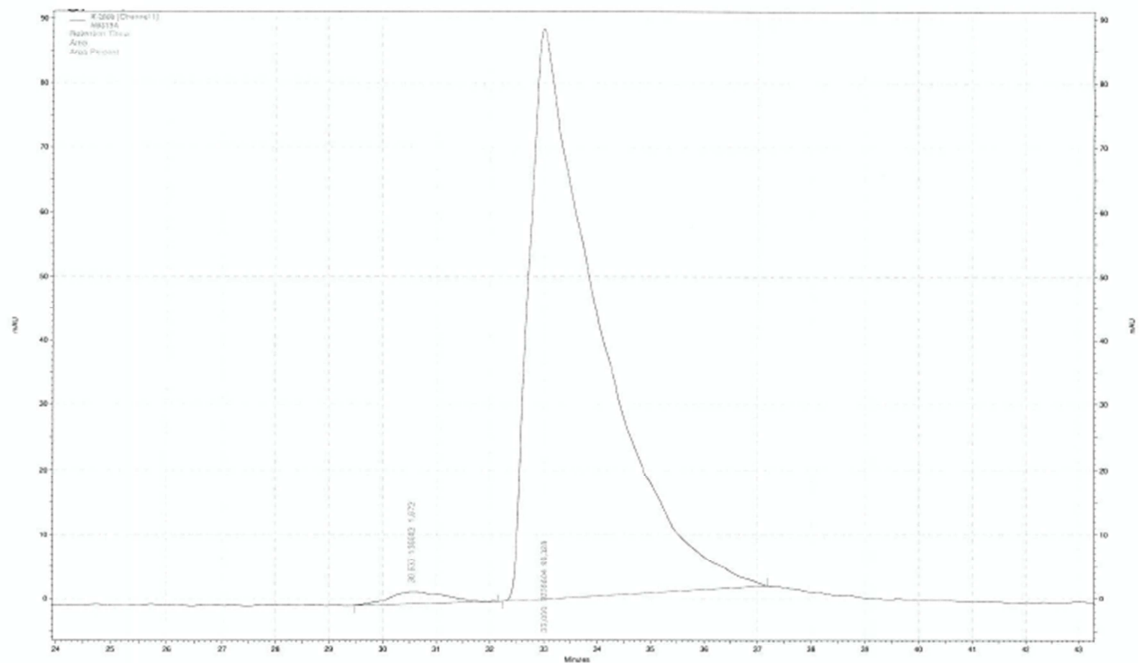


— \\Opatz05\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\NancyB\Data\NB376\_126.05.2011 14-34-3195nHex5iProp(NB).met, K-2800 [Channel 1]

97c

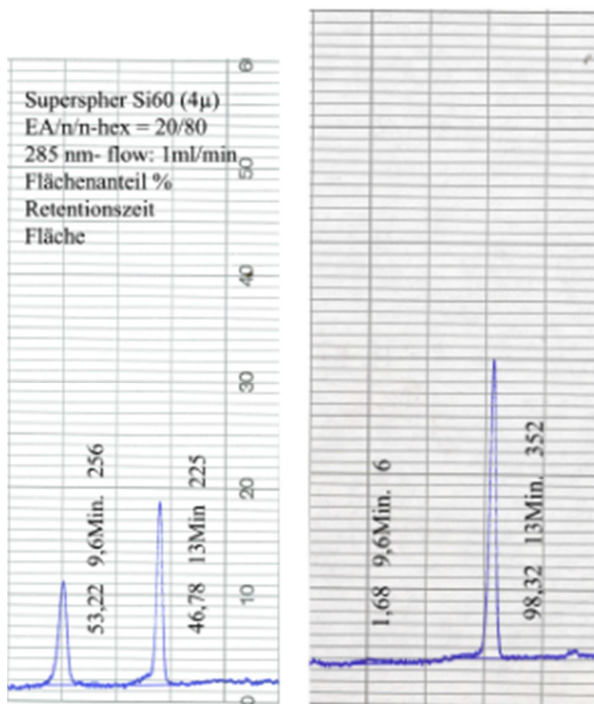


\\Opatz05\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\NancyB\Data\AS07b\_126.05.2011 11-44-4395nHex5iProp(NB).met, K-2800 [Channel 1]



\\Opatz05\EZChrom Elite\Enterprise\Projects\NancyB\Data\WB319A26.05.2011 17-37-5295nHex5iProp(NB).met, K-2800 [Channel 1]

112





## B Persönliches

### Veröffentlichungen

Frank Werner, Nancy Blank, Till Opatz: „Synthesis of (-)-(S)-Norlaudanosine, (+)-(R)-O,O-Dimethylcoclaurine, and (+)-(R)-Salsolidine by Alkylation of an  $\alpha$ -Aminonitrile“, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3911-3915.

Claudine Schlemmer, Dieter Schollmeyer, Nancy Blank, Alexander Stoye and Till Opatz: „N-[(1S,2S)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-4-methylbenzenesulfonamide [(S,S)-TsDPEN]“, *Acta Cryst.* **2010** E66, o3343.

Nancy Blank, Bernd F. Straub, Till Opatz: „3-Benzyl Migration in Iminium Ions – Evidence for a Free Radical Chain Reaction under Diffusion Control“, *J. Org. Chem.* **2011**, im Druck.

Nancy Blank, Till Opatz: „Enantioselective Synthesis of Tetrahydroprotoberberines and Bisbenzylisoquinoline Alkaloids from a Deprotonated  $\alpha$ -Aminonitrile“, *J. Org. Chem.* **2011**, im Druck.









## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Schwarzheide, den 09.09.2011\_

Nancy Blank