



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ

# **Totalsynthese von Vertretern der Lamellarin-Stoffklasse und Versuche zur Synthese ihrer Derivate**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Grades  
>>Doktor der Naturwissenschaften<<  
im Promotionsfachbereich Chemie  
am Department Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

von

**Vanessa Carolin Colligs**  
geboren in Bad Homburg vor der Höhe

Mainz, August 2020





Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2016 bis Juli 2020 im Arbeitskreis von [REDACTED] am Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

D77

Dekan:

[REDACTED]

1. Berichterstatter:

[REDACTED]

2. Berichterstatter:

[REDACTED]

Datum der mündlichen Prüfung: 16.12.2020



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## Inhaltsverzeichnis

|  |        |
|--|--------|
| Danksagung                             | xi     |
| Erklärung                              | xiii   |
| Publikation                            | xv     |
| Abkürzungs- und Definitionsverzeichnis | xvi–xx |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 Einleitung: Stoffklasse der Lamellarine</b>                              | <b>1</b>  |
| 1.1 Entdeckung und Charakteristika  | 2         |
| 1.2 Biologische Aktivität der Lamellarine                                     | 8         |
| 1.2.1 Antitumorale Wirkung der Lamellarine                                    | 8         |
| 1.2.2 Inhibitorische Eigenschaften gegenüber Proteinkinasen                   | 17        |
| 1.2.3 Antivirale Eigenschaften  | 18        |
| 1.2.4 Weitere Eigenschaften   | 21        |
| 1.3 Literaturbekannte Lamellarinsynthesen                                     | 22        |
| 1.3.1 Ringaufbauende Totalsynthesen   | 22        |
| 1.3.2 Pyrrolbasierte Lamellarinsynthesen                                      | 26        |
| 1.4 Lamellarin-Derivate   | 30        |
| 1.4.1 Studien zur Entwicklung von allgemeinen Lamellarin-Derivaten            | 30        |
| 1.4.2 Studien zur Entwicklung von Lamellarin D-Derivaten                      | 32        |
| <b>2 Allgemeine Zielsetzung und Aufbau dieser Arbeit</b>                      | <b>37</b> |
| <b>3 Aufbau von Lamellarinen über eine von Miller-Plöchl-Pyrrol-Synthese</b>  | <b>38</b> |
| 3.1 Allgemeine Motivation und Zielsetzung                                     | 38        |
| 3.2 Synthese von Lamellarin G-trimethylether und Lamellarin A4                | 41        |
| 3.2.1 Retrosynthetische Analyse des Synthesevorhabens                         | 41        |
| 3.2.2 Synthese des Dihydroisochinolins durch von Miller-Plöchl-Pyrrolsynthese | 43        |
| 3.2.3 Versuche zur Anbindung des E-Rings mittels Stille-Kupplung              | 48        |
| 3.2.4 Versuche zur Anbindung des E-Rings mittels Suzuki-Kupplung              | 53        |
| 3.2.5 Spaltung des Isopropylethers und nachfolgende Oxidation des Lactols     | 56        |
| 3.2.6 Überblick Syntheseroute 1 des Lamellarin G-trimethylethers              | 62        |
| 3.2.7 Alternative Syntheseroute 2 über Pinnick-Oxidation                      | 63        |
| 3.2.8 Zusammenfassung und Ausblick Lamellarin G-trimethylether-Synthese       | 67        |
| 3.3 Versuche zur Synthese der Schlüsselintermediate von Lamellarin D          | 71        |

|   |            |
|---|------------|
| 3.3.1 Retrosynthetische Analyse von Lamellarin D .....                              | 71         |
| 3.3.2 Synthese des Enons 151 .....  | 73         |
| 3.3.3 Versuche zur Synthese des $\alpha$ -Aminonitrils 150 .....                    | 75         |
| 3.3.4 Zusammenfassung und Ausblick Synthese von Lamellarin D.....                   | 77         |
| <b>4 Versuche zur Synthese von Azalamellarinen.....</b>                             | <b>79</b>  |
| 4.1 Motivation und Zielsetzung .....  | 79         |
| 4.2 Versuche zur Synthese des Azalamellarin D-trimethylethers .....                 | 82         |
| 4.2.1 Retrosynthetische Analyse des Azalamellarin D-trimethylethers .....           | 82         |
| 4.2.2 Synthese des Amins 191 als Schlüsselintermediat .....                         | 83         |
| 4.2.3 Alkylierung des Amins 191 .....   | 89         |
| 4.2.4 Versuche zur Imidazolin basierten Syntheseroute .....                         | 94         |
| 4.2.5 Zusammenfassung der Versuche zur Azalamellarin D-trimethylether-Synthese..... | 101        |
| 4.3 Versuche zur Synthese von Azalamellarin D.....                                  | 103        |
| 4.3.1 Retrosynthetische Analyse von Azalamellarin D.....                            | 103        |
| 4.3.2 Synthese von Baustein B und C.....  | 105        |
| 4.3.3 Synthese von Baustein A .....   | 107        |
| 4.3.4 Zusammenfassung der Versuche zur Azalamellarin D-Synthese.....                | 115        |
| 4.4 Ausblick .....  | 117        |
| <b>5 Experimenteller Teil.....</b>  | <b>120</b> |
| 5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte .....                                | 120        |
| 5.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien .....   | 120        |
| 5.1.2 Reaktionsführung unter Feuchtigkeitsausschluss und Inertgas .....             | 120        |
| 5.1.3 Chromatographie.....  | 121        |
| 5.1.4 Massenspektroskopie.....  | 122        |
| 5.1.5 NMR-Spektroskopie .....   | 123        |
| 5.1.6 Schmelzbereiche .....   | 124        |
| 5.1.7 IR-Spektroskopie.....   | 124        |
| 5.2 Lamellarin-Synthesen über eine von Miller-Plöchl-Pyrrol-Synthese.....           | 125        |
| 5.2.1 Synthese von Lamellarin G-trimethylether über Synthese-Route 1.....           | 125        |
| 5.2.2 Synthese von Lamellarin G-trimethylether Synthese-Route 2.....                | 144        |
| 5.2.3 Versuche zur Synthese der Schlüsselintermediate von Lamellarin D .....        | 153        |
| 5.3 Azalamellarinsynthesen .....  | 160        |
| 5.3.1 Versuche zur Synthese von Azalamellarin G-trimethylether.....                 | 160        |
| 5.3.2 Versuche zur Synthese von Azalamellarin D .....                               | 172        |

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| <b>6 Literaturverzeichnis.....</b> | <b>190</b> |
| <b>Anhang .....</b>                | <b>208</b> |
| A Kristallstrukturanalysen.....    | 208        |
| B NMR-Spektren .....               | 215        |
| C Lebenslauf .....                 | 352        |





## Danksagung

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ich danke euch!



## **Erklärung**

Frankfurt am Main, 18. August 2020

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und dabei nur die ausdrücklich benannten Quellen sowie Hilfsmittel verwendet habe. Ich versichere, dass wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut eindeutig kenntlich gemacht wurde.

---

Vanessa C. Colligs



## Publikation

Teile der Ergebnisse dieser Forschungsarbeit wurden bereits veröffentlicht:

„*Synthesis of Lamellarin G Trimethyl Ether via von Miller-Plöchl-Type Cyclocondensation*“

V. C. Colligs, C. Dialer, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4064-4070.

## Abkürzungsverzeichnis

|                |   |
|----------------|---|
| $\Delta$       | Differenz   |
| $\Sigma$       | Summe   |
| $\delta$       | chemische Verschiebung                                      |
| $\delta^{+/-}$ | positive oder negative Partialladung                        |
| Å              | Ångström  |
| A549           | Adenokarzinom549 (Lunge)                                    |
| Ac             | Acetyl  |
| ADD            | 1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin                            |
| AFI            | Apoptose induzierender Faktor                               |
| AIBN           | Azobis(isobutyronitril)                                     |
| AIDS           | <i>acquired immune deficiency syndrome</i>                  |
| Apaf-1         | <i>apoptotic protease activating factor 1</i>               |
| APP            | <i>amyloid-precursor-protein</i>                            |
| Äq.            | Äquivalente   |
| ATR            | <i>attenuated total reflection</i>                          |
| BACE           | <i>beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme</i>  |
| BAX            | <i>Bcl-2-associated X protein</i> (regulatorisches Protein) |
| Bcl-2          | <i>B-cell lymphoma 2</i> (regulatorisches Protein)          |
| BCRP           | <i>breast cancer resistance protein</i>                     |
| BJ             | - (humaner Hautfibroblast)                                  |
| Bn             | Benzyl  |
| Boc            | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl                               |
| CAN            | Cer(IV)-ammoniumnitrat                                      |
| CDK            | <i>cyclin-dependent kinase</i>                              |
| cDNA           | <i>cyclic deoxyribonucleic acid</i>                         |
| CEM            | - (humane Leukämiezellen)                                   |
| CEM/C2         | - (humane Leukämiezellen, resistent)                        |
| cIAP2          | <i>cellular inhibitor of apoptosis 2</i>                    |
| CK             | Casein-Kinase   |
| COLO-205       | - (humane Adenokarzinomzellen)                              |
| COSY           | <i>correlated spectroscopy</i>                              |
| d              | Tage  |
| d              | Dublett   |
| dba            | Dibenzylidenaceton  |
| DBU            | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en                           |
| DC             | Dünnschichtchromatographie                                  |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>DCC</b>              | <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid                              |
| <b>DCM</b>              | Dichlormethan   |
| <b>dd</b>               | Dublett von Dublett   |
| <b>DDQ</b>              | 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon                           |
| <b>DEPT</b>             | <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>        |
| <b>DIPEA</b>            | Diisopropylethylamin  |
| <b>DMAc</b>             | <i>N,N</i> -Dimethylacetamid                                      |
| <b>DMAP</b>             | 4-(Dimethylamino)-pyridin   |
| <b>DME</b>              | Dimethylether   |
| <b>DMF</b>              | Dimethylformamid  |
| <b>DMP</b>              | Dess-Martin-Periodan  |
| <b>DMSO</b>             | Dimethylsulfoxid  |
| <b>DNA</b>              | <i>deoxyribonucleic acid</i>                                      |
| <b>DOPA</b>             | L-3,4-Dihydroxyphenylalanin                                       |
| <b>dppf</b>             | 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen                               |
| <b>dt</b>               | Dublett von Triplett  |
| <b>DTBP</b>             | 2,6-Di-tert-butypyridin   |
| <b>DYRK1A</b>           | <i>dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase</i> |
| <b>EDC</b>              | 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid                      |
| <b>ELD</b>              | <i>electric linear dichroism</i>                                  |
| <b>Env</b>              | <i>envelope</i> (meint: Virushülle)                               |
| <b>EPR</b>              | <i>enhanced permeability and retention</i>                        |
| <b>ESI</b>              | Elektrosprayionisation  |
| <b>Et</b>               | Ethyl   |
| <b>et al.</b>           | <i>et alii / et aliae / at alia</i> (meint: unter anderen)        |
| <b>FG</b>               | Fluchtgruppe  |
| <b>Flt-3</b>            | <i>fms like tyrosine kinase 3</i>                                 |
| <b>GI<sub>50</sub></b>  | <i>average growth inhibition of 50%</i>                           |
| <b>gp</b>               | Glykoprotein  |
| <b>GSK</b>              | Glykogen-Synthase-Kinase  |
| <b>h</b>                | Stunden   |
| <b>H<sub>ar</sub></b>   | aromatisches Proton   |
| <b>H<sub>alip</sub></b> | aliphatisches Proton  |
| <b>H69AR</b>            | - (humane Lungenkrebszellen mit MDR)                              |
| <b>HeLa</b>             | Henrietta Lacks (humane Zervixkarzinomzellen)                     |
| <b>Hep G2</b>           | <i>hepatoblastoma cell line</i> (humane Leberkrebszellen)         |
| <b>HIV</b>              | <i>human-immunodeficiency-virus</i>                               |
| <b>HL-60</b>            | <i>human leukemia cell line 60</i> (humane Leukämiezellen)        |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>HMBC</b>             | <i>heteronuclear multiple bond correlation</i>  |
| <b>HPLC</b>             | <i>high performance liquid chromatography</i>   |
| <b>HRMS</b>             | <i>high-resolution mass spectrometry</i>  |
| <b>HSQC</b>             | <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>   |
| <b>HuCCA-1</b>          | <i>human cholangiocarcinoma</i> (humane Gallenwegkrebszellen)                         |
| <b>I</b>                | Integral  |
| <b>IC<sub>50</sub></b>  | <i>half maximal inhibitory concentration</i>  |
| <b>IL</b>               | Interleukin   |
| <b><i>in vivo</i></b>   | im Lebendigen   |
| <b><i>in vitro</i></b>  | im Glas   |
| <b><i>in silico</i></b> | in Silicium (im Computermodell)   |
| <b><i>in situ</i></b>   | am Ort  |
| <b>iPr</b>              | Isopropyl   |
| <b>IPr * HCl</b>        | 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden-hydrochlorid |
| <b>IR</b>               | Infrarotspektroskopie   |
| <b>J</b>                | Kopplungskonstante  |
| <b>KHMDS</b>            | Kaliumhexamethyldisilazid, Kaliumbis(trimethylsilyl)amid                              |
| <b>LC</b>               | <i>liquid chromatography</i>  |
| <b>Lck</b>              | <i>lymphocyte-specific protein tyrosine kinase</i>                                    |
| <b>LDA</b>              | Lithiumdiisopropylamid  |
| <b>LM</b>               | Lösungsmittel   |
| <b>Lyn</b>              | <i>Lck/Yes novel tyrosine kinase</i>  |
| <b>M</b>                | molare Masse  |
| <b>m</b>                | Masse   |
| <b>m</b>                | Multiplett  |
| <b>Mcl-1</b>            | <i>induced myeloid leukemia cell differentiation protein</i>                          |
| <b><i>m</i>-CPBA</b>    | <i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure   |
| <b>MCV</b>              | <i>molluscum contagiosum virus</i>  |
| <b>MDA-MB-231</b>       | <i>M. D. Anderson model breast cancer</i> (humane Brustkrebszellen)                   |
| <b>MDCK</b>             | <i>Madin-Darby canine kidney</i> (Nierenzellen aus dem Hund)                          |
| <b>MDR</b>              | <i>multiple drug resistance</i>   |
| <b>Me</b>               | Methyl  |
| <b>min</b>              | Minutes   |
| <b>MOLT-3</b>           | - (humane Leukämiezellen)   |
| <b>MPTP</b>             | <i>mitochondrial permeability transition pore</i>                                     |
| <b>MRC-5</b>            | - (humane Lungenfibroblastzellen)   |
| <b>MS</b>               | Massenspektrometrie   |
| <b>MS4A</b>             | Molekularsieb 4 Angström  |



|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>mTOP</b>                    | mitochondriale Topoisomerase   |
| <b>MTT</b>                     | 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid                                 |
| <b>m/z</b>                     | Masse/Ladungs-Verhältnis   |
| <b>n</b>                       | Stoffmenge   |
| <b>NADPH</b>                   | Nicotin-amid-adenin-dinukleotid-phosphat   |
| <b>NBS</b>                     | N-Bromsuccinimid   |
| <b>NF-<math>\kappa</math>B</b> | <i>nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>                    |
| <b>NMP</b>                     | N-Methyl-2-pyrrolidon  |
| <b>NMR</b>                     | <i>nuclear magnetic resonance</i>  |
| <b>NOESY</b>                   | <i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>   |
| <b>NOX</b>                     | NADPH Oxidase  |
| <b>NP</b>                      | Nebenprodukt   |
| <b>Nuc</b>                     | Nucleophil   |
| <b>p53</b>                     | - (Transkriptionsfaktor)   |
| <b>p21</b>                     | - (CDK-Inhibitor)  |
| <b>p27</b>                     | - (CDK-Inhibitor)  |
| <b>P388</b>                    | - (Leukämiezellen aus der Maus)  |
| <b>P388CPT5</b>                | - (Leukämiezellen aus der Maus, Camptohtecin-resistent)                                    |
| <b>PCC</b>                     | Pyridiniumchlorochromat  |
| <b>PDGFR</b>                   | <i>platelet-derived growth factor receptors</i>  |
| <b>PEG</b>                     | Polyethylenglykol  |
| <b>PEPPSI * IP<sub>r</sub></b> | [1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)palladium(II)-dichlorid |
| <b>PFP</b>                     | Pentafluoropheny   |
| <b>Ph</b>                      | Phenyl   |
| <b>PIC</b>                     | <i>protein integration complexe</i>  |
| <b>PIDA</b>                    | Phenyliodid(III)-diacetat  |
| <b>PIFA</b>                    | Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol   |
| <b>PIM</b>                     | <i>proto-oncogene serine/threonine-protein kinase</i>                                      |
| <b>ppm</b>                     | <i>parts per million</i>   |
| <b>q</b>                       | Quartett   |
| <b>quant.</b>                  | quantitativ  |
| <b>R</b>                       | Rest   |
| <b>R<sub>f</sub></b>           | <i>ratio of front</i>  |
| <b>rfx</b>                     | Rückfluss  |
| <b>RMA</b>                     | <i>resistance modifier agent</i>   |
| <b>RNA</b>                     | <i>ribonucleic acid</i>  |
| <b>ROS</b>                     | <i>reactive oxygen species</i>   |
| <b>rt</b>                      | Raumtemperatur   |

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>S102</b>          | - (humane Leberkrebszellen)  |
| <b>s</b>             | Singulett  |
| <b>s<sub>b</sub></b> | breites Singulett  |
| <b>sept</b>          | Septett  |
| <b>SG</b>            | Schutzgruppe   |
| <b>Smb</b>           | Schmelzbereich   |
| <b>T47D</b>          | - (humane Brustkrebszellen)  |
| <b>T</b>             | Temperatur   |
| <b>t</b>             | Triplett   |
| <b><i>t</i>-Bu</b>   | <i>tert</i> -Butyl   |
| <b>TBAF</b>          | Tetrabutylammoniumfluorid  |
| <b>TBAI</b>          | Tetrabutylammoniumiodid  |
| <b>TFA</b>           | Trifluoressigsäure   |
| <b>TGF-β</b>         | <i>transforming growth factor</i>  |
| <b>THF</b>           | Tetrahydrofuran  |
| <b>TIPSCI</b>        | Triisopropylsilylchlorid   |
| <b>TMSOTf</b>        | Trimethylsilyltrifluormethansulfonat   |
| <b>TOP I</b>         | Topoisomerase I  |
| <b>UV</b>            | Ultraviolett   |
| <b>VEGFR</b>         | <i>vascular endothelial growth factor</i>  |
| <b>Vero</b>          | <i>verda/reno</i> (Nierenzellen aus der grünen Meerkatze)  |
| <b>WST</b>           | <i>water soluble tetrazolium</i>   |
| <b>X</b>             | Halogensubstituent   |
| <b>XC</b>            | - (Tumorzellen aus der Ratte)  |
| <b>XTT</b>           | 2,3-Bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-((phenylamino)carbonyl)-<br>2 <i>H</i> -tetrazoliumhydroxid |
| <b>Z</b>             | Reaktionszeit  |





## 1 Einleitung: Stoffklasse der Lamellarine

Ungefähr 70% unserer Erde sind mit Wasser bedeckt. Während Kontinente und Inseln inzwischen nahezu vollständig erforscht sind, verbleiben die Tiefen der Weltmeere als letztes nicht erschlossenes Terrain. Schätzungen gehen davon aus, dass sich in diesen unbekanntem Lebensräumen eine Vielfalt von bis zu zwei Millionen Spezies tummeln. Weiterhin geht man davon aus, dass der Großteil aller Spezies auf weniger als 1% der Erdoberfläche leben. Insbesondere in fruchtbaren Lebensräumen in Wassernähe und Unterwasser-Biotopen, welche um hypothermale Tiefseequellen herum arrangiert sind. Durch die enorme Anzahl an verschiedenen Spezies in diesen räumlich begrenzten Biotopen sind die dort lebenden Arten einem extremen evolutionären Druck ausgesetzt; es herrscht ein ständiger Kampf um Nahrung, Lebensraum und das schiere Fortbestehen der Art an sich.<sup>[1]</sup> In der Konsequenz haben viele der dort lebenden Algen, Korallen, Schwämme und Weichtiere chemische Abwehrmechanismen entwickelt, die sie gegen marine Raubtiere und Überwucherungen von anderen Spezies schützen, sowie ihnen selbst dabei helfen Beute zu machen.<sup>[2]</sup> Diese sogenannten sekundären Metaboliten umfassen eine Reihe von Stoffklassen der organischen Chemie, wie zum Beispiel Terpenoide, Alkaloide, Polyketide, Peptide, Steroid-Glykoside und Shikimisäure-Derivate mit einer Reihe interessanter bioaktiver Eigenschaften.<sup>[3]</sup> Der technische Fortschritt der letzten Jahrzehnte, wie das *high-throughput screening* (HTS), haben es Wissenschaftlern ermöglicht, in einem Bruchteil des früheren Zeitaufwands tausende von Substanzen in Bezug auf ihr Potential zur Eignung als Arzneimittel zu analysieren.<sup>[4]</sup> Diese Methoden haben es erlaubt, eine schier überwältigenden Menge an Daten über diese biologisch aktiven sekundären Metaboliten zu sammeln.<sup>[5]</sup> Aus Dekaden der Analyse und Zelltests ist eine deutliche Korrelation zwischen Naturstoffen marinen Ursprungs und einem ausgeprägten anti-tumoralen Potential zu erkennen.<sup>[6-10]</sup>

Tatsächlich belief sich der Anteil an vermarkteten Arzneimitteln, die auf einen Naturstoff zurückgehen bis ins Jahr 2006 auf über 47%.<sup>[11]</sup> Es scheint fast so, als könnte die Lösung der Probleme der modernen Medizin auf dem Meeresgrund bei den marinen Naturstoffen liegen.

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit einer speziellen Klasse mariner Naturstoffe mit besonders hoher biologischer Aktivität und hohem Potential zur pharmakologischen Anwendung; den Lamellarinen.

## 1.1 Entdeckung und Charakteristika

Während eines nächtlichen Tauchgangs vor der Küste von Palau im pazifischen Ozean im Jahr 1985 sammelte ein Forscherteam sechs Exemplare einer marinen Vorderkiemerschnecke, der *Lamellaria* sp. Die Sektion und Extraktion dieser Meeresbewohner förderte vier polyaromatische bis *dato* vollkommen unbekannte Metaboliten zu Tage. Diese Entdeckung sollte den Beginn der Forschung und Charakterisierung einer ganz neuen Stoffklasse einläuten. Die von Faulkner et al. beschriebenen Verbindungen sind heute als Lamellarin A (**1**), B (**2**), C (**3**) und D (**4**) bekannt, benannt nach dem Weichtier aus dem sie erstmals isoliert wurden.<sup>[12]</sup>

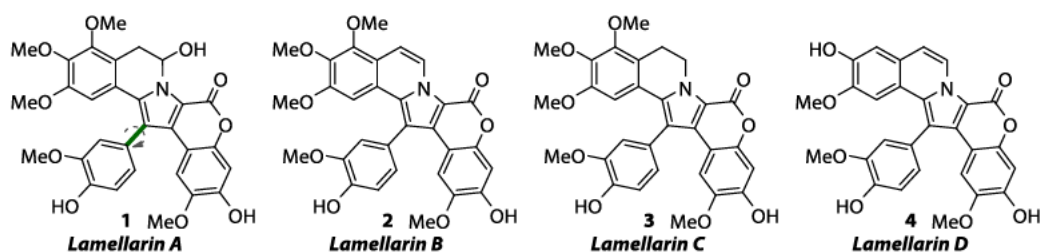


Abbildung 1: Strukturen der 1985 von Faulkner et al. isolierten ersten vier Lamellarine A-D.

Die Strukturen wurden unter Zuhilfenahme von Kristallstrukturanalyse und NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Aus diesen Untersuchungen wurde eine signifikante strukturelle Ähnlichkeit der analysierten Verbindungen zueinander ersichtlich (siehe Abbildung 1). Alle Alkaloide wiesen eine Benzopyrano[4',3':4,5]-pyrrolo-[2,1-a]isochinolin-Struktur auf, deren aromatische Kerne ein variierendes Substitutionsmuster aus Hydroxy- und Methoxygruppen zeigten; Lamellarine mit diesen Strukturmerkmalen sind dem Subtyp I zuzuordnen. Darüber hinaus ordnet man Lamellarine A (**1**) und C (**3**) dem Typ IA und die Lamellarine B (**2**) und D (**4**) dem Typ IB zu, entscheidend für diese Zuordnung ist das Vorhandensein einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung im B-Ring der Isochinolinuntereinheit. Weiterhin beschrieb die Gruppe, dass es aufgrund der eingeschränkten Rotation des Arylrings F um seine Bindung (siehe Abbildung 1, Bindung C1-C11 in grün) zur Ausbildung verschiedener Atropisomere kommen kann; beispielsweise wurde Lamellarin A (**1**) in Form einer Mischung seines *syn*-Konformeres und seines *anti*-Konformeres isoliert. Nur drei Jahre später wurde die Lamellarinfamilie um vier weitere Abkömmlinge erweitert. Jon Clardy und Mitarbeiter beschrieben die Isolierung und Strukturaufklärung der Lamellarine F-H (**5-8**), die sie aus der marinen Seescheide *Didemnum characteum* gewonnen hatten (siehe Abbildung 2).<sup>[13]</sup>

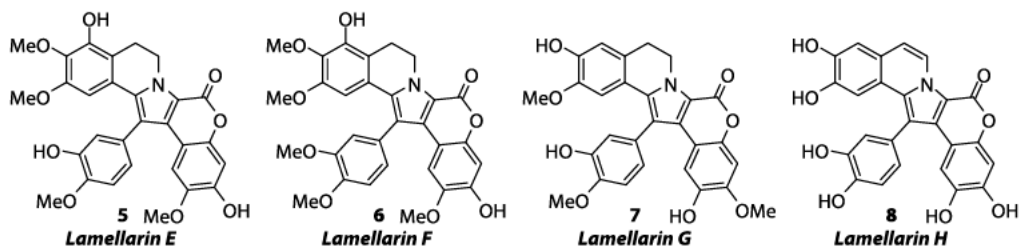


Abbildung 2: Strukturen der 1988 von Clardy et al. beschriebenen Lamellarine E-H (**5-8**).

Zu Beginn des darauffolgenden Jahrzehnts taten Bowden et al. einen weiteren Meeresbewohner (*Didemnum sp.*) als Quelle für die begehrten Alkaloide auf. Ihnen gelang die Extraktion und Reinigung der Lamellarine I-M (9-13), ein weiteres schwerlösliches Lamellarin konnte nur durch Veresterung abgetrennt und in Form seines Triacetats **14** isoliert werden (siehe Abbildung 3).<sup>[14]</sup>

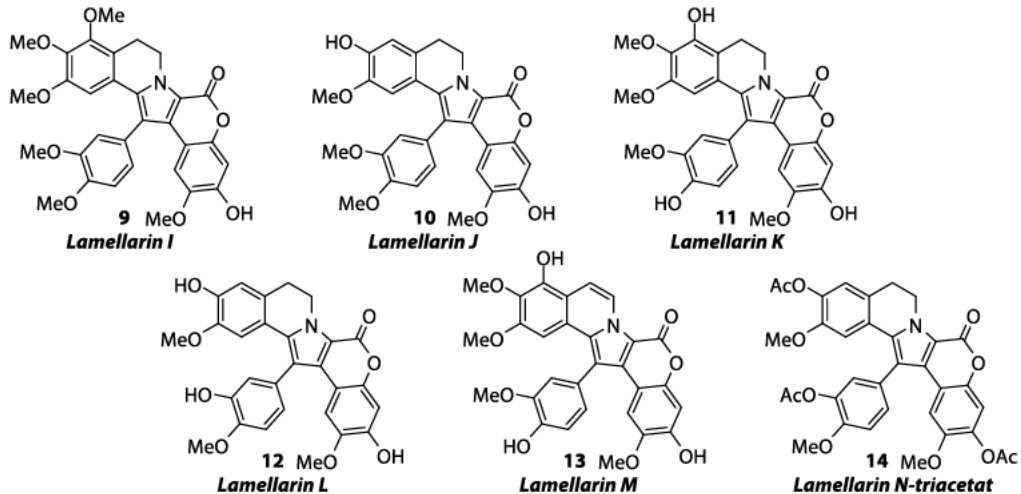


Abbildung 3: Strukturen der 1993 von Bowden et al. isolierten Lamellarine I–M (9–14) und des Lamellarin N-triacetats (14).

Alle der zwischen 1985 und 1993 isolierten Lamellarine lassen sich entsprechend ihrer Strukturmerkmale dem Typ I zuordnen (siehe Abbildung 4).

Diese anfängliche Einteilung wurde durch die Gruppe von R. J. Capon um den Lamellarin Typ II erweitert. Bei den 1994 entdeckten Lamellarinen O (15) und P (16) handelt es sich um 3,4-Diarylpyrrolo-2-carboxylate, welche sich in der Art der *N*-Substitution des Pyrrolstickstoffes unterscheiden.<sup>[15]</sup> Bis ins Jahr 2019 wurden mehr als 50 natürlich vorkommende Lamellarine<sup>[16–26]</sup> und diverse sich von diesen ableitende Derivate wie unter anderem Lukianole,<sup>[27]</sup> Ningaline,<sup>[28]</sup> und Neolamellarine<sup>[29]</sup> isoliert und beschrieben. Eine Übersicht der natürlich vorkommenden Lamellarine vom Typ I und II ist in den Tabellen 1–2 gegeben. Die Lamellarine vom Typ II bilden mit nur sechs Mitgliedern die kleinste Subgruppe, die Strukturen ihrer Vertreter sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Übersicht der natürlich vorkommenden Lamellarine vom Typ II.

| Grundstruktur Typ II | R   |  |  |
|----------------------|---|--|--|
|                      | <p><b>15</b><br/><b>Lamellarin O</b></p>    | <p><b>17</b><br/><b>Lamellarin Q</b></p> | <p><b>19</b><br/><b>Lamellarin O1</b></p>    |
|                      | <p><b>HO 16</b><br/><b>Lamellarin P</b></p> | <p><b>18</b><br/><b>Lamellarin R</b></p> | <p><b>HO 20</b><br/><b>Lamellarin O2</b></p> |

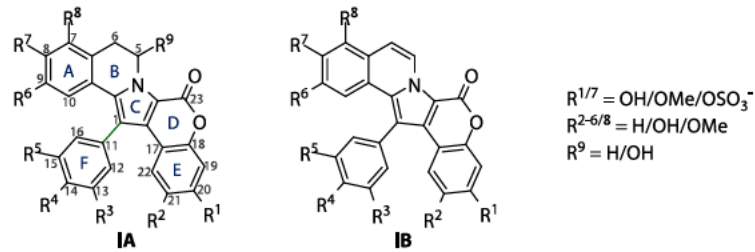


Abbildung 4: Allgemeine Strukturen der Lamellarine der Unterklassen IA und IB.

Tabelle 2: Übersicht der zwischen 1985 bis 2019 isolierten natürlich vorkommenden Lamellarine vom Typ I.

| Lamellarin   |              | R <sup>1</sup>                | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>                | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup> |
|--------------|--------------|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------|----------------|----------------|
| Typ IA       | Typ IB       |                               |                |                |                |                |                |                               |                |                |
| A            | -            | OH                            | OMe            | H              | OH             | OMe            | OMe            | OMe                           | OMe            | OH             |
| A1           | -            | OH                            | OH             | H              | OH             | OMe            | OMe            | OMe                           | H              | H              |
| A2           | -            | OH                            | OH             | H              | OH             | OMe            | OMe            | OMe                           | OH             | H              |
| A3           | -            | OH                            | OMe            | H              | OH             | OMe            | OMe            | OMe                           | H              | H              |
| A3 20-sulfat | B1 20-sulfat | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OMe            | H              | OH             | OMe            | OMe            | OMe                           | H              | H              |
| A4           | H            | OH                            | OH             | H              | OH             | OH             | OH             | OH                            | H              | H              |
| -            | A5           | OH                            | OH             | H              | OH             | OMe            | OH             | OH                            | H              | H              |
| A6           | -            | OMe                           | OH             | H              | OH             | OMe            | OMe            | OH                            | H              | H              |
| B2 20-sulfat | -            | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OH             | H              | OMe            | OH             | OH             | OMe                           | H              | H              |
| C            | B            | OH                            | OMe            | H              | OH             | OMe            | OMe            | OMe                           | OMe            | H              |
| C 20-sulfat  | B 20-sulfat  | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OMe            | H              | OH             | OMe            | OMe            | OMe                           | OMe            | H              |
| E            | X            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OMe                           | OH             | H              |
| E 20-sulfat  | -            | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OMe                           | OH             | H              |
| F            | ε            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OMe            | OMe            | OMe                           | OH             | H              |
| G            | -            | OMe                           | OH             | H              | OMe            | OH             | OMe            | OH                            | H              | H              |
| G 8-sulfat   | -            | OMe                           | OH             | H              | OMe            | OH             | OMe            | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | H              | H              |
| I            | ζ            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OMe            | OMe            | OMe                           | OMe            | H              |
| J            | -            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OMe            | OMe            | OH                            | H              | H              |
| K            | M            | OH                            | OMe            | H              | OH             | OMe            | OMe            | OMe                           | OH             | H              |
| K 20-sulfat  | -            | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OMe            | H              | OH             | OMe            | OMe            | OMe                           | OH             | H              |
| L            | N            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OH                            | H              | H              |
| L 20-sulfat  | -            | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OH                            | H              | H              |
| S            | -            | OH                            | OH             | H              | OH             | OH             | OMe            | OH                            | H              | H              |
| T            | W            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OMe                           | OMe            | H              |
| T 20-sulfat  | -            | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OMe                           | OMe            | H              |
| U            | α            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OMe                           | H              | H              |
| U 20-sulfat  | α 20-sulfat  | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OMe                           | H              | H              |
| V            | -            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OMe                           | OMe            | OH             |
| V 20-sulfat  | -            | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OMe            | H              | OMe            | OH             | OMe            | OMe                           | OMe            | OH             |
| Y            | -            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OH             | OH             | OMe                           | H              | H              |
| Y 20-sulfat* | -            | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | OMe            | H              | OMe            | OH             | OH             | OMe                           | H              | H              |
| Z            | -            | OMe                           | OH             | H              | OH             | OH             | OMe            | OH                            | H              | H              |
| β            | -            | OH                            | OH             | H              | OMe            | OH             | OH             | OH                            | H              | H              |
| γ            | -            | OH                            | OMe            | OMe            | H              | OMe            | OMe            | OMe                           | OH             | H              |
| χ            | D            | OH                            | OMe            | H              | OH             | OMe            | OMe            | OH                            | H              | H              |
| -            | D 8-sulfat   | OH                            | OMe            | H              | OH             | OMe            | OMe            | OSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | H              | H              |
| -            | η            | OH                            | OMe            | H              | OMe            | OMe            | OMe            | OMe                           | H              | H              |
| -            | φ**          | OH                            | OMe            | H              | OH             | OMe            | OH             | OMe                           | OMe            | H              |

\*konnte in Form seines 20-sulfats isoliert werden

\*\*konnte nur durch Derivatisierung in Form des Triacetats isoliert werden



Lamellarine wurden in den 35 Jahren seit ihrer ersten Entdeckung aus zahlreichen verschiedenen Unterarten von Meeresbewohnern wie Schnecken, Seescheiden, kolonialen Manteltieren und Schwämmen isoliert.<sup>[12-26]</sup> Diese Diversität an marinen Organismen warf bereits früh die Frage nach dem biosynthetischen Ursprung der Lamellarine auf. Da bis heute keine Biosynthese *in vivo* beobachtet werden konnte und <sup>13</sup>C-Fütterungsexperimente zum genaueren Verständnis der strukturellen Organisation des Grundgerüsts fehlen, muss man sich bezüglich dieser Zusammenhänge bisher mit Theorien zufriedengeben, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen. Faulkner et al. legten 1985 in ihrer Publikation zur ersten Entdeckung der Lamellarine dar, dass es sich bei der Vorderkiemerschnecke *Lamellaria sp.*, aus der die Substanzen isoliert worden waren, um ein marines Kleinraubtier handelt, welche sich in der Regel von kolonialen Seescheiden und anderen Manteltieren ernähren; diese könnten wiederum die eigentlichen Produzenten der Alkaloide sein.<sup>[12, 30]</sup> Diese Theorie fand zunächst Anklang, da sie das Vorkommen der Lamellarine in den verschiedenen Lebewesen plausibel erklärte, die über die Nahrungskette miteinander verbunden sind und wurde in folgenden Veröffentlichung zu diesem Thema erneut aufgegriffen.<sup>[13-14]</sup> In Frage gestellt wurde dieser Zusammenhang erstmals von Capon et al., die Lamellarine aus der marinen Schwammart *Dendrilla catos* isolierten, die nicht *per se* zu den Beutetieren der Vorderkiemerschnecke zählte.<sup>[15]</sup> Als alternative Theorie postulierten sie einen kleineren noch nicht identifizierten Organismus als Quelle für die Alkaloide, der in einem symbiotischen Verhältnis zu den verschiedenen Meeresbewohnern steht und so das Bindeglied zwischen ihnen bildet.<sup>[16]</sup> Dass die Biosynthese bestimmter Metaboliten in Mikroorganismen stattfindet und anschließend in die verschiedenen Meeresbewohner gelangt gilt für eine Vielzahl anderer mariner Naturstoffe bereits als hinreichend belegt.<sup>[31-33]</sup> Weiterhin sprechen die teilweise sehr weit voneinander entfernten Fundorte der Lamellarine für diese Theorie. Der Ausschnitt der Weltkarte in Abbildung 5 zeigt die ungefähren Fundorte mit dem dazugehörigen Jahr der Expedition.

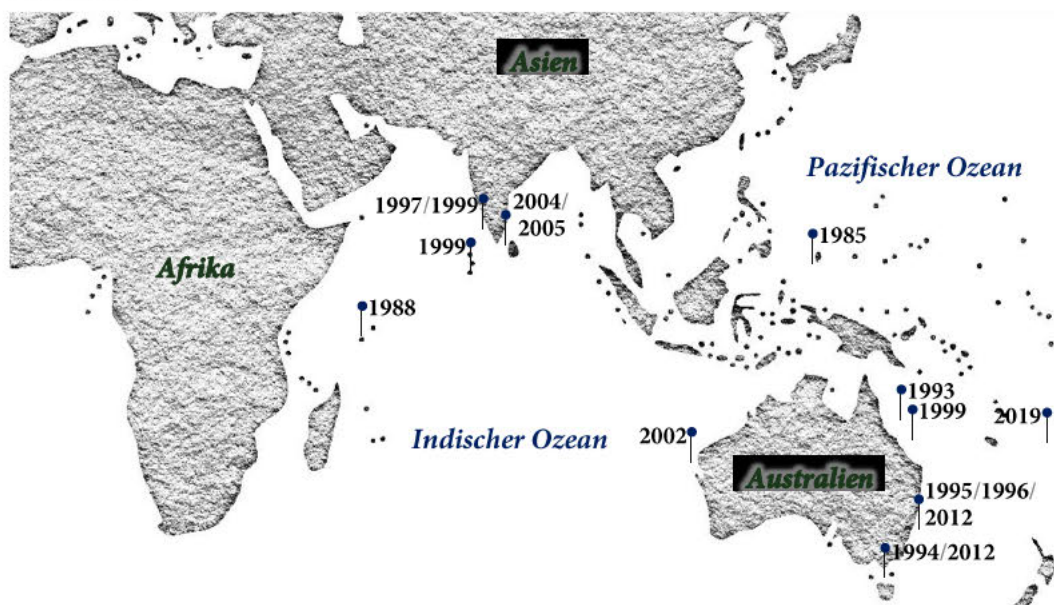
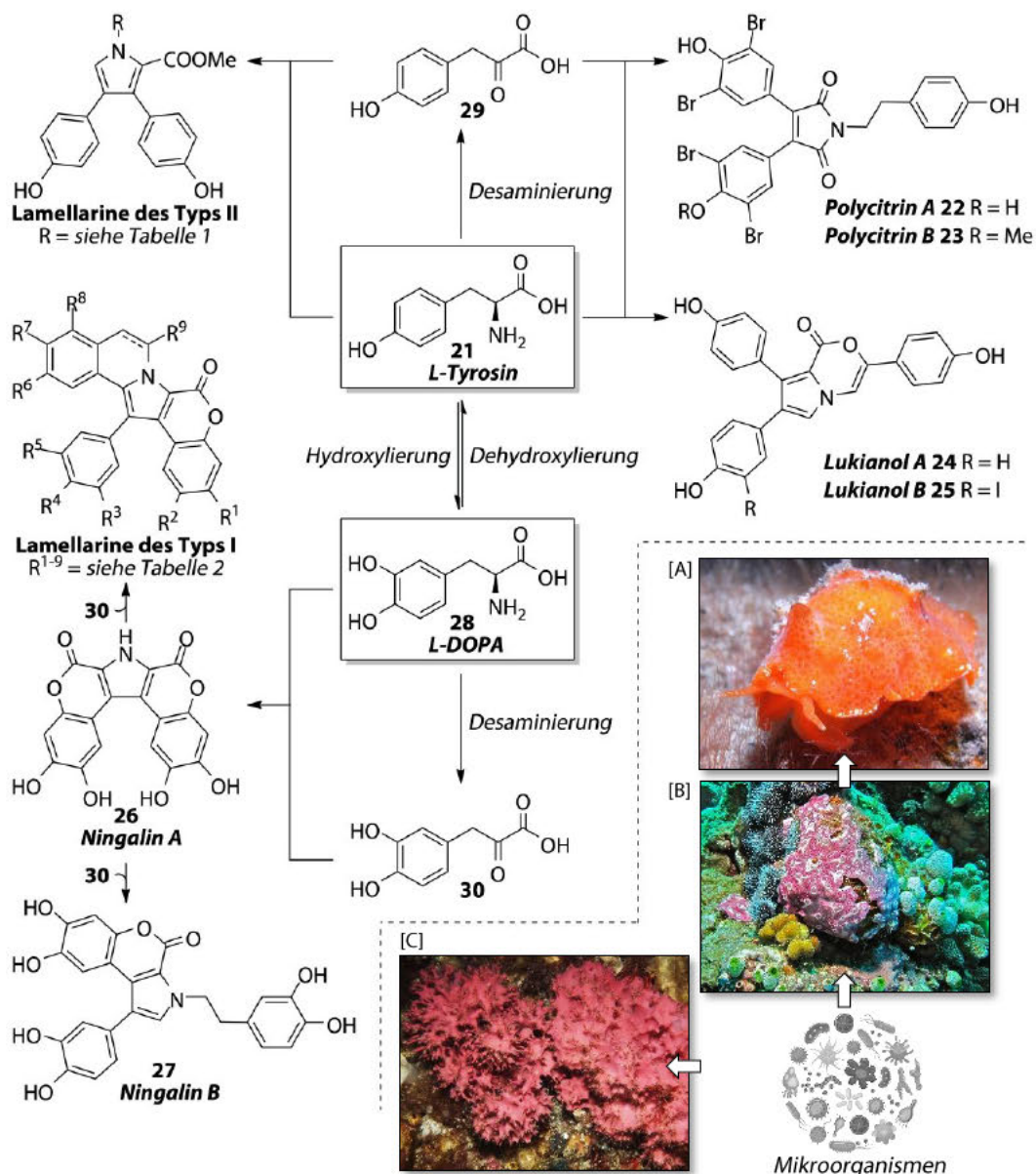


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Fundorte der Lamellarine zwischen 1985 und 2019.

In Schema 1 ist der mögliche biosynthetische Zusammenhang zwischen den verschiedenen Lamellarinklassen und der mögliche Verteilungsweg über die verschiedenen Meerespezies skizziert. Einen ersten konkreten Anstoß zur Diskussion des biosynthetischen Ursprungs der Lamellarine lieferte 1993 B. Bowden et al. Da die Mitglieder der Familie der *Didemnidae* oftmals eine Vielzahl von kleineren und größeren Metaboliten enthalten, deren unmittelbare chemische Struktur sich von Aminosäuren ableitenen<sup>[34]</sup>, wurde vermutet, dass die Lamellarine beispielsweise durch Kondensation aus drei Tyrosinmolekülen (21) gebildet werden könnten.<sup>[14]</sup> Rudi et al. vermuteten, dass die strukturellen Ähnlichkeiten zwischen Polycitrin A (22), Polycitrin B (23), Lukianol A (24), Lukianol B (25) und den Lamellarinen wahrscheinlich auf eine biogenetische Beziehung zwischen den verschiedenen Alkaloiden zurückzuführen sei und sich diese möglicherweise in ihrer



Schema 1: Möglicher plausibler Biosyntheseweg der Lamellarine. Möglicher plausibler Bioverteilungsweg der Lamellarine über die verschiedenen Meeresorganismen; [A] *Lamellaria* sp. ©Rob&Sue Peatling, [B] *Didemnum* sp. ©Bernard Dupont, [C] *Dendrilla cactos* ©Julian Finn.

Biosynthese voneinander ableiten.<sup>[35]</sup> Diese Theorie wurde in ähnlicher Form im Bezug auf die Ningaline A (**26**) und B (**27**) erneut aufgegriffen. Fencial et al. mutmaßten, dass es sich bei Ningalin A (**26**) um ein Schlüsselintermediat der von L-DOPA (**28**) ausgehenden Lamellarinbiosynthese handeln könnte.<sup>[28]</sup> Weiter bestärkt wurde diese Theorie dadurch, dass bei der Isolierung von Ningalinen Lamellarine als Minderkomponente identifiziert wurden.<sup>[36]</sup> An verschiedenen Stellen der Literatur werden die sich von L-DOPA (**28**) und L-Tyrosin (**21**) ableitenden  $\alpha$ -Ketosäuren **29/30** als weitere wichtige Schlüsselintermediate genannt, die durch Kondensation mit den Aminen die Stickstoffheterocyclen aufbauen. Einen entscheidenden Hinweis auf den Ablauf der Biosynthese der Lamellarine können die verschiedenen Substitutionsgrade des Typs I und II liefern. Während der Benzopyrroloisochinolin-Typ an jedem Arylring mindestens zwei Hydroxy-/Methoxygruppen trägt, zeigen die 3,4-Diarylpyrrolo-2-carboxylate an ihren aromatischen Ringen meistens nur einen Substituenten, die Lamellarine P (**16**) und O2 (**20**) bilden die Ausnahme von dieser Regel. Auffällig bei Letzteren ist darüber hinaus, dass ihre Substituenten in *meta*-Position zueinanderstehen, bei allen anderen Lamellarinen stehen die Alkohol- und Alkoxygruppen stets in *ortho*-Position zueinander. Die Unterschiede in der Art der Substitution und der Position der Substituenten lässt den Schluss zu, dass Lamellarine vom Typ I sich von einem anderen Vorläufermolekül ableiten, als die Lamellarine vom Typ II. Als Edukt für eine mögliche Biosynthese des Typs II käme L-Tyrosin (**21**) in Frage. Eine enzymatisch katalysierte Desaminierung könnte die Aminosäure **21** in die korrespondierende  $\alpha$ -Ketosäure **29** überführen, durch anschließende Cyclokondensationen mit dem Amin **21** im Verhältnis 2:1 könnte dann die Grundstruktur vom Typ II aufgebaut werden (vergleiche Schema 1, *oben links*). Die Synthese der Polycitrine **22/23** und der Lukianole (**24/25**) könnte in ähnlicher Weise ablaufen (siehe Schema 1, *oben rechts*). L-Tyrosin (**21**) kann durch Hydroxylierung in L-DOPA (**28**) überführt werden, welches wiederum durch Desaminierung in die Säure **30** umgewandelt werden kann. Aus einer 1:1 Reaktion zwischen den beiden Komponenten könnte nachfolgend Ningalin A (**26**) gebildet werden (siehe Schema 1, *unten links*). Durch Reaktion mit einem weiteren Arylbaustein beispielsweise der Säure **30** könnte hieraus weiter Ningalin B (**27**) sowie der Lamellarin Typ I gebildet werden. Die dargelegte Theorie scheint vor allem wahrscheinlich in Anbetracht der Fülle an biologisch aktiven Naturstoffen marinen Ursprungs, die sich nachweislich von Tyrosin oder L-DOPA ableiten beziehungsweise eine Tyrosin- oder DOPA-Untereinheit besitzen.<sup>[37]</sup>

Weiter gestützt wird die Hypothese von Ergebnissen der Gruppe um J. Evans, die 2013 nachwies, dass die Synthese der Cumarinuntereinheit der Lamellarine ausgehend von den typischen in marinen Organismen vorkommenden DOPA-Derivaten möglich ist. Hier wurde *N*-Acetyl-1,2-dehydrodopa mit kommerziell erhältlicher Pilz-Tyrosinase umgesetzt was über eine Chinonmethid-Zwischenstufe zum erhofften 6,7-Dihydroxycumarin führte. Darüber wurde die ausgeprägte Tendenz dieser catecholartigen Cumarine zu oxidativen Nebenreaktionen beschrieben, die jedoch durch die in vielen Lamellarinen enthaltenen Methylethergruppen unterdrückt würden.<sup>[38]</sup> Die genannten Alkaloide, werden vermutlich



von marinen Mikroorganismen produziert und gelangen anschließend in andere Meeresbewohner, aus denen sie schließlich isoliert werden können; die mögliche Verteilungskette ist in Schema 1 zu sehen. Auch wenn die dargelegten Biosynthese- und Verteilungswege plausibel erscheinen, sind es doch nur die Verknüpfungen verschiedener Hypothesen, die Entschlüsselung der tatsächlichen Biosynthese steht weiterhin aus.

## 1.2 Biologische Aktivität der Lamellarine

Bereits kurz nach dem Fund der ersten Lamellarine im Jahr 1985 konnten interessante biologische Aktivitäten nachgewiesen werden; Lamellarin D (4) und C (3) zeigten zum Beispiel die Fähigkeit zur Inhibition von Zellwachstum in einem Assay mit befruchteten Seeigeleiern.<sup>[12]</sup> In den folgenden Jahren offenbarte die Stoffklasse eine Vielzahl weiterer Eigenschaften, die sie für den pharmazeutischen Einsatz interessant machen. Hier zu nennen sind; ausgeprägte anti-tumorale Eigenschaften, sowie antivirale, immunmodulatorische, anti-oxidative Eigenschaften und die Fähigkeit multipler Arzneimittelresistenz (MDR) entgegen zu wirken. Im Weiteren sollen die einzelnen biologischen Aktivitäten der verschiedenen Vertreter besprochen werden.

### 1.2.1 Antitumorale Wirkung der Lamellarine

#### 1.2.1.1 Allgemeine Zytotoxizität

Die 1993 von Bowden et al. isolierten Lamellarine I–M (9–13), wurden als erstes gezielt hinsichtlich ihrer Zytotoxizität gegenüber Krebszellen getestet. Die Lamellarine I (9), K (11) und L (12) zeigten eine nennenswerte anti-proliferative Wirkung gegenüber einer Leukämiezelllinie aus der Maus (P388) und Zellen eines menschlichen Adenokarzinoms (A549).<sup>[14]</sup>

In einer Testreihe, die 60 verschiedene humane Krebszelllinien umfasste, konnte die selektive Zytotoxizität von Lamellarin N (31) gegenüber Melanomzellen nachgewiesen werden.<sup>[18]</sup> In einem 1999 durchgeführten Experiment mit menschlichen Zervixkarzinomzellen (HeLa) wurde die ausgeprägte Zytotoxizität von Lamellarin N (31) erneut dokumentiert, seine Struktur und seine wichtigsten Eigenschaften sind in Abbildung 6 gezeigt. Im Rahmen dieser Tests wurden die Lamellarine T, W, N (31) und die 20-Sulfate der Lamellarine  $\alpha$  (32), U, V in einem MTT-Assay untersucht. Lamellarin N (31) zeigte mit Abstand die größte Toxizität; Lamellarin  $\alpha$ -20-sulat (33) hingegen war am wenigsten toxisch.<sup>[19]</sup> Darüber hinaus zeigten Lamellarin U und Lamellarin C (3) in Assays von 10 verschiedenen Krebszelllinien ein zufriedenstellendes Maß an Zytotoxizität.<sup>[39]</sup>

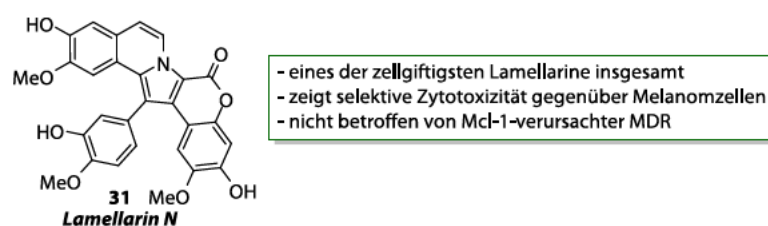


Abbildung 6: Struktur und Eigenschaften von Lamellarin N (31).

Auf der Suche nach neuen zytotoxischen Verbindungen marinen Ursprungs wurde 2002 Lamellarin  $\beta$  entdeckt. Seine anti-proliferativen Eigenschaften konnten anhand seiner Wirkung auf menschliche Leukämiezellen nachgewiesen werden.<sup>[21]</sup> In einer von Iwao et al. unternommenen Untersuchung zur Struktur-Wirkungsbeziehung von Lamellarinen des Typ IB zeigte Lamellarin D (**4**) in Kolonie-Assays mit zwei regulären Zelllinien (Vero und MDCK) und zwei Tumorzelllinien (HeLa und XC) IC<sub>50</sub>-Werte im unteren nanomolaren Bereich. Als eines der Derivate von Lamellarin D (**4**) wurde auch das damals noch unentdeckte Lamellarin  $\eta$  synthetisiert, es wies im Zytotoxizitätstest mit humanen Zervixkarzinomzellen (HeLa) allerdings einen im Vergleich 200-fach niedrigeren IC<sub>50</sub>-Wert im mikromolaren Bereich auf.<sup>[40]</sup> Die herausragenden Ergebnisse, die mit Lamellarin D (**4**) in dieser Veröffentlichung erzielt werden konnten, weckten im Nachhinein ein reges Interesse an einer intensiveren Erforschung seiner Eigenschaften (siehe Kapitel 1.2.1.2).

Die im Jahr 2005 neu entdeckten Lamellarine  $\zeta$  und  $\chi$ , sowie das bereits länger bekannte Lamellarin F (**6**) zeigten in Zelltests mit Adenokarzinom-Darm-Zellen (COLO-205) hervorragende anti-tumorale Eigenschaften, jedes der Alkaloide erzielte IC<sub>50</sub>-Werte im einstelligen nanomolaren Bereich.<sup>[23]</sup>

Eine der umfassendsten Gegenüberstellungen der pro-apoptischen Eigenschaften der Lamellarine des Typs I wurde von P. Ploypradith und S. Ruchirawat im Jahr 2009 erarbeitet.<sup>[41]</sup> In diesem Vergleich wurde die anti-proliferative Wirkung von 23 natürlich vorkommenden Lamellarinen auf 12 verschiedene Zelllinien getestet. Bei 11 Stück davon handelte es sich um Krebszelllinien aus verschiedenen Geweben wie Lunge (A549, H69AR), Brust (T47D, MDA-MB-231), Leber (HuCCA-1, HepG2, S102) und Blut (P388, HL-60). Zusätzlich zu den malignen Proben wurde eine Zelllinie humaner embryonischer Lungenfibroblastzellen (MRC-5) verwendet, um die Toxizität der Lamellarine gegenüber gesundem Gewebe zu untersuchen. Die analysierten Lamellarine zeigten alle eine zellschädigende Wirkung mit IC<sub>50</sub>-Werten im mikromolaren Bereich.

Heraus stachen die sieben Lamellarine D (**4**), K (**11**), L (**12**), M (**13**), N (**31**), X und  $\epsilon$  deren IC<sub>50</sub>-Werte im Vergleich noch einmal deutlich niedriger lagen als die der anderen. Besondere Aufmerksamkeit erregte Lamellarin N (**31**), das neben seiner zytotoxischen Wirkung auf reguläre Krebszelllinien insbesondere die MDR-Zelllinie H69AR effektiv schädigte.<sup>[41]</sup> Die bei H69AR-Zellen vorkommende multiple Arzneimittelresistenz unterscheidet sich grundsätzlich von vielen anderen Arten der Resistenz, da es sich nicht um die intensiv erforschte Resistenz in Verbindung mit dem p-Glykoprotein handelt.<sup>[42]</sup> Eine weiteres Charakteristikum des zytotoxischen Profils von Lamellarin N (**31**) ist seine Fähigkeit in Neuroblastomzellen, trotz eines protektiven Zytoplasmaspiegels an Mcl-1 den Zelltod einzuleiten.<sup>[43]</sup> Mcl-1 ist ein stark anti-apoptisch wirkendes Protein, weshalb seine Inhibitor als Co-Medikamente für die Behandlung apoptose-resistenter Krebszellen sehr begehrt sind.<sup>[44]</sup> Manche Lamellarine zeigten eine bemerkenswerte Selektivität gegenüber bestimmter Zelllinien. Beispielsweise machte es bei den eingesetzten Brustkrebszellen einen wesentlichen Unterschied, ob Östrogen-Rezeptoren vorhanden waren oder nicht.

Die T47D-Zelllinie, welche über Östrogen-Rezeptoren verfügte wurde durch den Einfluss der Lamellarine deutlich stärker geschädigt, als die MDA-MB-231-Zelllinie ohne Östrogen-Rezeptor.<sup>[41]</sup>

Eine wichtige Grundlage zum Verständnis etwaiger auftretender Selektivitäten ist die zugrunde liegende Struktur-Wirkungsbeziehung. Aufgrund der Vielfalt an Lamellarinstrukturen und dem damit verbundenen Aufwand gibt es nur wenige komparative, umfassende Studien zu diesem Thema. Als eine der aufwendigsten und intensivsten Analysen ist die Arbeit von S. Ruchirawat et al. aus dem Jahr 2009 zu nennen.<sup>[41]</sup> Die Signifikanz dieser Studie liegt vor allem darin, dass sie die Auswirkung verschiedener Strukturelemente auf das Maß der Zytotoxizität anhand einer breiten Auswahl an Lamellarinen miteinander verglich. Es wurden stets zwei Lamellarine, deren Strukturen abgesehen von einem bestimmten Strukturelement identisch waren, in den Assays getestet anschließend wurden die ermittelten  $IC_{50}$ -Werte verglichen. Unter anderem konnte die Bedeutung der C5-C6-Doppelbindung, des Substituenten am C7-Atom und des Substituenten am C8-Atom genauer ergründet werden (siehe Abbildung 7). Die Rolle der Doppelbindung im B-Ring wurde dadurch unterstrichen, dass von den acht toxischsten Lamellarinen sieben zum Subtyp IB gehörten und somit über eine Doppelbindung zwischen den C5- und C6-Atom verfügten. Lamellarin K (**11**) konnte als einziger Vertreter des Subtyps IA eine annähernd gleich starke anti-proliferative Wirkung vorweisen. Ein merklicher Anstieg in der Toxizität innerhalb dieses Subtyps IB trat stets auf, wenn nicht nur die C5-C6-Doppelbindung und die Hydroxygruppe am C20-Atom, sondern zusätzlich die Substituenten am C7- und C8-Atom Hydroxygruppen vorhanden waren. Zusammengefasst konnten vier essentielle Strukturelemente identifiziert werden (siehe Abbildung 7), die entscheidend für eine hohe anti-tumorale Aktivität der Lamellarine sind;

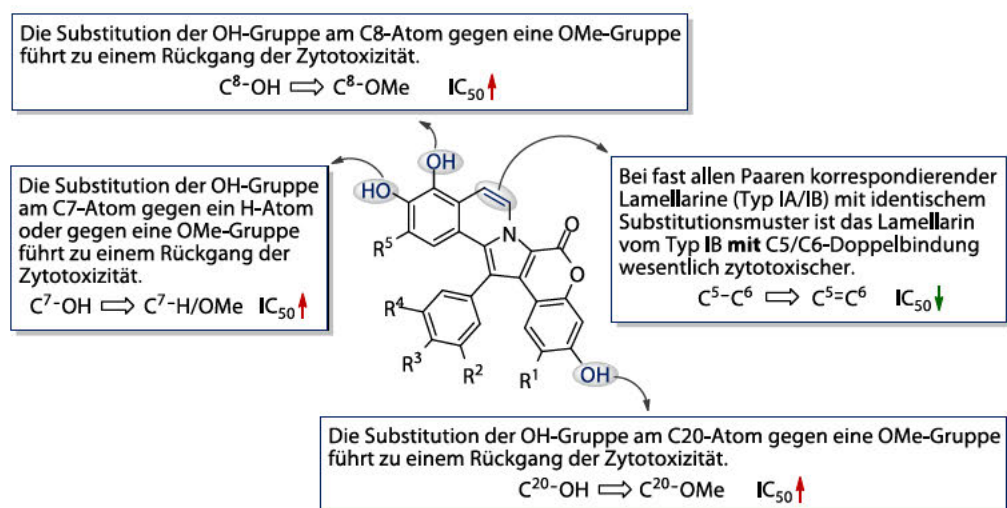


Abbildung 7: Zusammenfassung der von S. Ruchirawat et al. ermittelten Ergebnisse zur Strukturwirkungsbeziehung.<sup>[41]</sup>

die C5-C6-Doppelbindung und die unsubstituierten Hydroxygruppen an C7, C8 und C20. Auffällig war darüber hinaus, dass die Auswirkungen struktureller Modifikationen auf die Zytotoxizität bei Vertretern des Subtyps IA fortwährend geringer ausfielen als beim Subtyp IB. Diese Beobachtung kann so interpretiert werden, dass die Ermangelung der

Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung im B-Ring die Struktur ihrer starren Planarität beraubt und somit die von  $\pi$ -Stacking getragenen Wechselwirkungen<sup>[45]</sup> mit der biologischen Zielstruktur reduziert. In der Folge gewinnen die durch die Substituenten aufgebauten Wechselwirkungen an Bedeutung für eine effektive Interaktion mit der Zielstruktur, was eine Veränderung dieser besonders kritisch macht.

Theorien darüber, welche Interaktionen der Lamellarine mit den Zellbestandteilen den Zelltod herbeiführen, fußen meistens auf Erkenntnisse, die anhand der Untersuchungen des Wirkmechanismus von Lamellarin D (**4**), welche anschließend als allgemeingültige Aussage für den Subtyp I formuliert wurden. Die Erkenntnisse aus den Studien rund um den Wirkmechanismus von Lamellarin D (**4**) sollen im nächsten Unterkapitel (siehe 1.2.1.2) genauer beleuchtet werden.

### 1.2.1.2 Studien des Wirkmechanismus anhand von Lamellarin D

Lamellarin D (**4**) gelangte aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Camptothecin (**34**) bald in den Fokus der Suche nach Derivaten zur Krebstherapie (vergleiche Abbildung 8).

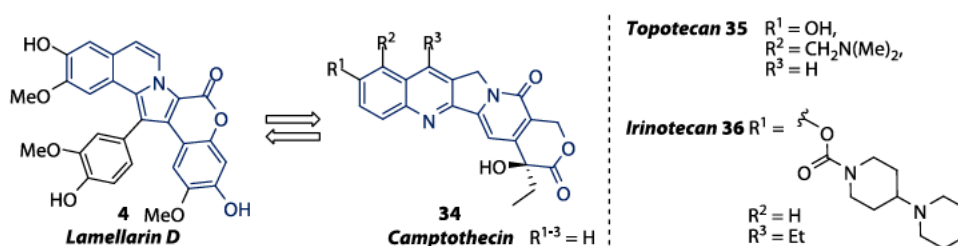


Abbildung 8: Strukturen von Camptothecin (**34**), Topotecan (**35**), Irinotecan (**36**) und Lamellarin D (**4**).

Der Naturstoff Camptothecin (**34**) ist ein effektiver Inhibitor der humanen Topoisomerase I.<sup>[46-47]</sup> Die humane Topoisomerase I spielt eine zentrale Rolle bei der Zellteilung; sie schneidet und religiert die DNA-Einzelstränge während des Replikationsvorgangs und gewährleistet so den Schutz des Erbgutes vor eventuell auftretenden Schäden durch helikalen Stress oder Spannungen innerhalb der Doppelhelix.<sup>[48]</sup> Chemotherapeutika des Camptothecin-Typs wie Topotecan (**35**) und Irinotecan (**36**) setzen an dieser Stelle des Zellfortpflanzungs-Mechanismus an, um die Vermehrung von Krebszellen zu verhindern. Während der S-Phase des Zellzyklus kommt es zur Assoziation des Wirkstoffes mit dem Komplex aus DNA und Topoisomerase I. Der so entstandene tertiäre Komplex besitzt eine so hohe Stabilität, dass sich die einzelnen Komponenten nicht mehr aus dem Verbund lösen können. Im Weiteren kommt es zu einer verheerenden Kollision zwischen Replikationsgabel und Komplex.<sup>[49]</sup> Diese Kollision resultiert in DNA-Doppelstrangbrüchen, dem Abbruch des Replikationsprozesses und der Bildung eines irreversiblen, kovalenten TOP1-DNA-Addukts, in der Folge werden der S-Phasen-spezifische Zelltod und der G2-Arrests der Zelle eingeleitet.<sup>[49-52]</sup> Unter dem erwähnten Arrest versteht man ein Stagnieren der Zelle im jeweiligen Abschnitt. Ein solcher Arrest erfüllt mehrere Zwecke zum einen schafft er ein Zeitfenster, in dem die Zelle auf externe Signale (Stress, Wachstumsfaktoren, Hormone) reagieren kann. Zum anderen wird er zur Reparatur von eventuell entstandenen Schäden am Erbgut genutzt. Sind die



Schäden am Erbgut irreparabel wird der Zelltod eingeleitet und so verhindert, dass sich die Zelle mit fehlerhaftem Erbgute vervielfältigen kann. Dieser Vorgang dient als Schutzmechanismus und kann von einer Reihe von Proteinen an den Kontrollpunkten des Zellzyklus ausgelöst werden kann.<sup>[53-54]</sup>

Ein Forscherteam um Christian Bailly befasste sich auf der Suche nach neuen Camptothecin-Derivaten zur Krebstherapie mit Lamellarin D (**4**) als potentiellen Topoisomerase I-Inhibitor.<sup>[45]</sup> Der Wirkmechanismus und die Interaktion von Lamellarin D (**4**) wurden anhand von Fluoreszenz-Titration, ELD-Messungen, *molecular modeling* und diverser Zytotoxizitäts-Assays genau untersucht. Für die Untersuchung der anti-proliferativen Eigenschaften wurde Camptothecin (**34**) als Vergleichsverbindung verwendet. Es wurde von Maus und Mensch je eine parentale Zelllinie (CEM, P388) und je eine mutierte (CEM/C2, P388CPT5) Zelllinie mit einer defizienten Topoisomerase I eingesetzt. Die gemessene Zytotoxizität von Lamellarin D (**4**) war in den Zelllinien mit mutierter Topoisomerase I deutlich niedriger als in den parentalen Zelllinien; dies zeigte eine unmittelbare Verbindung zwischen der zellschädigenden Wirkung des Alkaloids **4** und dem DNA-manipulierenden Enzym auf. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass das Lamellarin D (**4**) das Enzym unter anderem deswegen so effektiv inhibiert, weil seine planare Struktur ihm erlaubt in die DNA zu interkalieren, während es gleichzeitig Wechselwirkung mit der Topoisomerase aufbaut. Dies erklärt, die zuvor beschriebene Relevanz der C5-C6-Doppelbindung und der resultierende Planarität für die Zytotoxizität der Stoffklasse. Allerdings gelang es Lamellarin D (**4**) im Gegensatz zu Camptothecin (**34**) auch die Zelllinien mit mutierter Topoisomerase erheblich zu schädigen, was einen starken pleiotropen Charakter des Lamellarins impliziert. Die Resistenz der P388CPT5-Zelllinie gegenüber Camptothecin (**34**) beruht nicht nur auf den zwei Punktmutationen des TOP I-Gens, die Zellen zeigen zusätzlich eine p-Glykoprotein vermittelte *multiple drug resistance*. In einem vergleichenden Tetrazolium-basierten-Zytotoxizitäts-Assay konnte gezeigt werden, dass Lamellarin D (**4**) nicht von dem vorherrschenden erhöhten Efflux beziehungsweise verminderten Aufnahme betroffen ist.

Zusammengefasst förderten die Studien zwei zentrale Erkenntnisse über das Alkaloid **4** zu Tage: seine zellschädigende Wirkung beruht nicht allein auf der Inhibition der Topoisomerase I<sup>[45]</sup> und es ist nicht von einer der häufigsten Formen der MDR betroffen.<sup>[55]</sup> Um zu verstehen auf welche Wirkstoff-Zielstruktur-Wechselwirkungen die zellschädigende Wirkung aufbaut wurden in den vergangenen Jahren eine Fülle von Untersuchungen unternommen. Nicht alle der nachfolgend genannten Effekte wurden von allen Forschungsgruppen dokumentiert, was unter anderem daran liegt, dass spezifische Assays meist gezielt für eine bestimmte Zielstruktur durchgeführt wurden, um eine bestimmte Hypothese zu beweisen, zudem treten bestimmte Effekte nur zeit- und dosisabhängig auf.



Die inzwischen hinreichend charakterisierte Pathologie von mit Lamellarin D (4) behandelten Zellen umfasst das folgende Spektrum an Merkmalen;

- DNA-Schäden durch Inhibition der Topoisomerase I<sup>[45, 55-56]</sup>
- Zellzyklusarrest in der G2-Phase<sup>[55-58]</sup> und in der G1-Phase<sup>[55, 57-58]</sup>
- Kernfragmentierung<sup>[55]</sup>
- Freisetzung von Cytochrom C,<sup>[57, 59-61]</sup> Apoptose induzierenden Faktoren (AFI)<sup>[60-61]</sup>
- Aktivierung des Transkriptionsfaktors p53<sup>[57-58]</sup>
- erhöhte Aktivität der CDK-Inhibitoren p21,<sup>[56]</sup> p27<sup>[58]</sup>
- erhöhte Aktivität der Caspase 3,<sup>[57-60]</sup> der Caspase 8,<sup>[58]</sup> und der Caspase 9<sup>[57]</sup>
- erhöhte Aktivität der  $\beta$ -Galactosidase,<sup>[56]</sup> der NADPH Oxidase NOX4<sup>[56]</sup>
- gesteigerte Aktivität des BAX Proteins<sup>[60]</sup>
- verstärkte ROS-Produktion<sup>[56]</sup>
- verminderte Expression von Bcl-2<sup>[57-58]</sup> und cIAP2<sup>[57]</sup>
- verminderte Aktivität der cyclin-abhängigen-Kinase 1 (CDK1)<sup>[43, 58]</sup>
- verminderte Transkriptionsaktivität von NF- $\kappa$ B<sup>[58]</sup>
- Verminderung des mitochondrialen Membranpotenzials<sup>[55, 57, 59, 61]</sup>
- Inhibition der mitochondrialen Topoisomerase I mTOP I.<sup>[62]</sup>

Bei eingehender Betrachtung der auftretenden Symptome in Folge der Lamellarin-exposition wird klar, dass der Wirkstoff seine zellschädigende Wirkung im Zellkern und im Mitochondrium entfaltet, es ergeben sich zwei Wege der intrinsischen Apoptose. Dieser pleiotrope Charakter des Alkaloids umfasst vielerlei verschiedene biochemische Wechselwirkungen in der Zelle, im nächsten Abschnitt soll kurz versucht werden, die oben erwähnten pathologischen Merkmale einer Lamellarin D-Exposition durch die einzelnen beteiligten Signalwege in einen intrazellulären Gesamtzusammenhang zu setzen (siehe Abbildung 9).

#### *Topoisomerase I Weg zur Apoptose*

In seiner Funktion als Topoisomerase I-Inhibitor stört Lamellarin D (4) den DNA-Replikationsprozess, sorgt für dessen Abbruch und die Entstehung von DNA-Strangbrüchen. Diese DNA-Schäden aktivieren die pro-apoptotischen beziehungsweise anti-proliferativen Eigenschaften des Transkriptionsfaktors p53. Das auch als „Wächter des Genoms“<sup>[63]</sup> bezeichnete Protein ist in der Lage durch eine Vielzahl verschiedener Mechanismen die Proliferation von Tumoren zu unterdrücken und deren Apoptose einzuleiten.<sup>[64]</sup> Die Aktivierung von p53 wurde bei der Inkubation von Krebszelllinien mit Lamellarin D (4) explizit beobachtet, viele der anderen oben beschriebenen Merkmale lassen sich kausal auf eine anti-proliferative p53-Aktivität zurückführen, zum Beispiel die verschiedenen Arrestzustände des Zellzyklus. P53 erhöht die Expression der CDK-Inhibitoren p21 und p27. Das Protein p21 unterdrückt die cyclin-abhängige-Kinase 2 (CDK2), dessen Hauptaufgabe die Kontrolle des ordnungsgemäßen Voranschreitens des Zellzyklus und insbesondere die Überleitung in die S-Phase ist. Wird diese Kinase inhibiert

kommt es zu dem beobachteten G1-Arrest<sup>[65]</sup>. P27 wirkt in ähnlicher Weise auf die cyclin-abhängige Kinase 1 (CDK 1), deren Aufgabe das Einleiten der M-Phase ist. Ohne funktionierende CDK 1 kommt es zu einem alterungsprozessartigem Arrest der G2-Phase.<sup>[66]</sup> Zu dem hat die Inhibition der CDK 1 einen verstärkenden Rückkopplungseffekt, der in einer nuklearen Stabilisierung von p53 besteht, welches daraufhin Mcl-1 inhibiert und dadurch die Freisetzung von Cytochrom C aus dem Mitochondrium erleichtert. Auch die NADPH Oxidase NOX4 wird aktiviert<sup>[67]</sup>, was zu einer messbar erhöhten ROS-Produktion im Zytosol führt, die sich ebenfalls proapoptotisch auswirkt. Gleichzeitig vermindert p53 die Aktivierung des Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B, der normalerweise die Aktivität des anti-apoptotischen Protein cIAP2 steigert und so indirekt die Initiatorcaspase 8 inhibiert<sup>[68]</sup>. Ist Caspase 8 hingegen aktiv kommt es zur gesteigerten Produktion der aktiven Form der Effektorcaspase 3<sup>[69]</sup>.

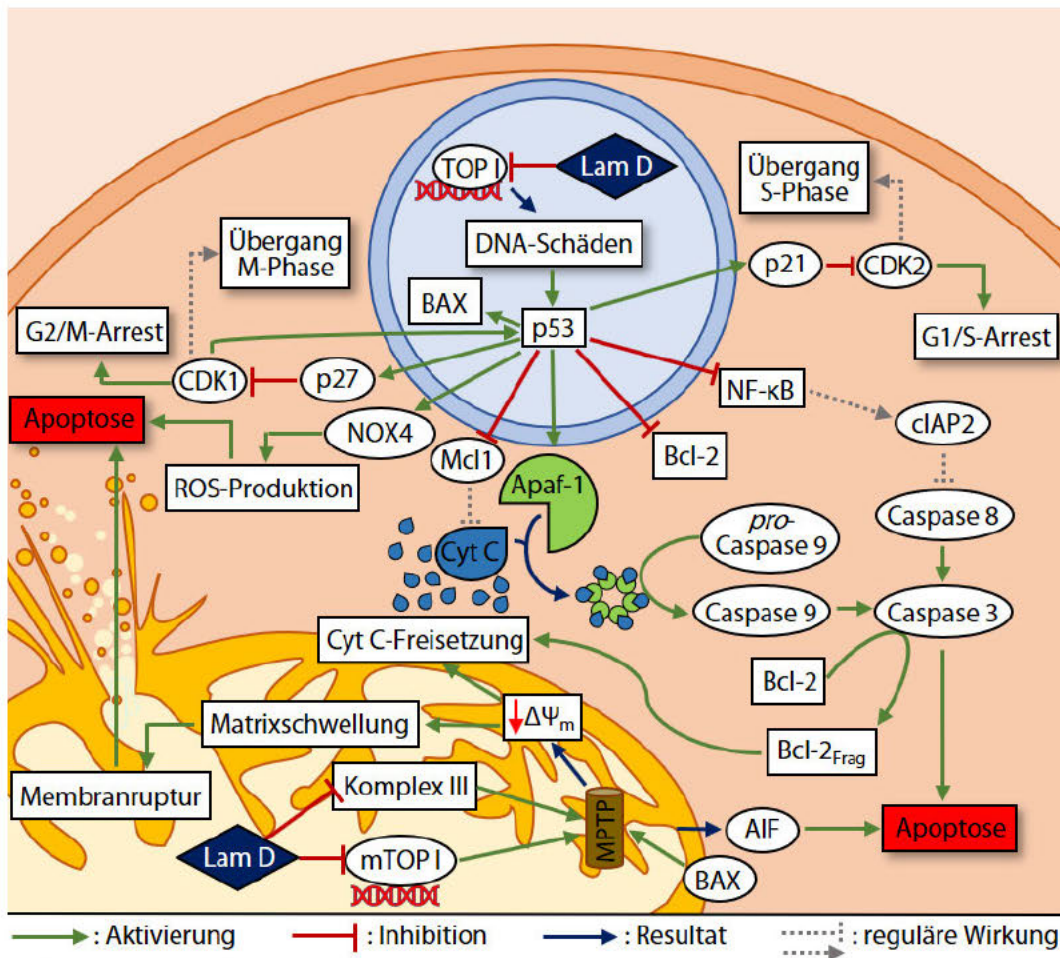


Abbildung 9: Mögliche Signalwege der durch Lamellarin D (4) eingeleiteten Apoptose.

#### Mitochondrieller Weg zur Apoptose

Man geht davon aus, dass der durch Lamellarin D (4) ausgelöste mitochondrielle Signalweg, der schließlich zur Apoptose führt, eng mit den sogenannten MPTPs, beziehungsweise einer schlagartig stark erhöhten Membranpermeabilität

zusammenhängt.<sup>[57, 59-61]</sup> Die mitochondrielle Permeabilitätsübergangspore (MPTP) ist eine spezielle Art von  $\text{Ca}^{2+}$ -aktivierter Pore in der inneren Mitochondrienmembran. Das Transmembranprotein wurde 1976 von den Herren Hunter und Haworth entdeckt.<sup>[70]</sup> Seine Funktion und sein Einfluss auf die intrazellulären Signalwege wurden intensiv erforscht.<sup>[71]</sup> Es wurde festgestellt, dass die Pore im Zusammenhang mit  $\text{Ca}^{2+}$ - oder Stress induzierten Zelltod steht.<sup>[72]</sup> Zu diesem Organellenstress zählen zum Beispiel Schäden an der mitochondriellen DNA, Störung der Atmungskette oder eine erhöhte ROS-Produktion. Durch jeden dieser Faktoren kann es zu einer vermehrten Ausbildung an MPTPs in der inneren Membran kommen. Die Öffnung dieser Poren bewirkt einen Verlust des Membranpotentials  $\Delta\Psi_m$ , ein Anschwellen der Mitochondrienmatrix, stellenweise eine Ruptur der Membranen und die Freisetzung von verschiedenen pro-apoptotischen Faktoren wie Cytochrom C und apoptose-induzierender Faktoren (AIF).<sup>[73-74]</sup> Die von MPTPs vermittelte Abgabe pro-apoptotischer Faktoren an das Cytoplasma kann außerdem durch pro-apoptotische Proteine wie Bax induziert werden.<sup>[75]</sup> Lamellarin D (**4**) inhibiert die Funktion der mitochondriellen Topoisomerase I,<sup>[62]</sup> was zu DNA-Schäden führt. Es inhibiert zusätzlich den Komplex III der mitochondriellen Atmungskette,<sup>[61]</sup> was eine verminderte Zellatmung nach sich zieht. Beides sind klassische Aktivatoren der MPTPs. Die Öffnung der Poren führt zu einer Anschwellung der Mitochondrienmatrix, was zu einer Ruptur der Membranen und dem Austreten der Matrixbestandteile in das Zytosol führt. Die Detektion dieser Bestandteile im Zellinneren löst die Einleitung des intrinsischen Zelltodes aus.<sup>[76]</sup> Das ins Zytosol freigesetzte Cytochrom C verbindet sich mit Apaf-1 zu einem hexameren Apoptosom, dass die Pro-Caspase 9 in die aktive Initiatorcaspase 9 spaltet.<sup>[77]</sup> Die Caspase 9 setzt eine apoptotische Protease-Kaskade in Gang und spaltet die Effektorcaspase 3 in ihre aktive Form (Caspase 3), einer der wichtigsten Mediatoren der Apoptose<sup>[78-79]</sup>. Zusätzlich ist die Caspase 3 Teil einer sich selbst verstärkenden proapoptotischen Signalkette, so spaltet sie das anti-apoptotische Bcl-2-Protein in ein proapoptotisches Bcl-2-Fragment, das nach Translokation zum Mitochondrium dort die Cytochrom C-Freisetzung fördert.<sup>[80]</sup>

Zwar fließen die beiden Signalwege an manchen Stellen ineinander ein und können sich ebenso gegenseitig beeinflussen, jedoch gilt es als erwiesen, dass sie unabhängig voneinander ausgelöst werden können.<sup>[56-57]</sup> Inwieweit die für den Wirkmechanismus von Lamellarin D (**4**) getroffenen Aussagen auf andere Lamellarine übertragbar ist bleibt abzuwarten. Des Weiteren stützen sich die Beobachtungen mit überwältigender Mehrheit auf Zelltests mit P388-Zellen, umfassende Untersuchungen der Wirkweise mit einer Auswahl vieler verschiedener Zelllinien stehen noch aus.

### 1.2.1.3 Umkehr von multipler Arzneimittelresistenz (MDR)

Eine der größten Herausforderungen der modernen systemischen Krebstherapie ist die multiple Arzneimittelresistenz. Diese *multiple drug resistance* (MDR) ist charakterisiert durch eine merkliche Widerstandsfähigkeit der betroffenen Krebszellen gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika, die weder gemeinsame Strukturmerkmale noch die Zielstruktur teilen. Der Ursprung dieser beobachteten Resistenz liegt in einem abnormalen proteinvermittelten Arzneimitteltransmembrantransport. Eine verminderte Aufnahme in

die Zelle zusammen mit einem erhöhten Efflux des Wirkstoffes aus der Zelle heraus, führen zu einer in der Summe zu geringe Konzentration der zytotoxischen Verbindung innerhalb der Krebszelle. Maßgeblich verantwortlich für diese Art des deregulierten Zelltransportes ist das so genannte p-Glykoprotein, ein Transmembrantransporter des ABC-Typs.<sup>[81]</sup> Bei der Suche nach neuen Wirkstoffen im Kampf gegen die beschriebene Arzneimittelresistenz konzentriert man sich derzeit auf Verbindungen, die trotz Überexpression des p-Glykoproteins in der Lage sind ihre zytotoxische Wirkung zu entfalten, also nicht zu den Substraten des Transporters zählen oder in der Lage sind, selbigen zu inhibieren und so die Arzneimittelresistenz aufzuheben. In diesem Zusammenhang wurden 1996 verschiedene Lamellarine bezüglich ihrer zytotoxischen Wirkung auf arzneimittelresistente Zellen und im Hinblick auf eine Verwendung als potentieller *resistance modifier agent* (RMA) getestet. Von den getesteten Verbindungen zeigten Lamellarin D-triacetat, Lamellarin K (11), Lamellarin K-triacetat, Lamellarin M (13) und Lamellarin N-triacetat (14) das größte Maß an Zytotoxizität. Ihre Aktivität in MDR-Zellen war mit der in nicht resistenten Zelllinien vergleichbar. Lamellarin I (9) war in der Lage die Resistenz gegenüber Vinblastin, Daunorubicin und Doxorubicin einer P388-Zelllinie vollständig aufzuheben. Um den gleichen Effekt mit dem bekannten RMA Verapamil (37) zu erzielen war im kompetitiven Test eine 10-fach höhere Dosis notwendig.<sup>[82]</sup> Die hohe Effizienz von Lamellarin I (9) zusammen mit seiner verhältnismäßig geringen Toxizität eröffnen potentiell einen zukünftigen Einsatz des Naturstoffes als ergänzende RMA-Medikation in Kombination mit einem traditionellen Chemotherapeutikum.

Wenige Jahre später wurden die Lamellarine E (5),  $\chi$ , A3, A6 ebenfalls als Inhibitoren des p-Glykoproteins identifiziert. Sie zeigten sich ebenso in der Lage die p-Glykoprotein vermittelte multiple Arzneimittelresistenz umzukehren. Darüber hinaus konnte in dieser Studie eine direkte Korrelation zwischen dem Methylierungsgrad der Alkaloide und der inhibitorischen Wirkung auf das p-Glykoprotein festgestellt werden. Der künstliche permethylierte Lamellarin G-trimethylether (38) zeigte eine der höchsten Aktivitäten bei der Umkehr der Resistenz der Krebszellen.<sup>[25]</sup> Betrachtet man die Strukturen von Verapamil (37), Lamellarin I (9) und Lamellarin G-trimethylether (38), so scheint es in der Tat einen Zusammenhang zwischen der Zunahme der Fähigkeit zur Umkehr der MDR und der Anzahl an Methoxygruppen in den Strukturen zu geben (siehe Abbildung 10).

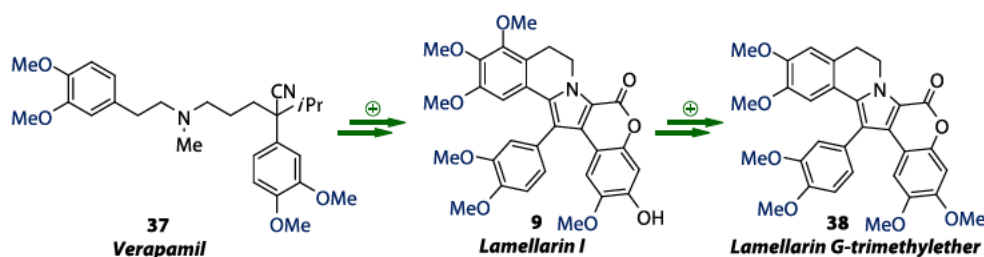


Abbildung 10: Verapamil (37), Lamellarin I (9) und Lamellarin G-trimethylether (38) geordnet nach zunehmender Stärke der Umkehr der multiplen Arzneimittelresistenz (von links nach rechts zunehmend).

Bezüglich der Lamellarine des Typs II ist für Lamellarin O (15) eine moderate Fähigkeit zur Umkehrung von p-Glykoprotein vermittelter MDR bei milder Zytotoxizität festgestellt



worden.<sup>[24]</sup> In Bezug auf die Arzneimittelresistenz, die durch das *breast cancer resistance protein* (BCRP)<sup>[83]</sup> verursacht wird, hat Lamellarin O (15) sich als starker und selektiver Inhibitor erwiesen.<sup>[84]</sup>

### 1.2.2 Inhibitorische Eigenschaften gegenüber Proteinkinasen

Die Inhibition bestimmter Proteinkinasen ist sowohl für anti-tumorale Anwendungen als auch im Kampf gegen neurodegenerative Erkrankungen von Bedeutung; die Stoffklasse der Lamellarine zeigt für beide Anwendungsbereiche großes Potential.

Morbus Alzheimer ist eine progressiv und irreversibel fortschreitende neurodegenerative Erkrankung. 1984 wurde das Peptid Amyloid- $\beta$  erstmals aus den Hirnhautblutgefäßen eines verstorbenen Alzheimerpatienten isoliert und sequenziert.<sup>[85]</sup> Nur wenig später wurde dieses als der Hauptbestandteil der senilen Plaques identifiziert, deren Anhäufung im Hirngewebe als wesentliches Element der Alzheimer-Pathogenese gilt.<sup>[86]</sup> Aus diesen beiden Befunden entwickelte sich die Theorie, die heute als *Amyloid-Kaskaden-Hypothese* bekannt ist, gemäß derer alle während der Alzheimererkrankung auftretenden Symptome und biogenetischen Veränderung sich auf das Kernereignis eines desregulierten Amyloid- $\beta$ -Haushalts im Gehirn zurückführen lassen.<sup>[87-88]</sup> Amyloid- $\beta$  entsteht bei der Endoproteolyse des Typ-1-Membranproteins APP durch das Enzym  $\beta$ -Sekretase (BACE).<sup>[89]</sup> Daher könnte ein therapeutischer Ansatz zur Behandlung der Symptome der Alzheimererkrankung die Inhibition genau dieser Kinase sein. Die Lamellarine O1 (19), O2 (20) und O (15) konnten im Test ein moderates Level einer BACE-Inhibition (40-60%) erzielen und könnten in Zukunft als Pharmakophore zur Entwicklung effektiverer BACE-Inhibitoren dienen.<sup>[24]</sup> Einen weiteren Ansatzpunkt bietet die Inhibition der Gruppe von Kinasen, die durch ihre gemeinschaftliche Rolle bei der Hyperphosphorylierung des Tauproteins den Verlauf der Krankheit vorantreiben; dabei sind vor allem die Casein-Kinase 1 (CK1 $\delta$ ), die Cyclin-abhängiger Kinase 5 (CDK 5) und die Glykogen-Synthase-Kinase 3  $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) zu nennen.<sup>[90-91]</sup> In diesem Zusammenhang wurde eine Gruppe von Lamellarinen und Ningalinen auf ihre inhibitorischen Eigenschaften auf diese Schlüsselenzyme untersucht. Die Ningaline B (27), E und F waren fähig CK1 $\delta$  und GSK3 $\beta$  zu inhibieren, nur Ningalin B (27) zeigte auch eine Wirkung auf CDK5. Im Gegensatz hierzu konnte bei den Lamellarinen Z, G (7) und A6 keinerlei inhibitorische Wirkung gegenüber CK1 $\delta$  festgestellt werden, während alle drei Alkaloide in der Lage waren die Funktion der CDK 5 effektiv zu blockieren, darüber hinaus konnte Lamellarin Z auch die GSK3 $\beta$  inhibieren.<sup>[36]</sup> An anderer Stelle konnten auch für die Lamellarine D (4), Lamellarin N (31) und Lamellarin L (12) eine inhibitorische Wirkung auf die Proteinkinasen CDK5, GSK3 $\beta$  und DYRK1A, PIM-1 und CDK1 festgestellt werden.<sup>[43]</sup> Die „*dual specificity, tyrosine phosphorylation regulated Kinase 1A*“ DYRK1A, ist ebenfalls eine Enzym, dessen Aktivität in Zusammenhang mit der Entstehung neurodegenerativer Krankheiten wie Morbus Alzheimer und dem Down-Syndrom steht.<sup>[92-93]</sup> *Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase* (PIM-1) hingegen ist sowohl für die Alzheimertherapie als auch für die Behandlung von Prostatakrebs ein attraktives Ziel.<sup>[94-95]</sup> Die cyclin-abhängige Kinase 1 (CDK1) übt eine regulierende Funktion im Voranschreiten oder Abbruch des

Zellzyklus aus; eine Inhibition ist vor allem im Kontext mit Krebserkrankungen von Interesse.<sup>[96-97]</sup> Im direkten Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte für sechs verschiedene Kinasen (CDK1/5, GSK3 $\beta$ , PIM1, DYRK1A, CK1) zeigte Lamellarin N (**31**) aus einer Reihe von Lamellarinen die stärkste suppressive Wirkung, zugleich zeigte es eine Selektivität gegenüber einer kleinen Auswahl pharmakologisch wichtiger Kinasen wie VEGFR1/2, Flt-3, PDGFR, Lck, Lyn.<sup>[43]</sup>

### 1.2.3 Antivirale Eigenschaften

1981 schilderte ein Bericht der US-Gesundheitsbehörde den verheerenden Krankheitsverlauf einer speziellen Art von Lungenentzündung bei fünf zuvor gesunden Männern;<sup>[98]</sup> was als kleine medizinische Anomalie begann, entwickelte sich schnell zu einer der bedrohlichsten weltweiten Pandemien. Ab 1982 war die komplexe Kombination aus verschiedenen beschriebenen Symptomen unter dem Begriff *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, erworbenes Immunschwächesyndrom (kurz: AIDS) bekannt.<sup>[99]</sup> Seit Beginn des Ausbruchs bis zum Ende des Jahres 2018 sind ungefähr 32 Millionen Menschen an den Folgen einer AIDS Erkrankung verstorben,<sup>[100]</sup> bis ins Jahr 2030 soll diese Zahl auf 75 Millionen ansteigen.<sup>[101]</sup> AIDS wird ausgelöst durch die Infektion mit dem *human-immunodeficiency-virus*, welches 1983 von Montagnier et al. entdeckt wurde.<sup>[102]</sup> Den Gruppen von R. Gallo und J. A. Levy gelang es im Nachhinein einen kausalen Zusammenhang zwischen der Virusinfektion und der sich entwickelnden Immundefizienz in Patienten herzustellen.<sup>[103-104]</sup>

Die Bekämpfung des HI-Virus ist bis heute, eine der Kernherausforderungen der medizinischen und biochemischen Forschung; aktive Leitstrukturen sind in diesem Zusammenhang begehrter denn je.

Das *human-immunodeficiency-virus-type 1* umfasst 15 Proteine und eine RNA; von diesen 15 Proteinen sind insbesondere drei interessant. Die sogenannten Polproteine die HIV-1-Protease, HIV-1-Reverse-Transkriptase und die HIV-1-Integrase spielen eine essentielle Rolle bei der Vermehrung des Virus im Wirt.<sup>[105]</sup> Während es zur Entwicklung und Anwendung von Inhibitoren der Integrase und der reversen Transkriptase bereits umfangreiche Forschung gibt,<sup>[106-107]</sup> bleibt das Feld um die Integrase-Inhibitoren mit drei zugelassenen Präparaten und wenigen in der Entwicklung weitgehend unbestellt.<sup>[108-109]</sup>

Die Funktion der HIV-Integrase ist es, die Stränge der Wirts-DNA zu schneiden, die virale cDNA einzubringen und die Stränge anschließend zu religieren. Auf diese Weise kapert das Virus den Replikations-Apparat der Wirtszelle und nutzt diesen fortan zur Produktion und Vermehrung des Virus in der Zelle.<sup>[110]</sup> Ein vielversprechender Kandidat für die Entwicklung eines Integrase-Inhibitors könnte Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**) sein. In einem vergleichenden Assay mit anderen Lamellarinen zeigte es eine ausgeprägte inhibitorische Wirkung gegenüber des Enzyms, sowohl die Spaltaktivität als auch der Strangtransfer ließen sich bereits bei niedrigen Dosen (IC<sub>50</sub>: 16–22  $\mu$ M) im mikromolaren Bereich unterdrücken. Zusätzlich konnte das Lamellarin **33** die Vermehrung des Virus in Zellkultur verhindern und zeigte dabei eine verhältnismäßig geringe Toxizität.<sup>[19]</sup> Ein

geringes Maß an Zytotoxizität ist wünschenswert, da diese zusammen mit aufkeimenden Resistenzen bei der Entwicklung der anderen beiden Linien von Inhibitoren sich immer wieder als enorme Hindernisse erwiesen hatten.<sup>[106-107, 111]</sup> Im Zuge der Ausübung seiner Funktion der DNA-Integration, bildet das Enzym zusammen mit der Virus-DNA und verschiedenen weiteren Proteinen so genannte *proteinintegration complexes* (PICs) aus.<sup>[112]</sup> In den durchgeführten Assays wies Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**) auch gegenüber dieser Komplexe eine hohe suppressive Aktivität auf; die Natur der Interaktion der Verbindung **33** mit den PICs gewährt dabei eine akkuratere Vorhersage des *in vivo* Verhaltens der beiden Komponenten zueinander als herkömmliche Enzym-Assays. Um sicherzustellen, dass es sich bei den beobachteten Effekten nicht um Wechselwirkungen des Alkaloids **33** mit der Virushülle und dessen Membranverhalten handelt, wurde zusätzlich ein Experiment mit einem künstlich erzeugten Virus durchgeführt, welcher anstelle der üblichen HIV-Hülle eine andere Oberflächenstruktur besaß. Allerdings war Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**) auch in der Lage diesen Ablegervirus zu inhibieren. Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Studie war, dass die inhibitorische Wirkung des Lamellarins **33** sich verringert, wenn anstelle des kompletten Proteins nur das isolierte aktive Zentrum verwendet wird. Diese Beobachtung lässt Raum für Spekulationen bezüglich der Art der Interaktionen zwischen Molekül und Protein.<sup>[19]</sup> Um die Wirkweise des Sulfats **33** besser zu verstehen, synthetisierten Faulkner et al. Lamellarin  $\alpha$  (**32**), Lamellarin  $\alpha$ -13,20-disulfat (**39**) sowie Lamellarin H (**8**) und verglichen die Zytotoxizität gegenüber Krebszellen und die Inhibition der HIV-1-Integrase mit denen des Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfats (**33**) (siehe Abbildung 11).<sup>[113]</sup>

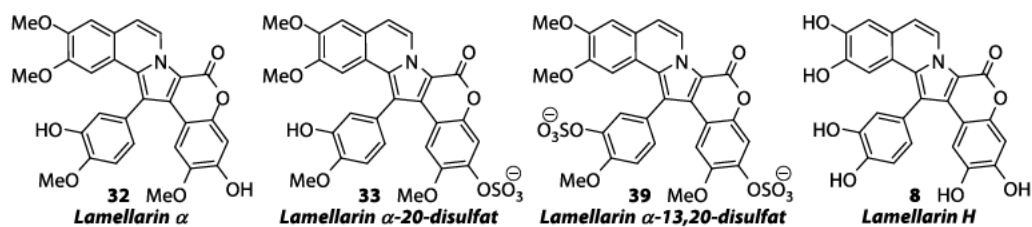


Abbildung 11: Synthetisierte Lamellarine für die Analyse der Strukturwirkungsbeziehung von Faulkner.

Wie erwartet zeigten die Sulfate der Testreihe eine deutlich geringere Toxizität gegenüber der HeLa-Zellen als die regulären Lamellarine. Die suppressive Wirkung bezüglich der HIV-Integrase wurde anhand eines Assay ermittelt, indem Ziel-DNA und Virusstellvertreter-DNA zusammen mit HIV-1-Integrase inkubiert und anschließend die Akkumulation von Strangtransferprodukten gemessen wurde. Lamellarin  $\alpha$  (**32**) erbrachte keinerlei Anzeichen einer inhibitorischen Aktivität, während Lamellarin H (**8**) eine überraschend starke Unterdrückung des Enzyms erzielen konnte und zusätzlich eine noch stärkere Inhibitorwirkung gegenüber der nebenbei getesteten MCV Topoisomerase ausübte. Das Disulfat **39** zeigte einen schwächeren Effekt als Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**) gegenüber der HIV-Integrase und wies ebenfalls Eigenschaften eines MCV Topoisomerase-Inhibitors auf. Aus den Ergebnissen der Untersuchungen ging die Struktur des Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfats (**33**) als das beste Pharmakophor für einen Integraseinhibitor

hervor. Keines der Derivate konnte eine höhere inhibitorische Leistung bei entsprechender Selektivität und geringer Toxizität erzielen.<sup>[113]</sup>

Um die Strukturwirkungsbeziehung des Lamellarins **33** genauer zu ergründen unterzogen M. Iwao et al. Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**) vergleichenden Assays mit einem offenkettigen Pyrrolsulfatanalogon sowie Lamellarin  $\alpha$  (**32**), Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**), Lamellarin  $\alpha$ -13-sulfat, Lamellarin  $\alpha$ -13,20-disulfat (**39**), Lamellarin U-20-sulfat und Lamellarin N-8,13,20-trisulfat.<sup>[114]</sup> Lamellarin  $\alpha$  (**32**) und das Pyrrolderivat zeigten keine inhibitorische Aktivität gegenüber der Integrase. Die übrigen Lamellarine erzielten gute Resultate, wobei Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**) erneut als potentester Inhibitor hervorstach. Die Zellgiftigkeit der Sulfate wurde mittels eines WST-1-Assays mit HeLa/CD4-Zellen analysiert. Bei 24 Stunden Inkubation der Zellen mit einer Dosis von jeweils 100  $\mu$ M konnte für keines der Sulfate eine zellschädigende Wirkung nachgewiesen werden. Bezugnehmend auf eine Veröffentlichung von Cushman et al., aus der hervorgegangen war, dass die Aufnahme eines Wirkstoffes durch eine Sulfatsubstitution an der Grundstruktur behindert werden kann,<sup>[115]</sup> wurden Experimente zum Zusammenhang zwischen mangelnder Zytotoxizität und mangelnder Aufnahme der Stoffe ins Zytosol durchgeführt. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Lamellarin-Derivate, die eine Sulfatgruppe tragen nicht in der Lage sind die hydrophobe Zellmembran zu passieren, was die bisherige Wirkhypothese grundlegend in Frage stellte. Da die Alkaloide nicht in der Lage waren in die Zellen zu gelangen, muss ihre antivirale Wirkung auf die Inhibition eines anderen Mechanismus in der

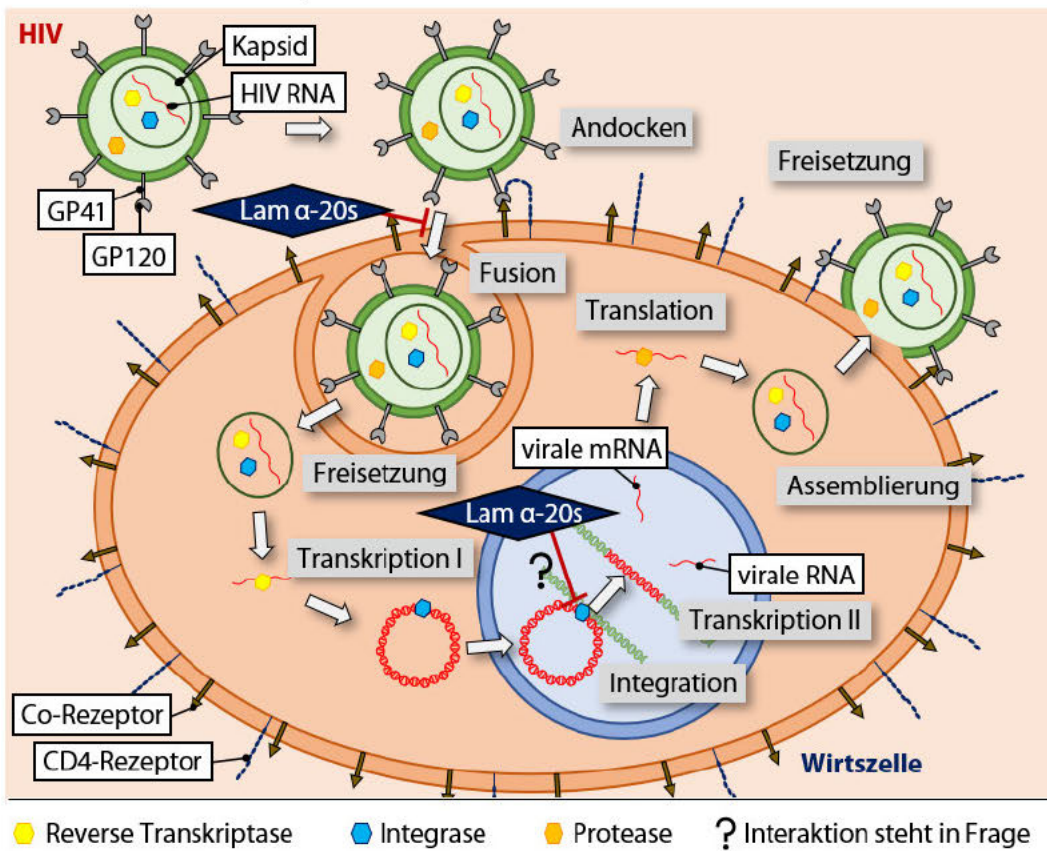


Abbildung 12: Mögliche Angriffspunkte von Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**) im HIV-Lebenszyklus.



Virusvermehrung zurück zuführen sein. Ein möglicher Angriffspunkt für Inhibitoren ist der Schritt der Membranfusion (siehe Abbildung 12).<sup>[116]</sup> Der Eintritt des HI-Virus-1 in die Wirtszelle beruht auf der Interaktion der viralen Glykoproteine gp120/gp41(Env), die sich auf der Hülle des Virus befinden, mit den CD4-Molekülen und ihren Co-Rezeptoren auf der Oberfläche der humanen Zelle. Durch diese Interaktion wird die Membranfusion eingeleitet, die es dem Virus erlaubt in die Zelle zu gelangen und diese zu infizieren (siehe Abbildung 12).<sup>[117-118]</sup> Wirkstoffe, die dies verhindern bezeichnet man als *entry inhibitors*; der bekannteste Vertreter dieser Klasse ist Enfuvirtid.<sup>[119]</sup> Anhand eines Assays speziell entwickelt zur Erfassung von Env-vermittelter Zell-Zell-Fusion konnte eine effektive inhibitorische Wirkung der getesteten Lamellarinsulfate nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Lamellarinsulfate *in vitro* bei direktem Kontakt mit dem viralen Enzym zwar eine inhibitorische Wirkung auf die HIV-1-Integrase ausüben können, der Ursprung ihrer antiviralen Wirkung aber in der Inhibition des Eintritts des Virus in die Zelle liegt.<sup>[114]</sup> Der schematische Ablauf des Eindringens des HI-Virus 1 und die mögliche Angriffspunkte von Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**) sind in Abbildung 12 skizziert, als Inhibitionspunkte kommen der Schritt des Andockens des Virus beziehungsweise die Membranfusion und der Schritt der Integration der Virus-DNA in die Wirts-DNA in Frage.

#### 1.2.4 Weitere Eigenschaften

Neben den intensiv erforschten Eigenschaften der Lamellarine wie ihrer anti-tumoralen Wirkung, ihrer Fähigkeit zur Überwindung der multiplen Arzneimittelresistenz, ihrer inhibitorischen Wirkung auf verschiedene Kinasen und ihren antiviralen Eigenschaften gibt es noch mehrere, weniger signifikante biologische Aktivitäten, die im Laufe der Jahre vereinzelt oder mehrfach dokumentiert wurden. Zu den weniger bekannten biologischen Aktivitäten zählen immunmodulatorische Eigenschaften, die für die Lamellarine K (**11**) und L (**12**) nachgewiesen wurden. Beide Lamellarine zeigten eine intensive immunsuppressive Wirkung bei moderaten, nicht toxischen Konzentrationen.<sup>[14]</sup> Für Lamellarin D (**4**) konnte eine Unterdrückung der Ausschüttung von entzündungsfördernden Faktoren wie Interleukinen (IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-8) und des Cytokins TGF- $\beta$  nachgewiesen werden.<sup>[58]</sup> Antioxidative Eigenschaften konnten für die Lamellarine  $\gamma$ , K (**11**), U und I (**9**) bei Konzentrationen im millimolaren Bereich nachgewiesen werden.<sup>[22]</sup>

Lamellarin O (**15**) zeigte in einem Assay gegenüber des gram-positiven Bakteriums *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) starke antibakterielle Eigenschaften.<sup>[24]</sup>

### 1.3 Literaturbekannte Lamellarinsynthesen

Die bereits früh entdeckten vielseitigen und heterogenen biologischen Aktivitäten der Lamellarine (siehe Kapitel 1.2) weckten das Interesse vieler Forschungsgruppen und boten großen Anreiz zur umfassenden Erforschung des pharmakologischen Potentials dieser Stoffklasse. Schnell war klar, dass der Bedarf an Substanzen durch die Isolierung aus biologischen Quellen mit einer Effizienz von beispielsweise 3–13 mg Substanz pro Schnecke<sup>[12]</sup> nicht zu decken war. Infolgedessen wurde in den vergangenen 35 Jahren ein breites Spektrum an organischen Totalsynthesen für viele der natürlich vorkommenden Lamellarine entwickelt.<sup>[40, 114, 120-150]</sup> Die verwendeten Synthesestrategien lassen sich grob in zwei Arten unterteilen; ringaufbauende Synthesen, bei denen der zentrale Pyrrolring während der Synthese entsteht und Synthesen, die von einem intakten Pyrrolring ausgehen und diesem durch Kondensationen und Substitutionen zu einem hexacyclischen Ringsystem erweitern. Um einen Eindruck vom Aufbau dieser Totalsynthesen zu erhalten, sollen in diesem Unterkapitel exemplarisch für die beiden Strategien jeweils zwei Beispielsynthesen aus der Literatur vorgestellt werden.

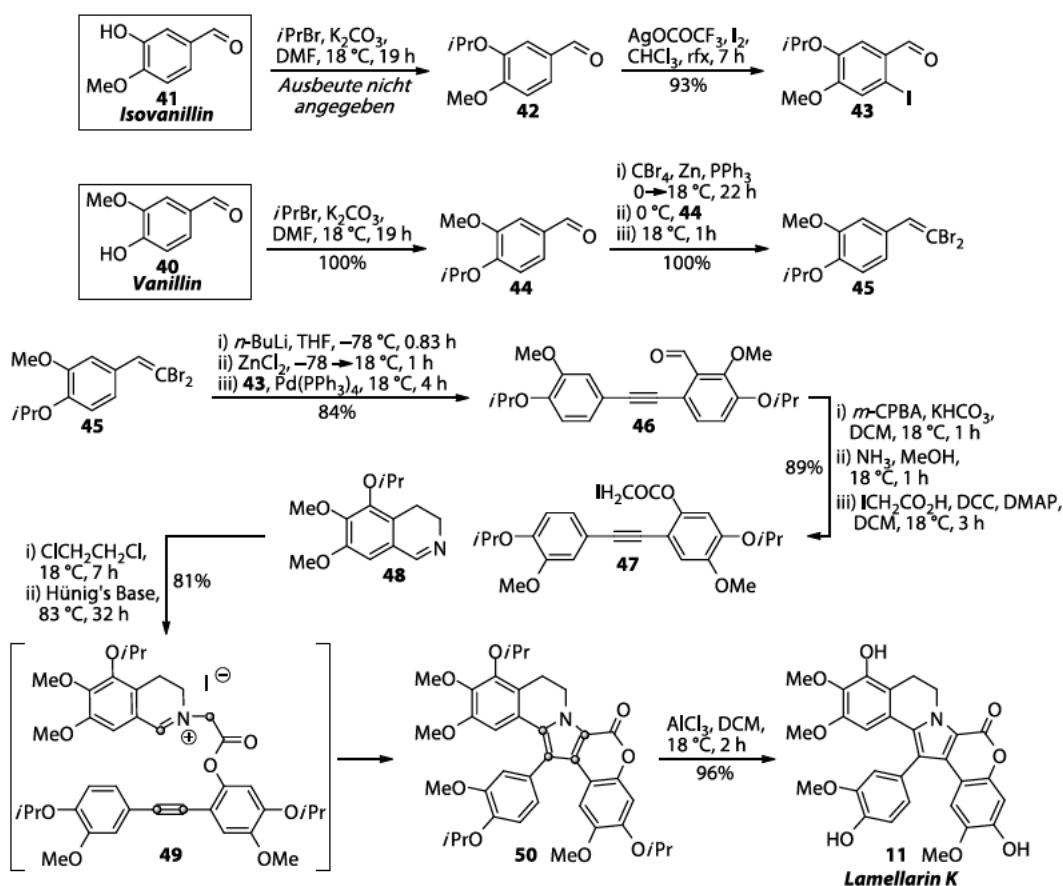
#### 1.3.1 Ringaufbauende Totalsynthesen

Ein Beispiel für eine ringaufbauende Lamellarinsynthese ist die Synthese von Lamellarin K (**11**) aus dem Jahr 1997 von Banwell et al.<sup>[121]</sup> Zu Beginn wurden die Hydroxygruppen von Vanillin (**40**) und von Isovanillin (**41**) basenvermittelt mit einer Isopropylschutzgruppe versehen (siehe Schema 2). Das geschützte Isovanillin **42** wurde unter Verwendung von Silber(I)trifluoracetat und elementarem Iod elektrophil selektiv in C2-Position halogeniert. Bezüglich des Ablaufes der Reaktion, geht man davon aus, dass die aktive Iodspezies *in situ* aus dem Acetat und dem Halogen gebildet wird und extrem reaktiv ist und umgehend weiter reagiert.<sup>[151-152]</sup> Das Aryliodid **43** wurde mit einer Ausbeute von 93% erhalten, zur vorangegangenen Blockierung der Alkoholgruppe wurde keine Ausbeute angegeben. Aus Tetrabromkohlenstoff und dem Aldehyd **44** entstand unter Einwirkung des Phosphins ein geminales Dihalogenolefin **45** gemäß der von F. Ramirez postulierten Reaktion.<sup>[153]</sup> Darauf folgend wurde Verbindung **45** mit *n*-Butyllithium und Zink(II)chlorid transmetalliert, die folgende Umsetzung mit dem Aryliodid **43** stellt eine spezielle Form der Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung zur palladiumkatalysierten Kupplung eines Acetylens mit einer Iodspezies dar.<sup>[154]</sup> Das Alkin **46** wurde mit einer Ausbeute von 84% erhalten. Zusammengefasst kann man diese Reaktionssequenz als eine Corey-Fuchs-Reaktion<sup>[155]</sup> mit anschließender Negishi-Kupplung<sup>[156]</sup> betrachten. Die Aldehydgruppe von Verbindung **46** wurde dann über eine Bayer-Villiger-Oxidation<sup>[157]</sup> und Verseifung in eine Hydroxygruppe überführt. Der Alkohol wurde, entsprechend der etablierten Methode nach Steglich et al. für sterisch anspruchsvolle Substrate unter zur Hilfenahme von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (DMAP),<sup>[158-159]</sup> mit  $\alpha$ -Iodessigsäure verestert. Das Produkt **47** konnte ausgehend vom Alkin **46** mit einer Ausbeute von 89% erhalten werden, zur Synthese oder den Ausbeuten des 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-5-isopropoxyisochinolins (**48**) wurden in der Veröffentlichung keine Angaben gemacht, zusammen mit Alkin **47** reagierte dieses

umgehend zum Salz **49**. Die Zwischenstufe **49** wurde nicht isoliert sondern mit Hünig's Base<sup>[160]</sup> versetzt und erhitzt, währenddessen kam es zur Cycloaddition und *in situ* Aromatisierung. Der Lamellarin K-triisopropylether **50** konnte in einer Ausbeute von 81% erhalten werden und unter Zugabe der Lewisäure Aluminiumtrichlorid zum Naturstoff deblockiert werden. Insgesamt gelang Banwell et al. so die Herstellung von Lamellarin K (**11**) in sieben linearen Stufen ausgehend von Vanillin (**40**) mit einer Gesamtausbeute von 58%.

### Convergent total synthesis of lamellarin K

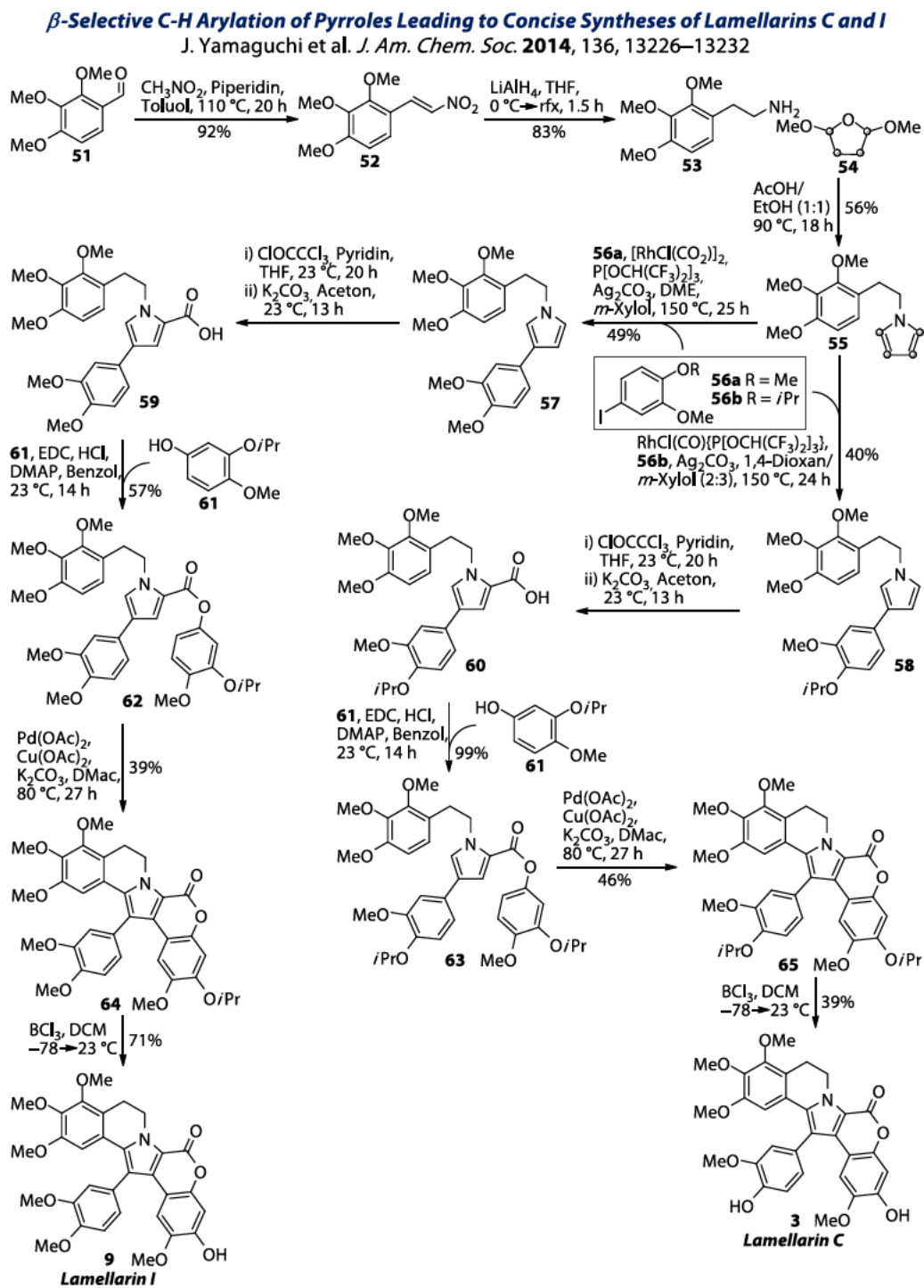
M. Banwell et al. *Chem. Commun*, **1997**, *23*, 2259–2260



Schema 2: Totalsynthese von Lamellarin K (**11**) von Banwell et al. (1997).

Ein weiteres Beispiel für eine ringaufbauende Synthese ist die Synthese von Lamellarin I (**9**) und Lamellarin C (**3**) von Yamaguchi et al. aus dem Jahr 2014 (siehe Schema 3). Als Edukt wurde kommerziell erhältlich 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd (**51**) eingesetzt, der durch Nitroolefinierung mit Nitromethan das Nitrostyrol **52** in einer Ausbeute von 92% lieferte. Durch Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid wurde die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und die Nitrogruppe reduziert, als Produkt wurde das Amin **53** in einer Ausbeute von 83% erhalten. In einer Clauson-Kaas-Reaktion<sup>[161]</sup> wurde das Phenylethylamin **53** mit 2,5-Dimethoxy-tetrahydrofuran (**54**) umgesetzt und das Pyrrol **55** in einer Ausbeute von 56% erhalten. Nachfolgend wurde die  $\beta$ -selektive Arylierung mit den

Aryliodide **56a/56b** durch gezielte Übergangsmetallkatalyse realisiert. Entsprechend der zwei angestrebten Lamellarinstrukturen **3/9** wurden die Aryliodide **56a/56b** verwendet und die arylierte Pyrrole **57/58** in einer Ausbeute von 49% beziehungsweise 40% lieferten. Folgend wurden beide Heterocyclen **57/58** einer Friedel-Crafts-Acylierung<sup>[162]</sup> mit Trichlor-acetylchlorid unterzogen, aus der alkalischen Hydrolyse gingen die freien



Schema 3: Totalsynthese von Lamellarin C (**3**) und I (**9**) nach Yamaguchi et al. (2014).

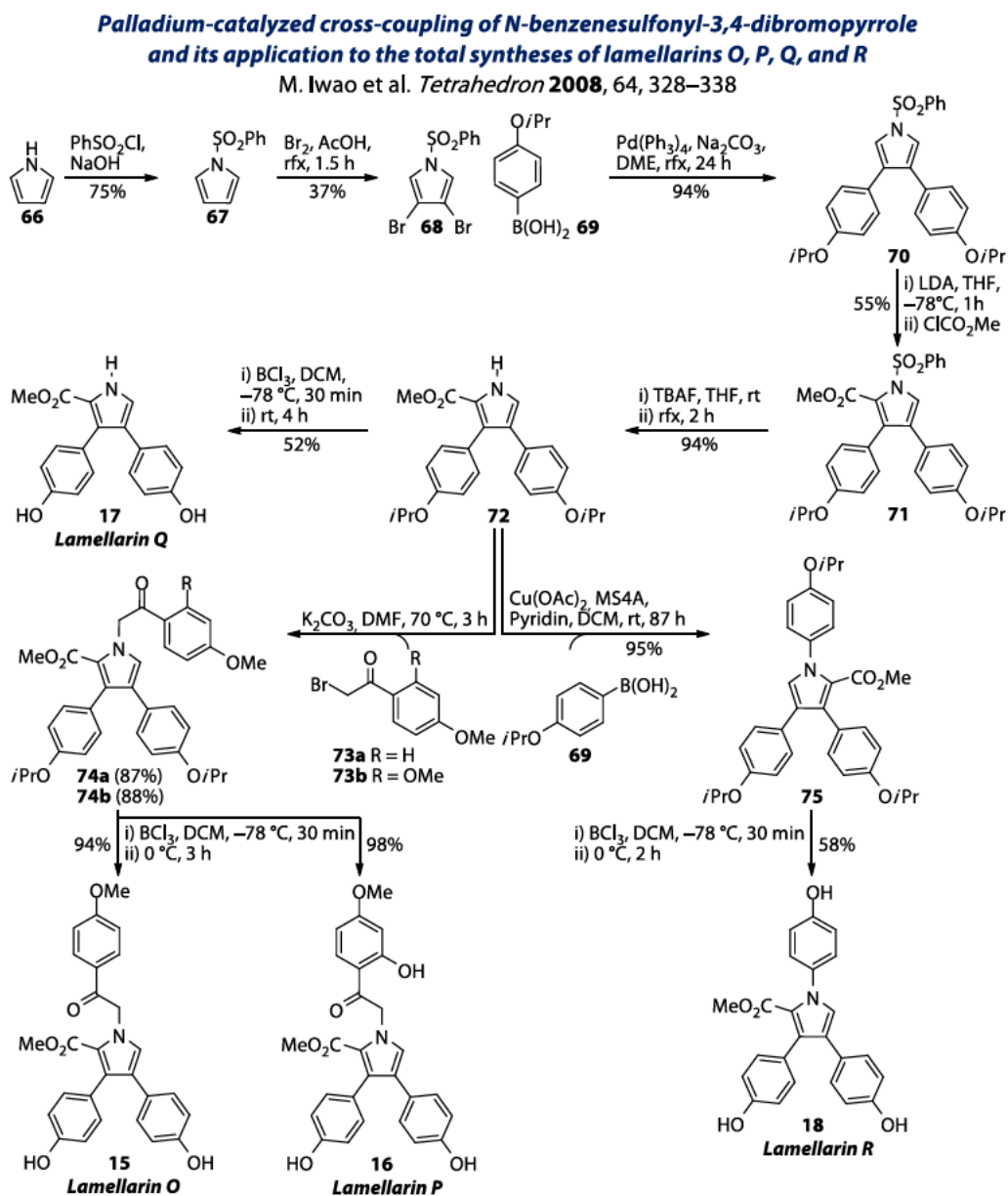
Carbonsäuren **59/60** hervor. Unter Verwendung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid als Kupplungsreagenz und 4-(Dimethylamino)-pyridin als nucleophilen Katalysator wurden die zuvor hergestellten Säuren **59/60** mit dem Phenol **61** über zwei Stufen zu den Estern **62/63** kondensiert in einer Ausbeute von 57% beziehungsweise 99%. Als nächstes galt es die C-C-Bindung zwischen den freien Arylringen und dem Pyrrolkern aufzubauen, um die gesamte Struktur in ihre planare Form zu zwingen.

Die beiden Pyrrole **62/63** wurden mit diversen Oxidantien wie Diacetoxyiodbenzol (PIDA), [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol (PIFA), 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ), Ammoniumcer(IV)-nitrat (CAN) und Kaliumperoxydisulfat behandelt; keines führte zur Bildung der dehydrogenierten Ringsysteme. Der entscheidende Schritt der Synthese konnte schließlich durch den Einsatz der palladium- und kupferunterstützten Methode nach Greaney et al. realisiert werden. Die Isopropylether **64/65** konnten erfolgreich in einer Ausbeute von 39% beziehungsweise 46% hergestellt werden. Durch finale Deblockierung mit Bortrichloridlösung wurde die Naturstoffsynthese vervollständigt. Das Lamellarin I (**9**) wurde in einer Gesamtausbeute von 3% in sieben Stufen ausgehend vom Aldehyd **51** hergestellt. Die Synthese von Lamellarin C (**3**) verlief über sieben Stufen, ebenfalls mit einer Ausbeute von 3%.

### 1.3.2 Pyrrolbasierte Lamellarinsynthesen

Die Gruppe um Masatomo Iwao veröffentlichte gleich zwei Lamellarinsynthesen, die auf der sukzessiven Modifikation des Pyrrolgrundkörpers aufbauten. Die Gegenüberstellung der beiden Synthesen zeigt, wie die Beeinflussung der natürlichen Regioselektivität einer elektrophilen Substitution am Pyrrol zwei verschiedene Wege der Totalsynthese eröffnet, die schließlich zu den beiden verschiedenen Lamellarintypen I und II führen.

Als erste Synthese, die auf der Modifikation eines Pyrrolkerns beruht, soll die Synthese der Lamellarine O (15), P (16), Q (17) und R (18) von M. Iwao et al. aus dem Jahr 2008 beschrieben werden.<sup>[136]</sup> Handelsübliches Pyrrol (66) wurde mit Benzolsulfonylchlorid



Schema 4: Synthese der Lamellarine O (15), P (16), Q (17), R (18) nach M. Iwao et al. (2008).

unter Einwirkung von Natriumhydroxid zu Verbindung **67** umgesetzt (vergleiche Schema 4). Erklärtes Ziel dieser Modifikation ist es, die Regioselektivität der nachfolgenden essigsäuren elektrophilen Bromierung zu kontrollieren. Durch die Größe der *N*-Schutzgruppe sollte eine Abschirmung der  $\alpha$ -Position erfolgen, so dass die zweifache Bromierung jeweils in  $\beta$ -Position zum Ringstickstoff erfolgte.<sup>[163-164]</sup> Iwao et al. thematisieren, dass die Ausbeute für das 3,4-Dibrompyrrol **68** mit 37% zwar relativ gering sei, die Synthese aufgrund des geringen Preises der Edukte jedoch kaum benachteilige. In einer palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> wurde das Pyrrol **68** mit zwei Äquivalenten der Boronsäure **69** in einer Ausbeute von 94% zum 4-Ringsystem **70** umgesetzt. Die verwendete Säure **69** wurde ausgehend von 4-Isopropoxybrombenzol mit einer Ausbeute von 71% nach einem Standardverfahren gewonnen. Der 1,3,4-trisubstituierte Stickstoffheterocyclus **70** wurde mit Lithiumdiisopropylamid in  $\alpha$ -Position lithiiert. Durch nachfolgende Reaktion mit Chlorameisensäuremethylester konnte die Zwischenstufe **71** mit einer Ausbeute von 55% hergestellt werden. Die Deblockierung des Stickstoffes wurde nach einer bekannten Methode von T. Sakamoto et al.<sup>[166]</sup> unter Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid mit einer Ausbeute von 94% realisiert. Das erhaltene Intermediat **72** stellte den zentralen Verzweigungspunkt der Synthese dar, da sich aus diesem durch verschiedene Modifikationen die vier angestrebten Lamellarine des Typ II<sub>s</sub> gewinnen ließen. Die Totalsynthese des Lamellarins Q (**17**) konnte unter Verwendung von Bortrichloridlösung zur Entfernung der Isopropylschutzgruppen mit einer Ausbeute von 52% beendet werden. Zum Aufbau der anderen drei Lamellarine waren drei verschiedene *N*-Arylierungen notwendig.

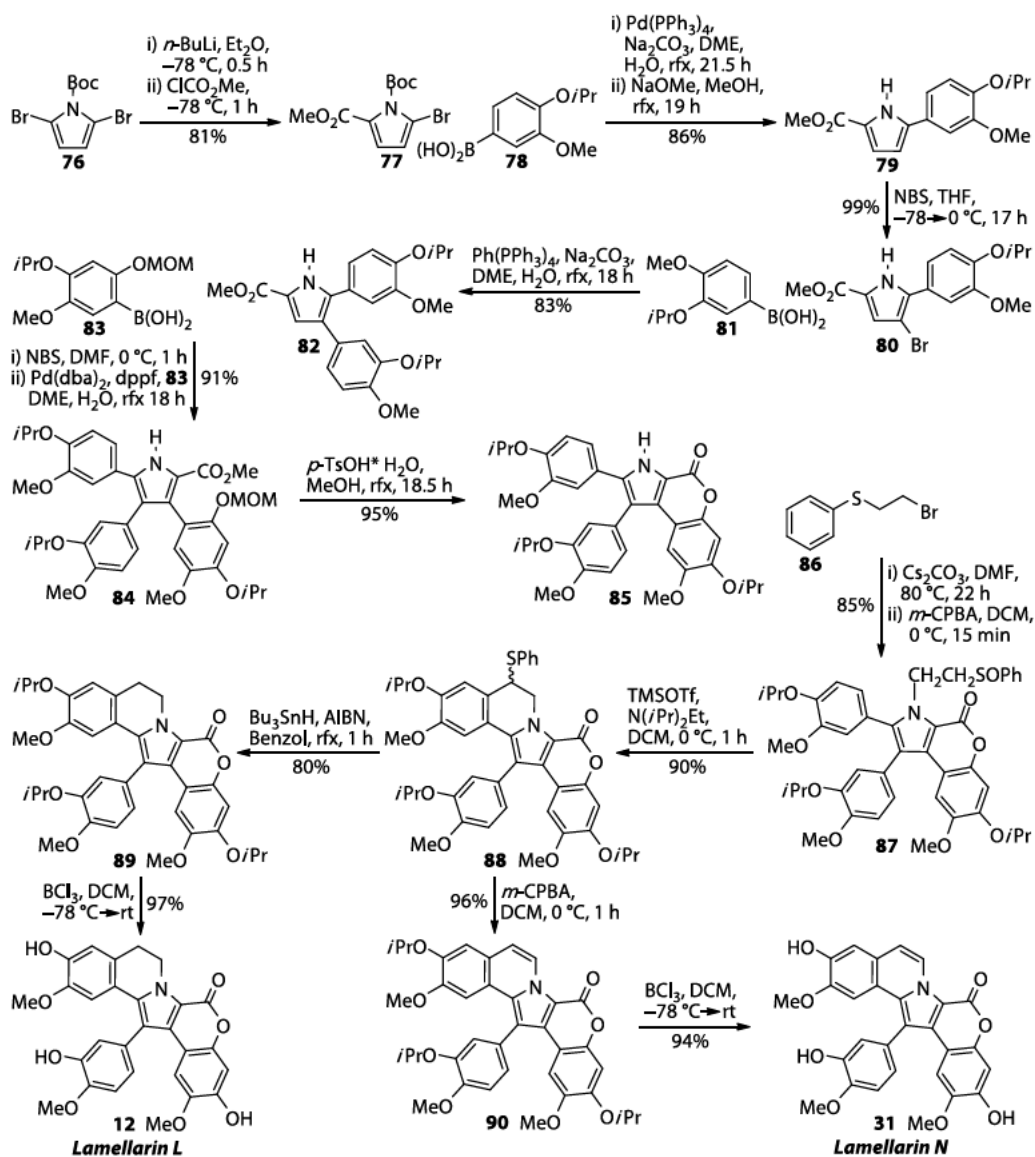
Zur Gewinnung der Lamellarine O (**15**) und P (**16**) wurde die Zwischenstufe **72** mit den Phenylacylbromiden **73a/b**, die sich bezüglich ihres Substituenten in *ortho*-Stellung zur Arylgruppe unterschieden, alkyliert. Die Reaktion zur Bildung der Tetracyclus **74a/b** war mit Ausbeuten von 87% beziehungsweise 88% näherungsweise für beide Derivate gleich erfolgreich. Die nachfolgende Deblockierung mit Bortrichlorid ergab die Lamellarine O (**15**) mit einer Ausbeute von 94% und das Lamellarin P (**16**) mit einer Ausbeute von 98%. Die Synthese des Lamellarin R (**18**) wurde durch die Kupfer(II)-vermittelte *N*-Arylierung mit der schon zuvor verwendeten Boronsäure **69** nach einem Protokoll von A. Combs et al. eingeleitet.<sup>[167]</sup> Analog zu den anderen Vertretern der Stoffklasse wurde auch hier die Deblockierung der Vorstufe **75** unter Einsatz von Bortrichloridlösung vollzogen und dabei eine Ausbeute von 58% erreicht. Iwao et. al beschreiben, dass bei allen Deblockierungen, mit Ausnahme der Lamellarin P-Vorstufe **74b** Nebenreaktionen beziehungsweise unerwünschte Demethylierungen auftraten, die es zu unterdrücken galt. Zusammengefasst lieferte die vorgestellte Synthese das Lamellarin Q (**17**) in sechs linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7%, das Lamellarin R (**18**) in sieben linearen Stufen ebenfalls mit 7% Gesamtausbeute, die Lamellarine O (**15**) und P (**16**) in sieben aufeinanderfolgenden Stufen mit Gesamtausbeuten von 11% beziehungsweise 12%. Die erfolgreiche Herstellung der Lamellarine O (**15**) und P (**16**) hat besonderes Gewicht, da diese beiden Alkaloide aufgrund



ihrer hochgradig instabilen Natur<sup>[15]</sup>, die stets in einer raschen Zersetzung nach der Isolierung resultierte, nur wenig erforscht werden konnten.

Die zweite sich dieser Strategie bedienende Totalsynthese ist die der Lamellarine N (**31**) und L (**12**) von Iwao et al. aus dem Jahr 2014; sie beruht auf der chronologischen Arylierung eines Pyrrolrings durch eine Abfolge von regioselektiven Halogenierungen und Kreuzkupplungen.<sup>[144]</sup> Die Synthesesequenz startete mit der Methoxycarbonylierung des *N*-geschützten 2,5-Dibrompyrrols **76** (siehe Schema 5). Das Pyrrol **76** wurde zunächst einem Halogen-Lithium-Austausch durch den Einsatz von Butyllithium unterzogen. Die darauffolgende Reaktion mit Methylchloroformiat lieferte den Ester **77** in einer Ausbeute von 81%. Die Synthesesequenz geht auf die entwickelten Protokolle zur Synthese derartiger

**Modular Synthesis of Lamellarins via Regioselective Assembly of  
3,4,5-Differentially Arylated Pyrrole-2-carboxylates**  
M. Iwao et al. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 529–537



Schema 5: Totalsynthese von Lamellarin N (**31**) und Lamellarin L (**12**) nach Iwao et al. (2014).



Spezies von A. D. Schlüter<sup>[168]</sup> und A. Fürstner<sup>[169]</sup> zurück. In einer palladiumkatalysierten Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> wurde die Verbindung **77** mit der Boronsäure **78** verknüpft. Die Abspaltung der *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe erfolgte unter basischen Bedingungen mit Natriummethanolat und lieferte das freie Pyrrol **79** in einer Ausbeute von 86%. Durch den Einsatz von *N*-Bromsuccinimid konnte die regioselektive Bromierung am C4-Atom des Stickstoffheterocyclus in nahezu quantitativer Ausbeute erreicht werden. Die Regioselektivität der Halogenierung geht vermutlich auf den in *meta*-dirigierenden Effekt der Estergruppe des C2-Atoms zurück. Eine zweite palladiumkatalysierte Kreuzkupplung des Pyrrolbromids **80** mit Boronsäure **81** liefert den Tricyclus **82** in einer Ausbeute von 83%. In Vorbereitung auf die finale Kreuzkupplung mit Boronsäure **83** wurde zunächst, erneut mit *N*-Bromsuccinimid halogeniert, anschließend konnte das Kupplungsprodukt **84** in einer Ausbeute von 91% über zwei Stufen erhalten werden. Bei der dritten Kreuzkupplung war ebenfalls Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator getestet worden, dieses lieferte jedoch sehr viel geringere Ausbeuten im Vergleich zu Bis(dibenzylideneaceton)-palladium(0). Die Zugabe von *para*-Toluolsulfonsäure bewirkte die Spaltung des Methylesters und die Deblockierung der phenolischen Hydroxygruppe des E-Rings, woraus die intramolekulare Lactonisierung zu Zwischenstufe **85** in einer Ausbeute von 95% resultierte. Die Alkylierung des Stickstoffs von Verbindung **85** mit Ethylbromid **86** erfolgte unter basischen Bedingungen mit Cäsiumcarbonat. Nachfolgend wurde der Thioether mit *meta*-Chlorperoxybenzoesäure zum Sulfoxid **87** umgesetzt. Die anschließende Cyclisierung im Sinne einer Pummerer-Reaktion<sup>[170-171]</sup> wurde unter den von Craig et al. beschriebenen Bedingungen<sup>[172]</sup> mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat und Hünig's Base durchgeführt und lieferte das pentacyclische Gerüst **88** in einer Ausbeute von 90%. Die radikalische Desulfurierung unter Verwendung von Tributylstannan und Azobis(isobutyronitril) nach J. Bosch et al.<sup>[173]</sup> lieferte den Triisopropylether **89** in einer Ausbeute von 80%. Durch lewissaure Etherspaltung mit Bortrichlorid wurde schließlich Lamellarin L (**12**) erhalten. Die Umsetzung der Zwischenstufe **88** mit *meta*-Chlorperoxybenzoesäure führte ebenfalls zur Abspaltung des Phenylthioetherrests allerdings unter Entstehung einer Doppelbindung zwischen dem C5- und dem C6-Atom. Der erhaltene Triisopropylether **90** wurde auf gleiche Weise deblockiert wie sein Analogon **89** und lieferte Lamellarin N (**31**). Lamellarin L (**12**) und Lamellarin N (**31**) sind korrespondierende Partner in der Reihe der Lamellarine des Typs I, sie unterscheiden sich lediglich durch den Sättigungsgrad der Bindungen im B-Ring. Beide Alkaloide **12/31** konnten in 11 linearen Schritten in einer Gesamtausbeute von 29% beziehungsweise 34% erhalten werden.

## 1.4 Lamellarin-Derivate

Bei den Lamellarin-Derivaten lässt sich zwischen zwei Klassen unterscheiden, einfache Derivate, meistens die Methylester eines natürlich vorkommenden Lamellarins, die als Modellverbindung zur Erprobung einer Synthesestrategie dienen<sup>[174-195]</sup> und solche komplexerer Natur, die der Untersuchung der Strukturwirkungsbeziehung oder der Optimierung dieser dienen.<sup>[113, 139, 196-212]</sup>

Als Grundstruktur für die Derivatsynthesen dienen oftmals die Lamellarine, die sich durch ihre ausgeprägte biologische Aktivität hervorragen haben, wie zum Beispiel Lamellarin  $\alpha$ -20-sulfat (**33**)<sup>[113, 139]</sup> und Lamellarin N (**31**).<sup>[204, 209]</sup>

Die mit Abstand heterogenste und größte Auswahl an Derivaten wurde von Lamellarin D (**4**) angefertigt,<sup>[196, 198-200, 202-203, 205-206, 210, 212]</sup> in diesen Unterkapiteln soll als erstes auf eine umfassende Studie zur Optimierung der allgemeinen Struktur eingegangen werden, danach sollen die Vielzahl der Optimierungsversuche des Lamellarin D-Pharmakophors besprochen werden.

### 1.4.1 Studien zur Entwicklung von allgemeinen Lamellarin-Derivaten

Ein Ansatz zur allgemeinen Strukturoptimierung der Lamellarine stammt von S. Ruchirawat et al. aus dem Jahr 2010.<sup>[201]</sup> Zu Gunsten einer höheren Löslichkeit, beziehungsweise einer Korrektur der oftmals zu lipophilen Eigenschaften der Lamellarine<sup>[213]</sup> und erhöhter Stabilität gegenüber basischen Bedingungen, sollte der Lactolring durch einen Lactamring ersetzt und der Lactamstickstoff mit verschiedenen Seitenketten alkyliert werden. Um zu evaluieren, welche Art von Seitenkette am besten geeignet ist, wurde zunächst eine Serie von Lactamen synthetisiert, die sich von Lamellarin G-trimethylether (**38**) ableiten. Die verschiedenen Lactame wurden zusammen mit ihren offenkettigen Amidvorstufen im Hinblick auf ihre Zytotoxizität gegenüber vier Krebszelllinien getestet. Die Mehrheit der Verbindungen zeigte nur eine Wirkung gegenüber von MOLT-3-Zellen, die Lactame in höherem Maß als die offenkettigen Substrate. Von den acht getesteten Molekülen zeigte die allylsubstituierte Verbindung **91** (siehe Abbildung 13) das höchste Potential, weswegen die Allylseitenkette neben der Propylseitenkette als *N*-Substituenten für die folgende Reihe an Derivaten gewählt wurden.

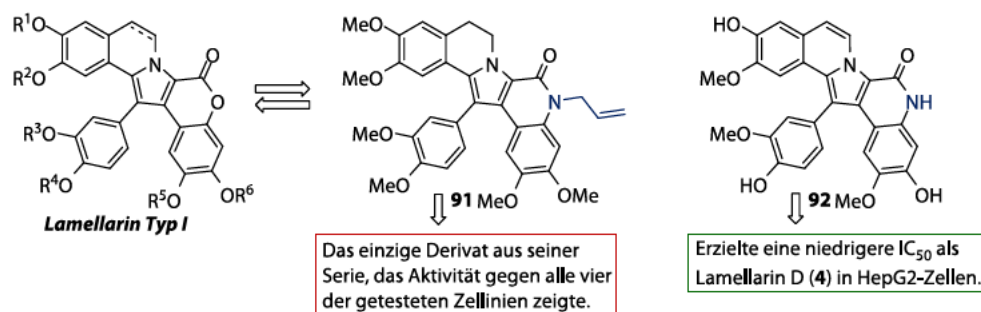


Abbildung 13: Lamellarin-Derivate **91/92** des Laktamtyps nach S. Ruchirawat (2010).

Von den Lamellarinen  $\chi$ , D (**4**), L (**12**), N (**31**), J (**10**) und Dehydrolamellarin J wurden je zwei Azalamellarine mit einem Allyl- und einem Propylrest synthetisiert. Ihre Giftigkeit wurde an vier Krebszelllinien; HuCCA-1, A549, HepG2 und MOLT-3 im Vergleich zu

ihren parentalen Lamellarinen getestet. Aus den Ergebnissen der vergleichenden Assays ging hervor, dass verschiedene natürlich vorkommende Lamellarine vermeintlich keine zytotoxische Wirkung auf bestimmte Krebszelllinien besitzen, Lamellarin L (**12**) war inaktiv gegenüber HuCCA-1, Lamellarin N (**31**) war inaktiv gegenüber HuCCA-1 und A549, Lamellarin J (**10**) war inaktiv gegenüber A-549 und HepG2. Dies steht in direktem Widerspruch zu den von S. Ruchirawat erbrachten Ergebnissen aus dem Jahr 2009, in denen all diese Lamellarine signifikante Zytotoxizität gegenüber den erwähnten Zelllinien gezeigt hatten.<sup>[41]</sup> Bezüglich des Ergebnisses der vergleichenden Assays konnte insgesamt nur bei einer einzigen Zelllinie eines der Azalamellarine eine niedrigere IC<sub>50</sub> erzielen als das parentale Lamellarin; hierbei handelte es sich um das Azalamellarin D **92** (siehe Abbildung 13).

Wenig später veröffentlichten S. Ruchirawat et al. weitere Untersuchungen<sup>[208]</sup> zu den hergestellten Lactamderivaten, der Fokus lag auf der Betrachtung der Azalamellarinderivate von Lamellarin D (**4**) und Lamellarin N (**31**). Durch experimentelle Bestimmung des logP, eines Verteilungskoeffizienten für Substanzen zwischen zwei nicht mischbaren hydrophilen und lipophilen Phasen, konnte eine geringere Lipophilie für die Azalamellarinanaloga festgestellt werden. Wie zuvor wurden MTT-Assays und XTT-Assays mit verschiedenen malignen Zelllinien unter anderem A549, HepG2, HuCCA-1 und MOLT-3 durchgeführt. Anhand der ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte scheint es, als seien die neuen Stickstoffanaloga den natürlichen Lamellarinen **4/31**, außer bei MOLT-3-Zellen, in ihrer Zytotoxizität überlegen.

Anzumerken ist, dass die gegebenen IC<sub>50</sub>-Werte der natürlichen Lamellarine **4/31** von denen in bisherigen Veröffentlichungen abwichen.<sup>[41, 201]</sup> Der IC<sub>50</sub>-Wert von Lamellarin D (**4**) in Bezug auf A549-Zellen war beispielsweise um das 25-fache erhöht (siehe Tabelle 3, Zeile 1 bis 3), der IC<sub>50</sub>-Wert bezüglich HepG2 um das 15-fache, der für

Tabelle 3: Vergleich der verschiedenen angegebenen IC<sub>50</sub>-Werte in verschiedenen Publikationen

|                        |                                     | IC <sub>50</sub> (µM) |         |         |       |        |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------|---------|-------|--------|
|                        |                                     | Zelllinien:           | A549    | HuCCA-1 | HepG2 | MOLT-3 |
| <b>Lamellarin D</b>    |                                     |                       |         |         |       |        |
| 1                      | S. Ruchirawat / P. Ploypradith 2009 |                       | 0.06    | 0.08    | 0.02  | -      |
| 2                      | S. Ruchirawat / N. Thasana 2010     |                       | 0.085   | 0.078   | 0.28  | 0.0049 |
| 3                      | S. Ruchirawat / M. Chittchang 2015  |                       | 1.51    | 0.29    | 0.30  | 0.006  |
| <b>Lamellarin N</b>    |                                     |                       |         |         |       |        |
| 4                      | S. Ruchirawat / P. Ploypradith 2009 |                       | 0.04    | 0.008   | 0.02  | -      |
| 5                      | S. Ruchirawat / N. Thasana 2010     |                       | inaktiv | inaktiv | 0.27  | 0.011  |
| 6                      | S. Ruchirawat / M. Chittchang 2015  |                       | inaktiv | 0.18    | 0.40  | 0.01   |
| <b>Azalamellarin D</b> |                                     |                       |         |         |       |        |
| 7                      | S. Ruchirawat / N. Thasana 2010     |                       | 0.74    | 0.12    | 0.13  | 0.03   |
| 8                      | S. Ruchirawat / M. Chittchang 2015  |                       | 0.82    | 0.13    | 0.23  | 0.04   |
| <b>Azalamellarin N</b> |                                     |                       |         |         |       |        |
| 9                      | S. Ruchirawat / M. Chittchang 2015  |                       | 0.38    | 0.12    | 0.09  | 0.01   |

HuCCA-1 immerhin um den Faktor 3.6. Bei Lamellarin N (**31**) hingegen wurde ursprünglich eine starke Zytotoxizität gegenüber HuCCA-1-Zellen festgestellt, dann keine Aktivität und schließlich eine Aktivität beziffert mit einem Wert für die  $IC_{50}$  der rund 23 mal höher lag als der ursprüngliche Wert (siehe Tabelle 3, Zeile 4 bis 6). Würde man nun die jeweils niedrigsten je gemessenen Werte der  $IC_{50}$  der Lamellarine **4/31** mit den jeweils niedrigsten gemessenen Werten für die Azalamellarine vergleichen (siehe Tabelle 3, Zeile 1 und 7, Zeile 4 und 9), so würde das Urteil bezüglich der höheren Zytotoxizität zugunsten der natürlichen Vertreter **4/31** ausfallen. Dennoch ist die Reihe der Lactam-Derivate ein spannender Ansatz zur Optimierung der Lamellarine hin zu einem besseren Verhältnis aus Lipophilie zu Hydrophilie.

#### 1.4.2 Studien zur Entwicklung von Lamellarin D-Derivaten

Im Jahr 2004 starteten C. Bailly et al. eine Versuchsreihe zur Untersuchung des Einflusses der Derivatisierung verschiedener Strukturelemente von Lamellarin D (**4**) auf dessen Topoisomeraseinhibition und Zytotoxizität.<sup>[196]</sup> Der kondensierte pentacyclische Kern und der anisotrope Arylring F, wie auch die Methoxygruppen blieben unverändert. Es wurde eine Reihe verschiedener Triester der Hydroxygruppen in C8-, C14- und C20-Position designt, viele der Derivate wurden einmal als planare Isochinolinverbindung und als nicht planare 5,6-Dehydroisochinolinverbindung synthetisiert. Die Verbindungen wurden zwei Arten von Assays unterzogen, bei denen die Zytotoxizität und die Fähigkeit zur Inhibition der Topoisomerase I gemessen wurde. Gruppe A, die sich unter anderem aus Alkyl-, Diethylphosphone- und Methylsulfonestern zusammensetzte, zeigte keinerlei Potential zur Inhibition der DNA-Entspannung, woraufhin diese Strategie verworfen und durch ein verbessertes Design mit geladenen Seitenketten ersetzt wurde. Die neue Gruppe an Molekülen, genannt Gruppe B, setzte sich aus Aminosäureestern zusammen, von denen viele sowohl ein hohes Maß an Zytotoxizität als auch suppressive Wirkung auf die Topoisomerase I zeigten. Vergleichende Testreihen mit Estern des D-Valins und des L-Valins zeigten, dass die Konfiguration des Stereozentrums am  $\alpha$ -C-Atom keinen Einfluss auf die biologische Aktivität hatte, alle weiteren Assays wurden mit den L-Enantiomeren der Aminosäuren durchgeführt. Das Prolin- **93** und das Valinderivat **94** (siehe Abbildung 14) zeigten besonders günstige Eigenschaften und wurden für die vorklinische Entwicklung und weitere *in vivo* Testreihen ausgewählt.<sup>[196]</sup>

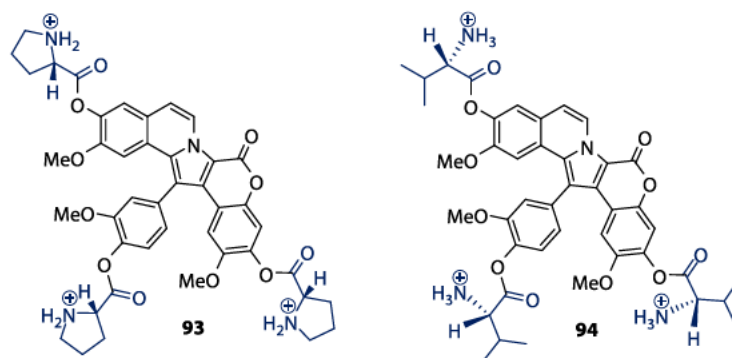


Abbildung 14: Prolin- **93** und Valinderivat **94** von Lamellarin D (**4**) der Gruppe um M. Iwao (2004).

Entgegengesetzt verfolgten M. Álvarez et al. eine Strategie der Vereinfachung und Verkleinerung der Struktur von Lamellarin D (**4**) auf der Suche nach neuen zytotoxischen Verbindungen. Die synthetisierte Substanzbibliothek aus über 40 Analogen beinhaltete kondensierte 3-Ringsysteme, die entweder planar oder nicht-planar waren, keine Lactoneinheit aufwiesen und sich in der Anzahl an Arylsubstituenten in 1-Position und

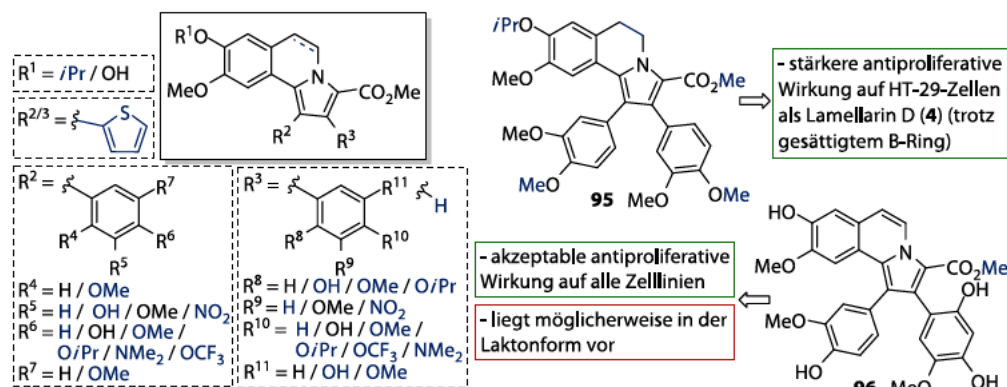


Abbildung 15: Strukturelemente der von Álvarez et al. synthetisierten Lamellarin D-Analoga (links). Zwei Lamellarin D-Analoga **95/96** mit moderaten antiproliferativen Eigenschaften (rechts).

2-Position, sowie in deren Substitutionsmuster unterschieden (siehe Abbildung 15). Ihre antiproliferativen Eigenschaften wurde nachfolgend in Assays mit drei humanen Krebszelllinien getestet (A549, HAT-29, MDA-MB-231). Von den getesteten Verbindungen konnte lediglich die Substanz **95** bei den HT-29-Zellen einen niedrigeren  $GI_{50}$ -Wert erzielen als Lamellarin D (**4**). Das Derivat **96** konnte akzeptable Werte erreichen, zeigt jedoch auch die größte strukturelle Ähnlichkeit zum Alkaloid **4**. Darüber hinaus ist es möglich, dass die guten Resultate aus einer Esterspaltung und anschließender Lactonisierung während des Assays resultierten. Die schlechtesten Resultate lieferten die Analoga, welche mit elektronenziehenden Substituenten an den Arylringen ausgestattet waren. Die wesentlichen Erkenntnisse aus dieser Studie waren erneut die Wichtigkeit der vollständig planaren Struktur, sowie des Lactonrings und eine relativ hohe Elektronendichte durch Donorsubstituenten.<sup>[212]</sup> Y. Hu et al. synthetisierten 2010 eine Reihe ähnlicher Derivate. Die hergestellten 1,2-Diphenyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isochinoline besaßen keine Doppelbindung im B-Ring und keine Carboxylestergruppe am Pyrrolring. Die Verbindungen wurden bezüglich ihrer Wirkung auf fünf verschiedene Krebszelllinien getestet, mit Ausnahme von zwei Molekülen erzielten alle Derivate geringere Effekte als die Referenzverbindung Taxol.<sup>[200]</sup>

Drei Jahre später unternahm die Gruppe um M. Álvarez den Versuch, die Pharmakokinetik von Lamellarin D (**4**) zu verbessern. Im Fokus stand die Verbesserung seiner geringen Löslichkeit im biologischen Medium und eine Erhöhung der Aufnahme des Wirkstoffs in die Zelle.<sup>[199]</sup> Derartige Charakteristika einer Verbindung lassen sich in manchen Fällen durch Konjugation mit einem wasserlöslichen, nicht biologisch beziehungsweise immunologisch-inaktiven Polymer verbessern.<sup>[214-215]</sup> Der Designansatz stützt sich auf die



Theorie einer erhöhten Durchlässigkeit von Tumorgewebe für Partikel einer gewissen Größe, was deren gezielte Akkumulation in malignem Gewebe erleichtern soll, dieser *enhanced permeability and retention effect* (kurz: EPR-Effekt) wurde erstmals 1984 beschrieben.<sup>[216-217]</sup> Die Ausnutzung des EPR-Effekts bei der Optimierung der Pharmakokinetik von Wirkstoffen ist allerdings nicht unumstritten, da die gewünschten Erfolge *in vivo* des Öfteren versagt blieben.<sup>[218-219]</sup> Um den Einfluss von kleinen Biopolymeren auf die Eigenschaften von Lamellarin D (**4**) zu testen wurden PEG-Seitenketten gewählt, die mit den Hydroxygruppen in C8-, C14- und C20-Position verestert werden sollten. Diese Form der Verknüpfung von Konjugaten bietet sich an, da derartige Ester unter physiologischen Bedingungen häufig gespalten werden und so zur graduellen Freisetzung der aktiven Komponente führen. Die synthetisierten Mono-, Di-, oder Tri-PEG-ester besaßen verschiedene Kettenlängen mit kurzkettigen Ethylenglykoleinheiten mit Acetyl- oder Propanoyllinkern sowie terminalen Methoxy- oder Aminogruppen. (siehe Abbildung 16).

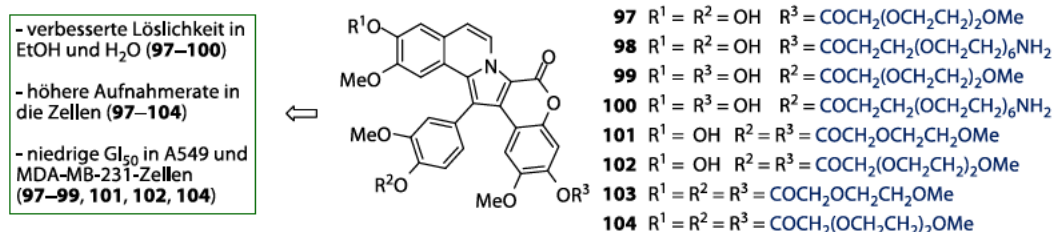


Abbildung 16: Biokonjugate nach M. Álvarez et al. (2009).

Die anti-proliferativen Eigenschaften wurden mit Hilfe von den drei Krebszelllinien HAT-29, A-549, MDA-MB-231 getestet und dabei sowohl GI<sub>50</sub> als auch das Maß der Aufnahme der Derivate in die Zellen gemessen. Ebenso wurde die zellschädigende Wirkung auf benignes Gewebe anhand von Hautfibroblastenzellen BJ getestet. Insgesamt fielen die Ergebnisse der Studie recht positiv aus, die Konjugate **97-104** zeigten eine sehr viel höhere Löslichkeit in ethanolischen und wässrigen Lösungen. Alle der getesteten Konjugate besaßen zudem eine höhere Aufnahme in die Zellen als Lamellarin D (**4**). Die GI<sub>50</sub> der Konjugate **97-100** und **102-104** war um bis zu einer Größenordnung niedriger als die des Alkaloids **4** in den A549 und MDA-MB-231 Zellen. Gegenüber nicht malignen Zellen zeigten sie sich im gleichen Maße oder von geringerer Giftigkeit als Lamellarin D (**4**). Die Studie wurde daher im Hinblick auf die Optimierung der Pharmakokinetik des Lamellarins als Erfolg bewertet.<sup>[199]</sup> Eine weitere Art von Lamellarin D-Derivaten ging aus einem Designansatz hervor, der sich vor allem auf die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Erfahrungen zur Strukturwirkungsbeziehung und *molecular modeling* stützte. Die Pyrroloisochinolinuntereinheit wurde durch ein  $\beta$ -Carbolin-1-on und das vermeintlich labile Lactol durch einen stabileren 3,4-Dihydro-2H-[1,3]oxazinring ersetzt. Die Verbindung **105** zeigte inhibitorische Eigenschaften gegenüber Topoisomerase I und erreichte als einzige in Zelltest IC<sub>50</sub>-Werte im unterem mikromolaren Bereich, ihre Wirksamkeit war jedoch um mehrere Größenordnungen kleiner als die von Lamellarin D (**4**) (siehe Abbildung 17).

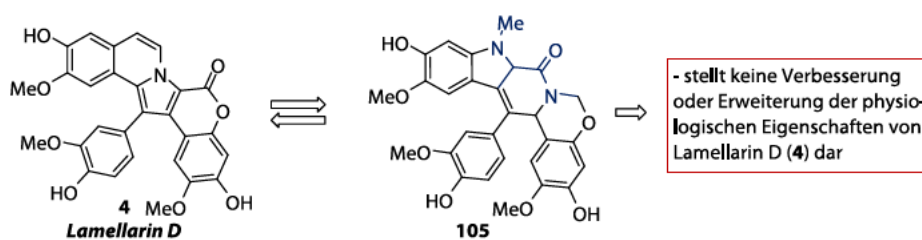


Abbildung 17: Design von Lamellarin D-Analoga nach S. Dallavalle, exemplarisch Verbindung **105** (2011).

So konnte zwar gezeigt werden, dass diese Strategie des rationalen Wirkstoffdesigns Topoisomerase I-Inhibitoren hervor bringen konnte, diese sich aber nicht mit der biologischen Aktivität der ursprünglichen Leitstruktur messen konnten.<sup>[202]</sup>

Aus einer anderen Serie an Derivaten gingen zwei Leitstrukturen für die Suche nach Kinase-Inhibitoren von DYRK1A hervor. Es wurde versucht zwei der wesentlichen biologischen Aktivitäten von Lamellarin D (**4**) zu separieren, indem man die verantwortlichen Merkmale identifizierte und die Struktur vereinfachte. Es sollte eine Substanzbibliothek aus Substanzen mit verschiedenen Aktivitätsschwerpunkten entstehen. Die Pyrroluntereinheit wurde durch ein Chromeno[3,4-*b*]indol ersetzt, der anisotrope Arylring F wegrationalisiert. Aus 20 verschiedenen Kandidaten ergab sich der starke Topoisomerase I-Inhibitor **106** (siehe Abbildung 18), der bei einer Konzentration von 20  $\mu\text{M}$  sich an die suppressiven Effekte von Camptothecin (**34**) und Lamellarin D (**4**) annäherte, bei 100  $\mu\text{M}$  die Wirkung von Camptothecin (**34**) übertraf und mit der von

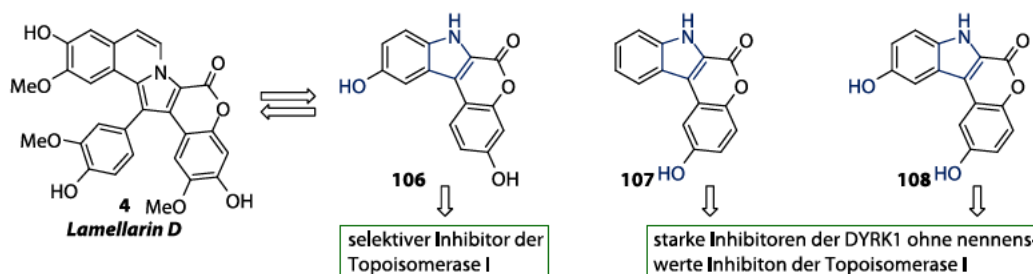


Abbildung 18: Lamellarin D-Derivate **106–108** nach S. Routier (2012).

Lamellarin D (**4**) gleichzog. Bei den Derivaten **107** und **108** (siehe Abbildung 18) zeigte sich keine Inhibition der Topoisomerase I, stattdessen konnten für die Inhibition von DYRK1A  $\text{IC}_{50}$ -Werte im nanomolaren Bereich gemessen werden. Somit könnten die von Lamellarin D (**4**) abgeleiteten Strukturen **107** und **108** in Zukunft als Pharmakophor zur Entwicklung neuer Wirkstoffe im Kampf gegen neurologische Erkrankungen darstellen.<sup>[203]</sup>

Ein weiterer Beitrag zur Sammlung an Lamellarinderivaten sind die so genannten Mannich-Derivate von Zhang et al. die unter der Prämisse einer Verbesserung der Wasserlöslichkeit bei gleichzeitiger Erhaltung der antiproliferativen und zytotoxischen Eigenschaften synthetisiert wurden. Die 11 Derivate wurden bezüglich ihrer Wirkung auf vier verschiedene Zelllinien untersucht, nur bei einer Zelllinie (HAT-29) konnten fünf der Derivate  $\text{IC}_{50}$ -Werte erzielen, die um den Faktor 1.5–1.8 niedriger lagen als der Referenzwert von Lamellarin D (**4**). Ob sie die gewünschte verbesserte Löslichkeit aufwiesen wurde nicht erwähnt.<sup>[205]</sup> Auch von der Arbeitsgruppe von Till Opatz wurde ein

Lamellarin D-Derivat synthetisiert, hierbei wurde der Lactonring durch ein zyklisches Keton ersetzt (siehe Abbildung 19). Anschließend wurde die Zytotoxizität des neuen Analogons **109** in Zelltests mit einer sensitiven Zelllinie CCRF-CEM und einer Ziellinie, die p-Glykoprotein vermittelte MDR zeigte getestet, als Referenzverbindung wurde Camptothecin (**34**) verwendet. Zusätzlich wurde das Bindungsverhalten des Analogons **109** *in silico* durch *molecular docking* in einem Modell der humanen Topoisomerase I und einer mutierten Version des Enzyms getestet, die Camptothecinresistenz zeigte. In den Zelltests erwies sich das Analogon **109** weniger leistungsfähig als Camptothecin (**34**), bemerkenswert war aber das die gemessene  $IC_{50}$  für sensitive und resistente Zelllinie nur um den Faktor 1.5 erhöht war, während bei

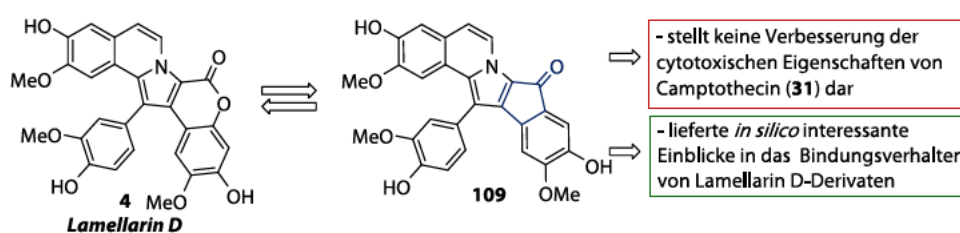


Abbildung 19: Lamellarin D-Derivat **109** nach T. Opatz (2017).

Camptothecin (**34**) eine Steigerung um den Faktor 3.7 zu beobachten war. Das Ausmaß der Resistenz gegenüber den beiden Verbindungen, ist vermutlich dadurch zu erklären, dass die resistente Zelllinie weniger Topoisomerase-Aktivität besitzt. Es zeigte sich, dass im Gegensatz zu Referenzverbindung **34** weder ein S-Phasen noch G2/M-Phasen-Arrest durch das Analog **109** ausgelöst wurde. Aus den Computersimulationen konnte geschlussfolgert werden, dass das Derivat **109** zwar an die selbe Stelle band, aber weniger von N722S-Mutationen beeinflusst wurde als Camptothecin (**34**).<sup>[210]</sup> Das Ergebnis der Gesamtheit der hier vorgestellten Studien betont noch einmal die Besonderheit der in Lamellarin D (**4**) vereinten Strukturmerkmale und der aus ihnen folgenden hohen biologischen Aktivität. Während die Löslichkeit in biologischen Medien verbessert werden konnte, wurde mit keinem der hier gezeigten Derivate eine tatsächliche signifikante Strukturoptimierung bezüglich der Wirksamkeit erreicht. Der Fokus zukünftiger Studien sollte daher auf strukturellen Veränderungen liegen, die eine Verbesserung der Löslichkeit erreichen und mit den essentiellen Elementen der Struktur, wie den Hydroxygruppen in C8- und C20-Position, der Planarität und einem eingebrachten Lactolring, in Einklang zu bringen sind.



## **2 Allgemeine Zielsetzung und Aufbau dieser Arbeit**

Im Zentrum dieser totalsynthetischen Arbeit soll die organische Synthese der Lamellarine stehen.

Wie im Kapitel 1.3 und Kapitel 1.4 dargelegt ist es inzwischen nicht mehr nur die Synthese der natürlichen Vertreter dieser Stoffklasse, sondern auch die Synthese ihrer Derivate im Sinne der Strukturoptimierung die zunehmend an Bedeutung gewinnt. Um dem gerecht zu werden soll sich diese Arbeit sowohl mit Totalsynthese dieser Naturstoffe, als auch mit dem Design und der Synthese von Derivaten beschäftigen.

In Kapitel 3 werden die Versuche zum Aufbau und Optimierung einer neuen Synthesestrategie für die Stoffklasse besprochen, das Kapitel 4 ist der Erforschung einer neuen Klasse an Derivaten, der so genannten Azalamellarine gewidmet.

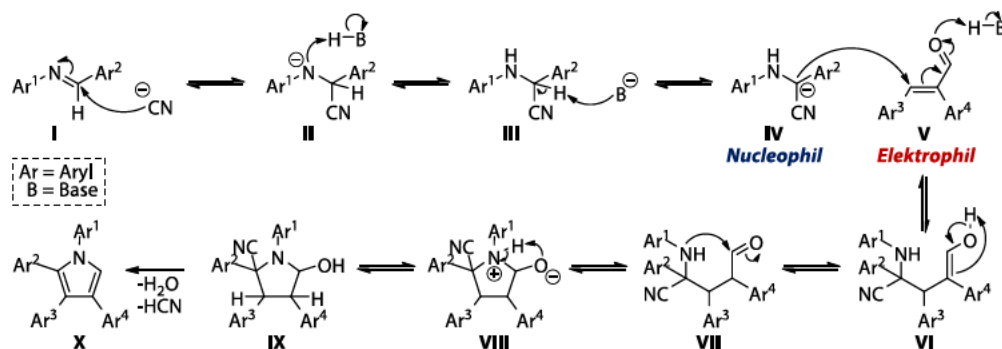
Anzumerken ist, dass es sich bei den erwähnten Azalamellarinen nicht um die Lactam-Derivate (siehe Kapitel 1.4.1) im Sinne von Ruchirawat et al. handelt, sondern um Lamellarine die als zentrale Ringstruktur kein Pyrrol, sondern ein Imidazol besitzen.

### 3 Aufbau von Lamellarinen über eine von Miller-Plöchl-Pyrrol-Synthese

#### 3.1 Allgemeine Motivation und Zielsetzung

Laut des jüngsten Berichtes der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2018 (Pressemitteilung Nr. 263) erkrankten im Jahr 2018 über 18 Millionen Menschen an Krebs, 9.6 Millionen verstarben weltweit infolge der Krankheit. Krebs sei die zweithäufigste krankheitsbedingte Todesursache weltweit. Die Brisanz dieser Statistik und mit welchem Druck stetig nach neuen Mitteln im Kampf gegen Krebs geforscht wird zeigt sich bei einem Blick auf die Bilanz des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Pressemitteilung 036/2019). Hier heißt es, dass im Jahr 2019 in Deutschland von 25 neu zugelassenen Medikamenten 10 zur Bekämpfung von Krebs bestimmt waren. Daher ist es kaum verwunderlich, dass die in Kapitel 1.2 geschilderten biologischen und pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere ihre anti-tumorale Wirkung, die Lamellarine in den vergangenen Jahren in den Fokus zahlreicher totalsynthetischer Arbeiten gerückt haben. Der Wunsch nach der weiteren Ergründung ihrer biologischen Potenz zur Erschließung möglicher medizinischer Anwendungsgebiete treibt die Totalsynthese der Vertreter dieser Stofffamilie seit jeher voran. Darüber hinaus bietet ihr polycyclischer, aromatischer Charakter auch interessante Anreize für rein akademisch motivierte Synthesen; so sind sie beispielsweise ein ideales Zielobjekt zur Erprobung der Kombination aus verschiedenen ringaufbauenden Methoden.

Eine solche Methode ist beispielsweise die von Miller-Plöchl Reaktion,<sup>[220]</sup> deren Möglichkeiten als effizientes Mittel zum Aufbau von substituierten Pyrrolen bis heute kaum ergründet wurden. Beschrieben wurde die Reaktion bereits 1896 als von Miller und Plöchl sich mit dem Verhalten von aromatischen Iminen unter den Bedingungen einer Benzoinkondensation beschäftigten. Sie stellten fest, dass aromatische Imine zusammen mit Michael-Systemen unter Zugabe einer Base und Cyanid zu einem Pyrrolkern kondensieren.<sup>[220]</sup> Der Mechanismus der Reaktion wurde erst 35 Jahre später durch S. Bodfors aufgedeckt und ist in Schema 6 gezeigt.<sup>[221]</sup>

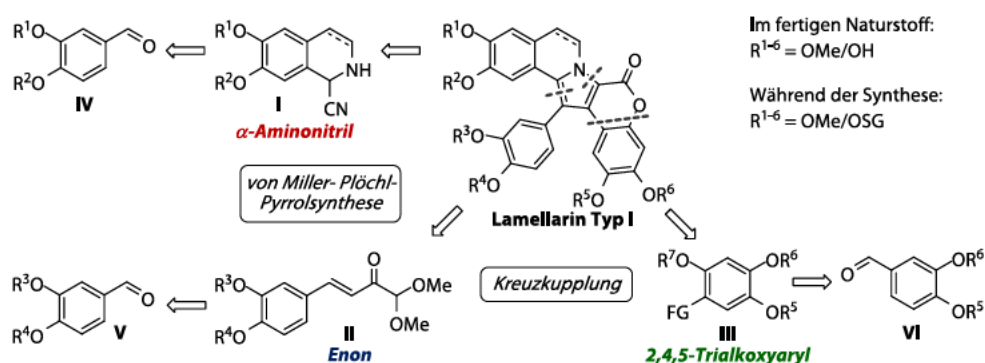


Schema 6: Plausibler Mechanismus der von Miller-Plöchl-Reaktion postuliert von S. Bodfors.

Im ersten Schritt des Mechanismus erfolgt die nucleophile Addition des Cyanidions an das C-Atom der Iminodoppelbindung (Struktur I), danach entsteht durch Protonierung des negativ geladenen Stickstoffes das Aminonitril III. Die dem Reaktionsgemisch zugesetzte Base deprotoniert Verbindung III am  $\alpha$ -C-Atom. Anschließend erfolgt der nucleophile

Angriff des Anions **IV** an das Michael-System **V**. Durch Keto-Enol-Tautomerie ergibt sich aus Verbindung **VI** die Vorstufe **VII**, welche über eine sekundäre Aminfunktionalität und eine Aldehydgruppe verfügt. Der nucleophile Angriff der Aminogruppe an den Carbonylkohlenstoff führt die Cyclisierung zum 5-Ring **VIII** herbei. Im letzten Schritt erfolgt die duale Eliminierung von Cyanwasserstoff und Wasser, welche mit der Bildung des konjugierten  $\pi$ -Systems **X** einhergeht.

Das Ziel des in diesem Kapitel vorgestellten Projektes sollte es sein, die von Miller-Plöchl-Reaktion<sup>[220]</sup> mit dem von Opatz et al. etablierten Protokoll zur Synthese und Deprotonierung von  $\alpha$ -Aminonitrilen<sup>[222]</sup> in einem totalsynthetischen Ansatz zum Aufbau von Lamellarinen zu vereinen. Die zugrundeliegende retrosynthetische Analyse gliedert das pentacyclische Lamellaringerüst in drei essentielle Teilstrukturen (siehe Schema 7).



Schema 7: Retrosynthetische Analyse der Lamellarinstruktur. SG = Schutzgruppe, FG = Fluchtgruppe.

Die Schlüsselverbindungen dieser Synthese seien dementsprechend das  $\alpha$ -Aminonitril **I**, das Enon **II** und der Arylbaustein **III**. Jede dieser Verbindungen ist über wenige Stufen aus einem einfachen 3,4-Alkoxyaldehyd **IV-VI** zugänglich. Die Verknüpfung des  $\alpha$ -Aminonitrils **I** und des Enons **II** sollte in Manier einer von Miller-Plöchl-Pyrrol-Reaktion<sup>[220]</sup> erfolgen. Der durch die Kondensation erhaltene Pyrrolkörper sollte dann in einer Kreuzkupplung mit dem entsprechend modifizierten Arylbaustein **III** verbunden werden. Theoretisch sind durch Verwendung dieser Synthesestrategie 13 natürlich vorkommenden Lamellarine des Typs IA und des Typs IB aus den Naturstoffen Vanillin (**40**), Isovanillin (**41**), Veratrumaldehyd (**110**) und Protocatechualdehyd (**111**) zugänglich. Die zwei Unterklassen IA und IB variieren im Sättigungsgrad der 5,6-Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, im Retrosyntheschema angedeutet durch eine gestrichelte Linie zwischen C5- und C6-Atom (vergleiche Schema 7). Die Strategie von der Entkopplung der Synthesen der zentralen Bausteine könnte in Zukunft die Parallelsynthesen verschiedener Lamellarine ausgehend von vier einfachen kommerziell erhältlichen Aldehyden **40**, **41**, **110**, **111** ermöglichen (siehe Abbildung 20). Der aufgeführte Protocatechualdehyd (**111**) kann bekanntermaßen durch die Demethylierung von Vanillin (**40**) gewonnen werden,<sup>[223]</sup> formal sind somit nur drei verschiedene Aldehyde nötig. Abbildung 20 zeigt die Synthese-Möglichkeiten, welche sich durch die kombinatorische Anwendung der angedachten Strategie in Zukunft ergeben könnten.

Gezeigt sind die zuvor erwähnten vier Aldehyde **40**, **41**, **110**, **111** und wie diese als Ausgangssubstanzen für die drei Schlüsselintermediate;  $\alpha$ -Aminonitril **I**, Enon **II** und Arylbaustein **III** formal den Weg zur Synthese von 13 verschiedenen Lamellarinen ermöglichen. Die farbigen Linien zeigen den einzuschlagenden Synthesepfad zum jeweils farblich passend unterlegten Lamellarin. Die Gesamtheit der aufgezählten Lamellarine umfasst Vertreter des Typs IA und des Typs IB. Die 5-6-Kohlenstoff-Doppelbindung der IB-Lamellarine D (**4**), H (**8**),  $\eta$ , N (**31**),  $\alpha$  (**32**) kann durch den Einsatz von DDQ nach einer Vorschrift von Opatz et al.<sup>[143]</sup> eingeführt werden. Bei den Lamellarinen L (**12**)/ N (**31**) und den Lamellarinen U/ $\alpha$  (**32**) handelt es sich jeweils um die Überführung eines Lamellarins in ein anderes. Im Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst die Praktikabilität der angedachten Route (siehe Schema 8) anhand einer einfachen Modellverbindung erschlossen und optimiert werden, um in Zukunft eventuell den Weg für die Synthese mehrerer der oben erwähnten Lamellarine zu ebnet. Insofern es der zeitliche Rahmen erlaubt, wäre auch eine Testung und Optimierung der Route in Bezug auf ein weiteres Lamellarin denkbar. Für die ersten Versuche zur Vereinigung der von Miller-Plöchl-Reaktion<sup>[220]</sup> mit einer Lamellarinsynthese wurde der nicht natürlich vorkommende Lamellarin G-trimethylether (**38**) als Modellverbindung gewählt, die Struktur und das dazugehörige ausführliche Retrosyntheschema sind in Kapitel 3.2 zu sehen.

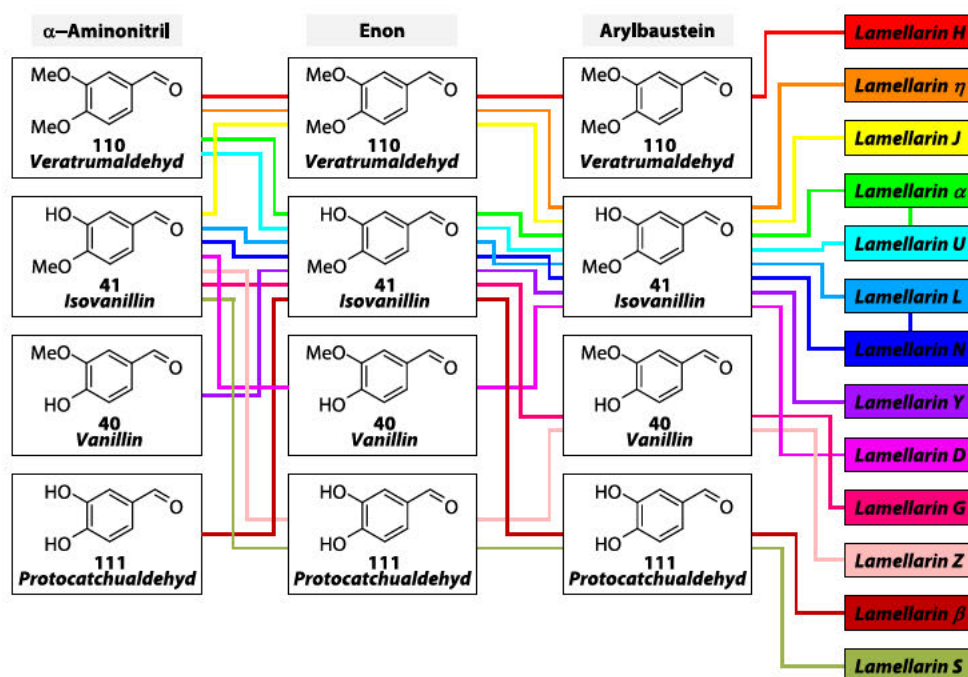


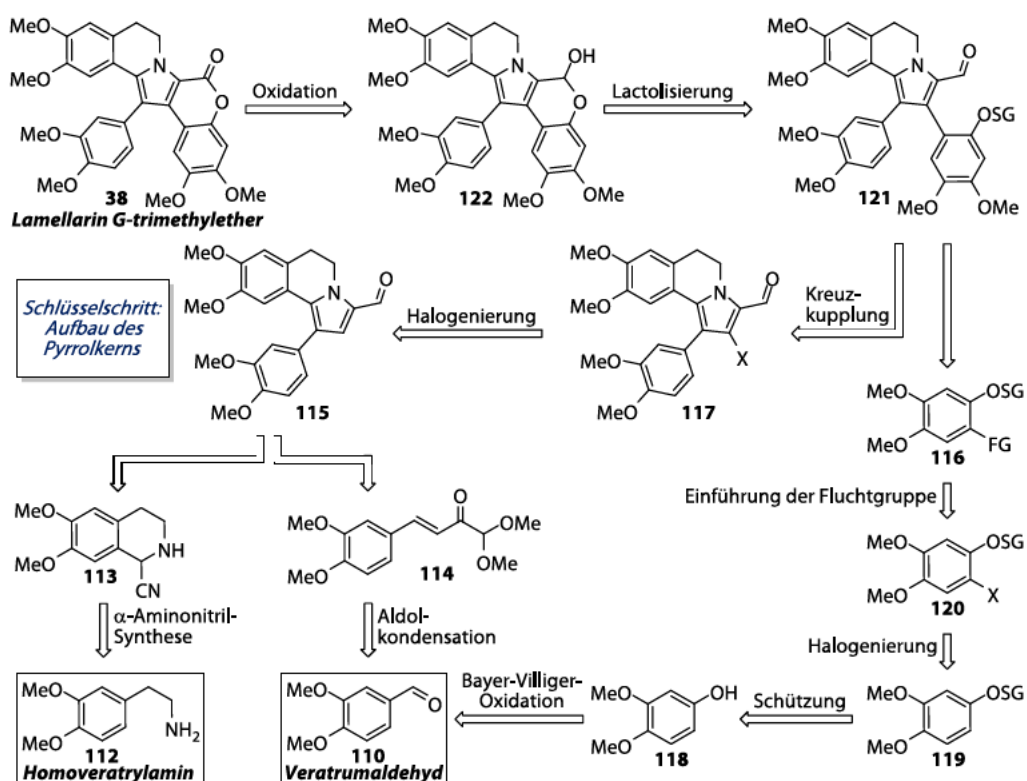
Abbildung 20: Kombinatorische Möglichkeiten der angestrebten Synthesestrategie.



### 3.2 Synthese von Lamellarin G-trimethylether und Lamellarin A4

#### 3.2.1 Retrosynthetische Analyse des Synthesevorhabens

Zur Erprobung der in Kapitel 3.1 beschriebenen Synthesestrategie wurde der Lamellarin G-trimethylether (**38**) als Zielstruktur gewählt. Durch das durchgängige Methoxy-Substitutionsmuster am Lamellarinkern entfällt das Schützen und Deblockieren der phenolischen Alkoholgruppen, was die Synthese der Schlüsselkomponenten vereinfacht. Nebenbei bietet der Trimethylether **38** den Vorteil, dass er als beliebte Beispielverbindung zur Testung von Lamellarinsynthesen in der Literatur bestens charakterisiert ist.<sup>[134, 137-138, 143, 175, 177-178, 189, 193-195, 224-226]</sup>



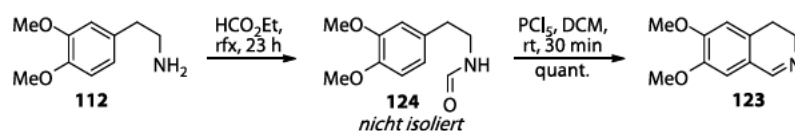
Schema 8: Retrosyntheseschema der Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) ausgehend von Veratrylamin (**112**) und Veratrumaldehyd (**110**).

Ferner entpuppte sich der Trimethylether **38** in einer Studie zu den Strukturwirkungsbeziehungen zwischen Lamellarinen und dem p-Glykoprotein als starker Inhibitor dieses Transportproteins. Diese Eigenschaften machen diese Verbindung zu einem interessanten Kandidaten für den Einsatz zur Umkehrung von *multiple drug resistance* in Krebszellen und beflügelten das Interesse an der Synthese dieser bekannten Verbindung erneut.<sup>[25]</sup> Die Basis für die Synthese bilden das kommerziell erhältliche Homoveratrylamin (**112**) und der Veratrumaldehyd (**110**) (vergleiche Schema 8). Aus diesen sollten in wenigen Stufen die beiden Komponenten der von Miller-Plöchl-Reaktion,<sup>[220]</sup> das  $\alpha$ -Aminonitril **113** und die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung **114** entstehen. Zur Synthese des  $\alpha$ -Aminonitrils **113** sollte die von Opatz et al. bereits etablierte

Methode für jene Stoffklasse verwendet werden.<sup>[222, 227-228]</sup> Das Enon **114** könnte aus einer Aldolkondensation eines entsprechenden Ketons mit Veratrumaldehyd (**110**) erhalten werden. In Vorbereitung auf die angedachte Kreuzkupplung ist es nötig, den Pyrrolkern **115** selektiv in 2-Position zu halogenieren, vorzugsweise sollten an dieser Stelle ein Brom- oder ein Iodatome eingeführt werden. Der kleinere Arylbaustein **116** bildet den Kupplungspartner für das halogenierte Pyrrol **117**, dieser sollte ausgehend von Veratrumaldehyd (**110**) synthetisiert werden. Zu Beginn würde die Aldehydgruppe von Verbindung **110** in einer Bayer-Villiger-Oxidation<sup>[157]</sup> in eine Hydroxygruppe überführt werden, anschließend müsste der Alkohol **118** zum Ether **119** geschützt und zum Arylhalogenid **120** substituiert werden. Für die nachfolgende Kreuzkupplung werden insbesondere die Suzuki-<sup>[165]</sup> und die Stille-<sup>[229]</sup>Kupplung in Betracht gezogen. Durch die Deblockierung der Hydroxygruppe des Produkts **121** der erfolgreichen Kreuzkupplung sollte der intramolekulare Ringschluss zwischen Aldehyd und Alkoholgruppe erfolgen. Das so entstandene Lactol **122** sollte durch Oxidation der cyclischen Estergruppe die gewünschte Zielverbindung **38** ergeben. Einige der vorgestellten Reaktionen konnten im Rahmen der vorangegangenen Masterarbeit (Vanessa Carolin Colligs, Arbeitsgruppe Till Opatz, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2016) bereits getestet werden, jedoch taten sich bei der Synthese des Kupplungspartners **116** für das Pyrrol **117** erhebliche Schwierigkeiten auf. Nach vielerlei Testungen zeigte sich, dass die gewählte Benzylschutzgruppe in *ortho*-Position zum Halogen den nachfolgenden Schritt der Überführung zur Boronsäure verhinderte. Als Ursache wurde eine latente C-H-Acidität des Ethers in der Benzylposition sowie die sterische Hinderung ermittelt. Es galt daher, eine alternative Schutzgruppe zu finden, welche die Überführung des Halogenaryls **120** in einen geeigneten Kupplungspartner **116** erlaubt.

### 3.2.2 Synthese des Dihydroisochinolins durch von Miller-Plöchl-Pyrrolsynthese

Gemäß einer Vorschrift von J. Robinson et al.<sup>[230]</sup> wurde ausgehend von kommerziell erhältlichen Homoveratrylamin (**112**) in zwei Stufen das Dihydroisochinolin **123** hergestellt (siehe Schema 9). Das Amin **112** wurde 23 Stunden unter Rückfluss in Ethylformiat erhitzt. Das erhaltene Formamid **124** wurde quantitativ in einer Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[231]</sup> zum Dihydroisochinolin **123** umgesetzt.



Schema 9: Synthese des Dihydroisochinolins **123** ausgehend von Homoveratrylamin (**112**).

Die Synthese des  $\alpha$ -Aminonitrils **113** erfolgte nach einer Vorschrift von Opatz et al.<sup>[228]</sup> unter sauren Bedingungen mit Kaliumcyanid. Bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden verschiedene Reaktionszeiten und verschiedene Säuren zur Freisetzung von Cyanwasserstoff aus Kaliumcyanid getestet (siehe Tabelle 4). Alle Reaktionen wurden in Methanol durchgeführt. Es konnte beobachtet werden, dass sich eine kurze Kühlung der Reaktion günstig auf die Ausbeute auswirkte. Die höchste Ausbeute konnte bei einer Versuchsdurchführung erzielt werden, bei der das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung angesäuert und das Kältebad umgehend entfernt wurde (siehe Tabelle 4, Zeile 1). Eine längere Reaktionszeit von dreieinhalb Stunden unter Eiskühlung hingegen resultierte in der Bildung eines komplexen Produktgemisches (siehe Tabelle 4, Zeile 3).



Schema 10: Umsetzung des Dihydroisochinolins **123** zum  $\alpha$ -Aminonitril.

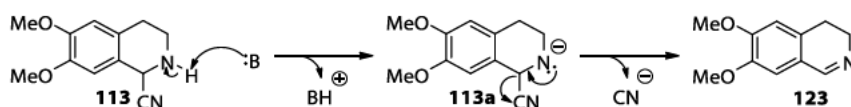
Tabelle 4: Reaktionsbedingungen  $\alpha$ -Aminonitril-Synthese.

|   | Cyanidquelle  | Säure                | Reaktionszeit          | Ausbeute       |
|---|---------------|----------------------|------------------------|----------------|
| 1 | KCN (3.7 Äq.) | HCl (37%, 9.2 Äq.)   | 4 h (rt)               | <b>113</b> 91% |
| 2 | KCN (3.6 Äq.) | HCl (37%, 9.2 Äq.)   | 1 h (0 °C), 1 h (rt)   | <b>113</b> 70% |
| 3 | KCN (3.6 Äq.) | HCl (37%, 9.2 Äq.)   | 3.5 h (0 °C), 1 h (rt) | Mischung       |
| 4 | KCN (4.3 Äq.) | AcOH (100%, 9.2 Äq.) | 50 min (rt)            | <b>113</b> 85% |

Alle Reaktionen wurden in Methanol als Lösungsmittel unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Das Dihydroisochinolin **123** wurde zusammen mit Kaliumcyanid vorgelegt, anschließend wurde unter Kühlung im Eisbad angesäuert.

Anstelle von konzentrierter Salzsäure kann ebenfalls Essigsäure als Protonenquelle benutzt werden. Da die Essigsäure bei Zugabe unter Eiskühlung im Reaktionsgemisch erstarren kann, ist dieses Verfahren allerdings nicht zu favorisieren. Nach Ablauf der Reaktion wurde der überschüssige Cyanwasserstoff mit einem leichten Stickstoffstrom aus der Reaktionslösung ausgetrieben. Nachfolgend wurde die Reaktionslösung alkalisiert.

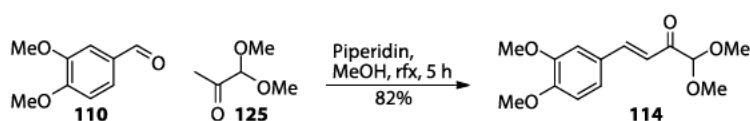
Bei Zugabe der Base zu der Reaktionslösung galt es, die Wahrscheinlichkeit einer Retro-Strecker-Reaktion zum Imin **123** zu minimieren (siehe Schema 11). Durch Deprotonierung des Stickstoffes würde das Anion **113a** gebildet, welches sich sukzessiv durch Eliminierung von Cyanid zum Dihydroisochinolin **123** stabilisieren würde.



**B** dient hier als Platzhalter für eine beliebige Base, die stark genug ist, das  $\alpha$ -Aminonitril **113** am Stickstoff zu deprotonieren.

Schema 11: Plausibler Mechanismus der Retro-Strecker-Reaktion des  $\alpha$ -Aminonitrils **113**.

Um den Ablauf dieser Reaktion zu vermeiden, wurde darauf geachtet, dass weder eine zu starke Base verwendet wurde noch die Konzentration der Base lokal zu groß wurde. Am besten eignete sich gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung, die unter starkem Rühren langsam hinzugegeben wurde, bis ein leicht alkalischer pH-Wert (pH  $\sim$  8) erreicht wurde. Bei Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde darauf geachtet, dass die Badtemperatur zu keinem Zeitpunkt  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  überstieg, um die thermische Eliminierung von Cyanwasserstoff aus dem  $\alpha$ -Aminonitril **113** zu vermeiden. Neben dieser thermischen Instabilität zeigte sich im Verlauf der Arbeit zusätzlich eine Instabilität des Produkts **113** gegenüber Kieselgel; alle Versuche, das Nitril **113** mittels *flash*-Chromatographie zu reinigen, resultierten in einer vollständigen Decyanierung. Die Zersetzung des Produkts **113** konnte auch bei der Verwendung von zuvor mit Triethylamin desaktiviertem Kieselgel beobachtet werden. Letztendlich konnte das  $\alpha$ -Aminonitril **113** in sehr hoher Ausbeute von 91% erhalten werden und wurde nach einer einfachen Aufarbeitung ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. Der zweite für das Dihydroisochinolingerüst **115** benötigte Baustein war das Enon **114**. Es wurde nach einer Vorschrift von Tsukida et al.<sup>[232]</sup> in einer basenkatalysierten Aldolreaktion<sup>[233-234]</sup> aus kommerziell erhältlichem Veratrumaldehyd (**110**) und 1,2-Dimethoxyaceton (**125**) mit einer Ausbeute von 82% erhalten (siehe Schema 12). Bei der Optimierung dieser Reaktion

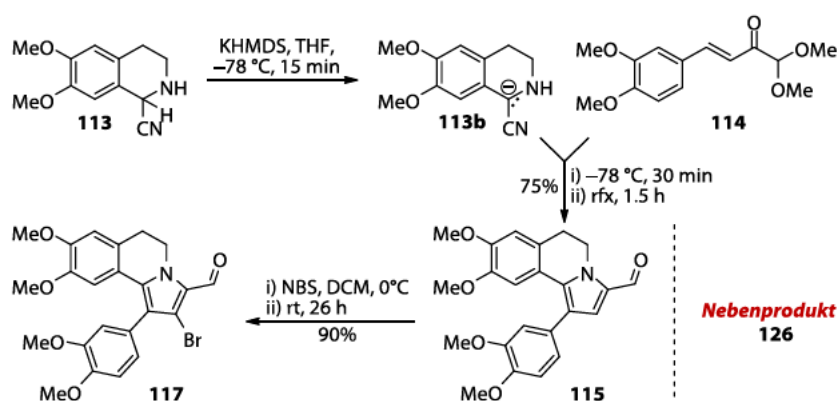


Schema 12: Synthese des Enons **114** ausgehend von Veratrumaldehyd (**110**).

zeigte sich, dass eine Verlängerung der Reaktionszeit stark von der Bildung diverser Nebenprodukte begleitet wurde, wobei sich die Ausbeute des gewünschten Produkts **114** stetig verringerte.



Der Schlüsselschritt der Synthese war die Verknüpfung des  $\alpha$ -Aminonitrils **113** und des Enons **114** durch eine von Miller-Plöchl-Pyrrolsynthese<sup>[220]</sup>. Das frisch hergestellte  $\alpha$ -Aminonitril **113** wurde nach einer Vorschrift von Opatz et al.<sup>[228]</sup> bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durch Kaliumhexamethyldisilazid (kurz: KHMDS) am C1-Atom zum Anion **113b** deprotoniert und darauffolgend nucleophil an die Doppelbindung des Enons **114** addiert (siehe Schema 13). Es folgte ein thermisch induzierter Ringschluss unter Eliminierung von Wasser und gasförmigen Cyanwasserstoff zum Dihydroisochinolin **115**. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit des Kaliumhexamethyldisilazids gegenüber Sauerstoff wurde der Schlüsselschritt unter Schlenkbedingungen mit entgasten Lösungsmitteln durchgeführt. Um das Maß der Sauerstoffempfindlichkeit der Reaktion zu quantifizieren, wurde ebenfalls ein Testansatz unter Schlenkbedingungen in trockenem, nicht entgastem Tetrahydrofuran durchgeführt, dieses hatte eine Verringerung der Ausbeute von 75% auf 40% zur Folge. Das erhaltene Dihydroisochinolin **115** wurde darauffolgend nach einer Vorschrift von Handy et al.<sup>[195]</sup> unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid zum Pyrrolhalogenid **117** bromiert.



Schema 13: Schlüsselschritt der von Miller-Plöchl-Pyrrolsynthese und anschließende Bromierung.

Neben dem gewünschten Dihydroisochinolin **115** wurde bei der Reaktion ein unbekanntes Nebenprodukt **126** erhalten, dieses wurde isoliert und mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigte eine signifikante Ähnlichkeit zum Protonenspektrum des als Edukt verwendeten Enons **114** (siehe Abbildung 21). Zunächst wurde die Verbindung **126**, für eine bessere Vergleichbarkeit mit dem Edukt **114**, in deuteriertem Chloroform vermessen (siehe Abbildung 21, mittleres Spektrum), die Wahl des Lösungsmittels erwies sich als nicht optimal für die Strukturaufklärung, da die Signale im Spektrum im Bereich von  $\delta = 6\text{--}8\text{ ppm}$  zu stark überlagert waren, um die einzelnen Kerne eindeutig zuzuordnen zu können. Um diese Problematik zu beheben, wurden die NMR-Spektrum der Verbindung **126** erneut in deuteriertem Aceton gemessen (siehe Abbildung 21, unteres Spektrum). Die so entstandenen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren dienten als Grundlage zur Strukturaufklärung der unbekanntenen Verbindung **126**. Bei der Betrachtung des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des unbekanntenen Nebenprodukts **126** fielen mehrere Parallelen zum  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Enons **114** auf. Die vier Signale im Bereich von  $\delta = 4.00\text{--}3.25\text{ ppm}$  zeigten die charakteristische chemische Verschiebung von

Methoxygruppen; die Summe der Integrale in diesem Bereich  $\Sigma(I) = 12.00$  stand hiermit im Einklang. Im Bereich von  $\delta = 5.00\text{--}4.50$  ppm war in beiden Spektren ein Singulett mit einem Integral von  $I = 1.00$  zu erkennen, das Signal wurde in beiden Fällen dem Proton am C1-Atom zugeordnet.

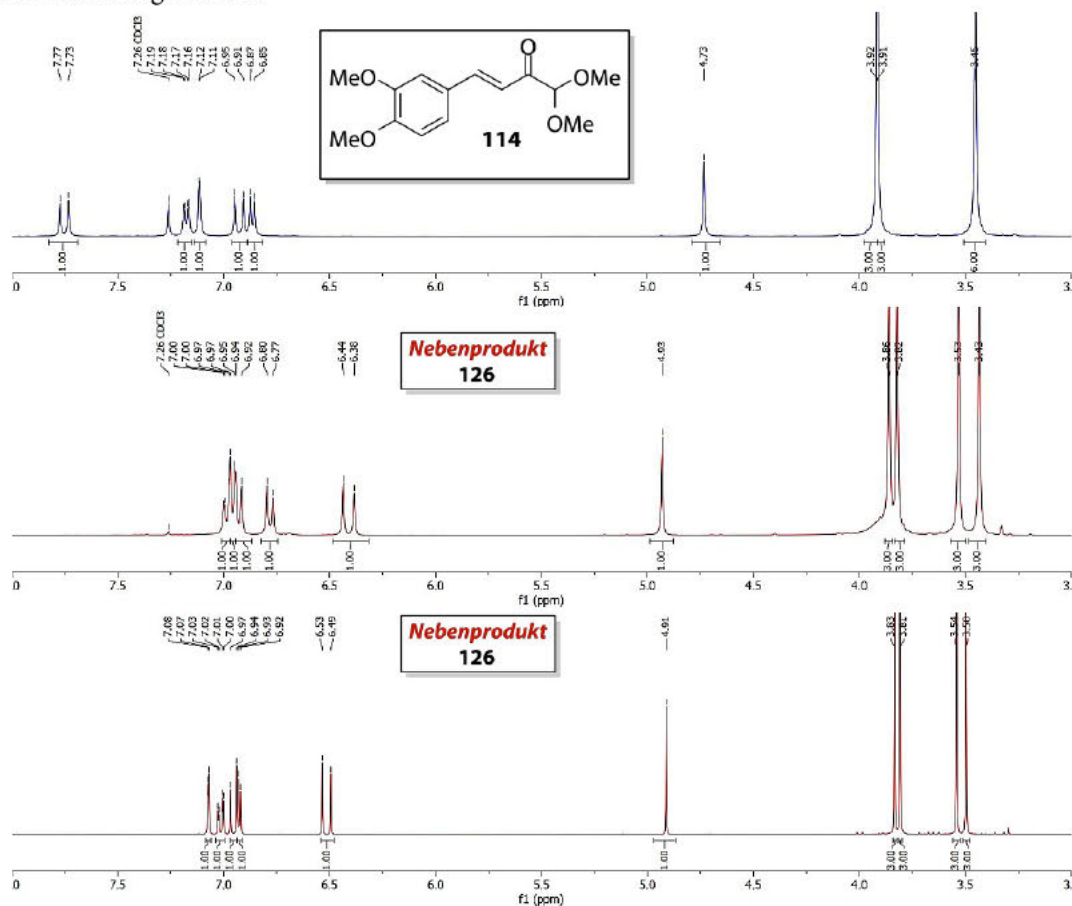


Abbildung 21: Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des Enons **114** und des Nebenproduktes **126**.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Enons (blau),  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Nebenproduktes **126** (rot),  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Nebenproduktes **126** (rot),  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ , 400 MHz.

Im tieferen Feld  $\delta = 7.25\text{--}6.50$  ppm war eine Gruppe von Signalen zu sehen, deren Multiplizitäten und zugehörigen Kopplungen charakteristisch für einen 1,3,4-trisubstituierten Benzolring waren; 7.07 ppm (d,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H), 7.01 ppm (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H), 6.93 ppm (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H).

Darüber hinaus waren in diesem Bereich zwei Dubletts 6.95 ppm (d,  $^3J = 15.9$  Hz, 1H) und 6.51 ppm (d,  $^3J = 15.9$  Hz, 1H) zu sehen, welche auf das Vorhandensein einer *trans*-konfigurierten Doppelbindung schließen ließen. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Nebenproduktes **126** wies einige signifikante Unterschiede zum  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Enons **114** auf (siehe Tabelle 5). Zum einen verfügte Nebenprodukt **126** insgesamt über ein Kohlenstoffatom mehr als das Enon **114**, zum anderen fehlte das Signal mit der chemischen Verschiebung  $\delta = 193.7$  ppm, woraus sich schließen ließ, dass das Nebenprodukt **126** im Gegensatz zum Enon **114** über keine Carbonylgruppe verfügte. Anhand eines Vergleichs der HMBC-Kontakte im Spektrum des Nebenproduktes **126** mit

den HMBC-Kontakten aus dem Spektrum des Enons **114** (siehe Abbildung 22), wurden gemeinsame Strukturmerkmale identifiziert. Es ließ sich feststellen, dass auch im Nebenprodukt **126** ein 1,3,4-trisubstituierter Benzolring mit zwei Methoxygruppen vorhanden war, welcher am C1-Atom an eine *trans*-konfigurierte Doppelbindung gebunden war. Des Weiteren konnte eine Spaltung des Dimethoxyacetals anhand der Zuordnung der entsprechenden Signale ( $\delta_{\text{OMe}} = 3.54\text{--}3.50$  ppm,  $\delta_{\text{H}} = 4.91$  ppm) ausgeschlossen werden. Hieraus wurde geschlussfolgert, dass die wesentliche Veränderung der Struktur an der Carbonylgruppe stattgefunden haben musste. Vermutlich kam es während der Reaktion zur Addition von Cyanwasserstoff an die Ketogruppe unter Bildung des Cyanhydrins **126**. Die chemische Verschiebung der beiden neu hinzugekommenen Signale im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum  $\delta = 106.3$  ppm und  $\delta = 85.5$  ppm, passten zu den theoretisch zu

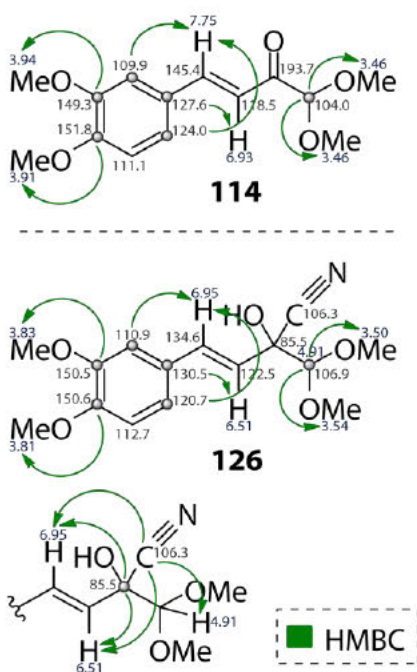


Abbildung 22: Vergleich der HMBC-Kontakte (grüne Pfeile) des Enons **114** und des Nebenprodukts **126**.

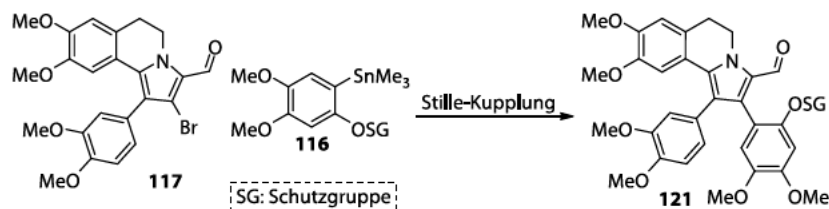
Tabelle 5: Vergleich der Signale aus den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des Enons **114** und des unbekanntes Nebenprodukts **126**.

| Enon <b>114</b><br>CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz | Nebenprodukt <b>126</b><br>CO(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 101 MHz |
|---|--|
| Signal [ppm]                                  | Signale [ppm]  |
| 193.7   | -  |
| 151.8   | 150.6  |
| 149.3   | 150.5  |
| 145.4   | 134.6  |
| 127.6   | 130.5  |
| 124.0   | 122.5  |
| 118.5   | 120.7  |
| 111.1   | 112.7  |
| 109.9   | 110.9  |
| 104.0   | 106.9  |
| -   | 106.3  |
| -   | 85.5   |
| 56.1  | 57.6   |
| 56.1  | 56.6   |
| 54.6  | 56.1   |
| 54.6  | 56.1   |

erwartenden Verschiebungen einer Cyanhydrin-Gruppe.<sup>[235]</sup> Um die postulierte Struktur des Nebenprodukts **126** weiter zu verifizieren, wurden über die NMR-Spektren hinaus, ein IR-Spektrum und eine Masse (ESI-LC-MS) gemessen (Analytik siehe experimenteller Teil).

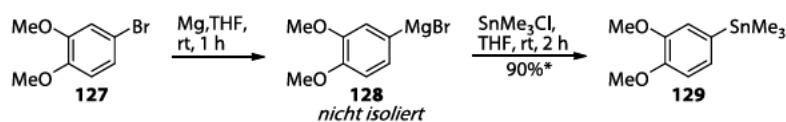
### 3.2.3 Versuche zur Anbindung des E-Rings mittels Stille-Kupplung

Das erhaltene bromierte Dihydroisochinolin **117** sollte unter Knüpfung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung mit einem kleineren Arylbaustein **116** verbunden werden. Die Bindungsknüpfung sollte über eine Stille-Kupplung<sup>[229]</sup> erfolgen (siehe Schema 14).



Schema 14: Stille-Kupplung des bromierten Dihydroisochinolins **117** mit Stannan **116** zum Aufbau einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung.

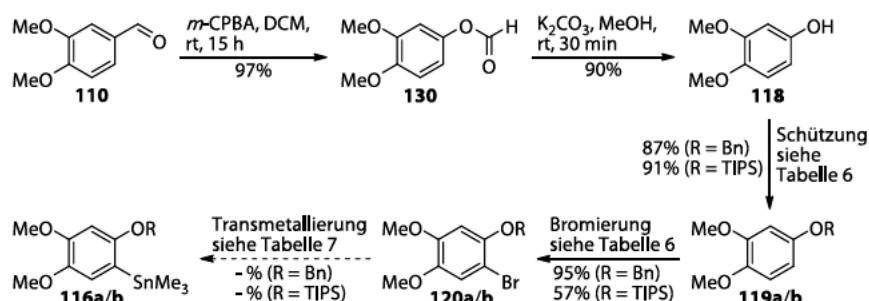
Die Methode nach Banwell et al.<sup>[236]</sup> zur Synthese des benötigten Arylstannans **116** wurde zunächst anhand der Umsetzung von kommerziell erhältlichem 4-Bromveratrol (**127**) getestet (siehe Schema 15). Zu diesem Zweck wurde 4-Bromveratrol (**127**) in trockenem Tetrahydrofuran mit elementarem Magnesium zum Magnesiumbromid **128** umgesetzt. Um zu überprüfen, ob die Herstellung des Grignardreagenzes **128** erfolgreich war, wurde eine kleine Probe aus der Reaktionsmischung entnommen und in einer Bouveault-Aldehyd-Synthese<sup>[237]</sup> mit trockenem Dimethylformamid umgesetzt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Probe war hiernach ein neues Singulett mit einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 9.83$  ppm (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) zu sehen. Eine solche chemische Verschiebung ist charakteristisch für das Wasserstoffatom einer Aldehydgruppe.<sup>[235]</sup> Die Test-Grignardreaktion, bei der die Aldehydfunktion des Dimethylformamids auf Verbindung **128** übertragen werden sollte, war somit erfolgreich. Der Erfolg aller nachfolgenden Synthesen von Grignardreagenzien wurden auf die gleiche Weise überprüft. Das erhaltene Grignardreagenz **128** wurde mit Trimethylzinnchlorid in trockenem Tetrahydrofuran zum Stannan **129** umgesetzt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der entnommenen Probe ließ sich anhand der entsprechenden Integrale ein Umsatz von ungefähr 90% erkennen.



Schema 15: Testansatz zur Stannansynthese ausgehend von 4-Bromveratrol (**127**). Bei der angegebenen Ausbeute handelt es sich um keine isolierte, sondern eine NMR-Ausbeute.

Die somit als praktikabel erwiesene Methode wurde anschließend unter Verwendung von zwei verschiedenen Schutzgruppenstrategien getestet. Die entsprechenden Arylbausteine **120a/120b** wurden beide über vier Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Veratrumaldehyd (**110**) hergestellt (siehe Schema 16). Gemäß einer Vorschrift von Roengsumran et al.<sup>[238]</sup> wurde der Aldehyd **110** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (kurz: *m*-CPBA) in einer Bayer-Villiger-Oxidation<sup>[157]</sup> in das

Formiat **130** überführt und anschließend zum freien Phenol **118** verseift. Das so erhaltene Phenol **118** wurde mit zwei verschiedenen Schutzgruppen verethert. Nach einer modifizierten Vorschrift von Marzi et al.<sup>[239]</sup> wurde das Phenol **118** mit



Schema 16: Versuche zur Synthese des Stannans **116** ausgehend von Veratrumaldehyd (**110**).

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen der Synthesen des Benzyl- und des TIPS-geschützten Arylbausteine **120a/b**.

| R | Schützung (Reaktionsbedingungen)                           | Bromierung (Reaktionsbedingungen)                 |
|---|--|---|
| 1 | TIPS TIPSCl, Imidazol, DCM, rt, 20 h                       | i) NBS, THF, -78 °C, 15 min<br>ii) rt, 3 h 10 min |
| 2 | Bn BnBr, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Aceton, rt, 29 h | NBS, TFA, DCM, rt, 38 h                           |

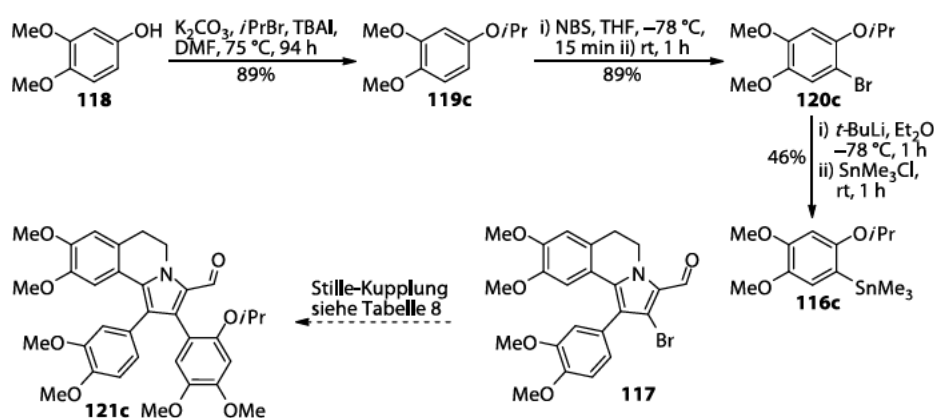
Triisopropylsilylchlorid unter Zugabe von Imidazol zum Triisopropylsilylether **119a** umgesetzt (siehe Tabelle 6 Zeile 2). An die Veretherung schloss sich die Bromierung nach George et al.<sup>[240]</sup> mit *N*-Bromsuccinimid bei -78 °C an (siehe Tabelle 6, Zeile 1). Das Arylbromid **120a** konnte somit über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 45% erhalten werden. Als Alternative zur Synthese des isopropylsilylgeschützten Stannans, wurde das Phenol **118** nach einer Vorschrift von Roengsumran et al.<sup>[238]</sup> mit Benzylbromid mit einer Ausbeute von 95% zum entsprechenden Benzylether **119b** umgesetzt (vergleiche Schema 16). Insgesamt verlief die Synthese des benzylgeschützten Arylbromids **120b** mit einer um 27% höheren Gesamtausbeute als die des isopropylsilylgeschützten Derivates **120a**. Es zeigte sich, dass das isopropylsilylgeschützte Arylbromid **120a** mit der erprobten Methode nach Banwell et al.<sup>[236]</sup> nicht zum Stannan **116a** zu transmetallieren war (vergleiche Tabelle 7, Zeile 1). Stattdessen wurde

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen der Synthese der Stannane **116a** und **116b**.

| R | Transmetallierung (Reaktionsbedingungen)   | Resultat                |
|---|--|-------------------------|
| 1 | TIPS Mg, THF, 30 °C, 30 min, SnMe <sub>3</sub> Cl, THF, rt, 3 h                            | überwiegend <b>119a</b> |
| 2 | Bn i) Mg, THF, 30 °C, 30 min<br>ii) SnMe <sub>3</sub> Cl, THF, rt, 13 h                    | überwiegend <b>119b</b> |
| 3 | i) Mg, THF, rfx, 90 min<br>ii) SnMe <sub>3</sub> Cl, rt, 2 h                               | überwiegend <b>119b</b> |
| 4 | Sn <sub>2</sub> Me <sub>6</sub> , Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Dioxan, 105 °C, 4 h | überwiegend <b>119b</b> |
| 5 | Sn <sub>2</sub> Me <sub>6</sub> , Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , Dioxan, 105 °C, 2 h | überwiegend <b>119b</b> |



hauptsächlich der debromierte Triisopropylsilylether **119a** erhalten. Nachfolgend wurden diverse Versuche unternommen, das Benzylbromid **120b** zum Stannan **116b** zu transmetallieren (siehe Tabelle 7, Zeilen 2 bis 5). Das Stannan **116b** konnte weder durch die bereits getestete Methode, Reaktion zum Magnesiumbromid und Umsetzung mit Trimethylzinnchlorid (vergleiche Tabelle 7, Zeile 1 bis 3), noch mit einer alternativen Methode nach Lee et al.<sup>[241]</sup>, unter Verwendung von Hexamethyldistannan und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (vergleiche Tabelle 7, Zeilen 4 und 5), erhalten werden. Stattdessen wurde bei allen Versuchen zur Gewinnung des Stannans **116b**, der entsprechende dehalogenierte Benzylether **119b** erhalten. Da sich keines der beiden Arylbromide **120a/b** mit den verschiedenen Methoden in die jeweiligen Stannane **116a** und **116b** überführen ließen, wurden sowohl die Methode als auch die Schutzgruppenstrategien gewechselt. Darauffolgend wurde das Phenol **118** nach einer modifizierten Vorschrift von George et al.<sup>[240]</sup> mit Isopropylbromid und Kaliumcarbonat mit einer Ausbeute von 89% zum Isopropylether **119c** umgesetzt (vergleiche Schema 17). Die nachfolgende Bromierung erfolgte unter analogen Bedingungen zu denen des Triisopropylsilylethers **119a**, allerdings mit einer leicht verkürzten Reaktionszeit und einer Ausbeute von 89%. Nach einer modifizierten Vorschrift von Ducki et al.<sup>[242]</sup> wurde das



Schema 17: Synthese des isopropylgeschützten Stannans **116c** und anschließende Stille-Kupplung.

Tabelle 8: Reaktionsbedingungen der Stille-Kupplung.

| Stille-Kupplung |   |        |        |      |             |
|-----------------|---|--------|--------|------|-------------|
|                 | Reagenzien                                | LM     | T      | Z    | Resultat    |
| 1               | $[Pd(PPh_3)_4]$                           | Toluol | 100 °C | 48 h | -           |
| 2               | $[Pd(PPh_3)_4]$                           | Toluol | rxf    | 24 h | -           |
| 3               | $[Pd(PPh_3)_4]$ , LiCl, CuCl              | DMSO   | 60 °C  | 43 h | -           |
| 4               | $PdCl_2$ , $P(t-Bu)_3BF_4H$ , CsF, CuI    | DMF    | 45 °C  | 25 h | -           |
| 5               | $P(t-Bu)_3HBF_4$ , CsF, $Pd_2(dba)_3$     | NMP    | rt     | 43 h | Mischung    |
| 6               | $PdCl_2(PPh_3)_2$ , LiCl, $AsPh_3$ , CuBr | DMF    | rxf    | 21 h | Mischung    |
| 7               | $iPr \cdot HCl$ , TBAF, $Pd(OAc)_2$       | Dioxan | 80 °C  | 21 h | <b>119c</b> |

LM: Lösungsmittel, T: Reaktionstemperatur, Z: Reaktionszeit, -: keine Reaktion

Stannan **116c**, durch Lithiierung mit *tert*-Butyllithium in Diethylether bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und darauffolgende Reaktion mit Trimethylzinnchlorid, in einer Ausbeute von 46% gewonnen.

Zur Realisierung der Stille-Kupplung<sup>[229]</sup> des Dihydroisochinolins **117** und des Stannans **116c** wurden diverse Methoden herangezogen (siehe Tabelle 8). Alle Reaktionen erfolgten unter Ausschluss von Wasser und Sauerstoff, unter Argonatmosphäre. Die Durchführung erfolgte zunächst entsprechend einer von Wagner et al.<sup>[243]</sup> beschriebenen Technik, welche laut Veröffentlichung für die Umsetzung elektronenarmer und elektronenreicher Aromaten gleichermaßen geeignet sei. Eine Lösung des Dihydroisochinolins **117** und des Stannans **116c** in Toluol wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt und auf  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde durch HPLC-MS-Messungen überwacht. Da nach zwei Tagen keinerlei Reaktion zu beobachten war (siehe Tabelle 8, Zeile 1), wurde die Lösung unter Rückfluss erhitzt, jedoch ließ sich auch bei erhöhter Temperatur nach weiteren 24 Stunden keinerlei Reaktionsfortschritt beobachten. Die Reaktion wurde abgebrochen, das Edukt **117** konnte vollständig zurückgewonnen werden (siehe Tabelle 8, Zeile 2). Als Ursache für die mangelnde Reaktivität des Dihydroisochinolins **117** wurde eine sterische Hinderung des C2-Atoms durch die beiden Substituenten in *ortho*-Position erwogen. Unter dieser Annahme wurde eine weitere Variation zur Durchführung der Stille-Kupplung<sup>[229]</sup> unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), nach der Vorschrift von Corey et al.<sup>[244]</sup> herangezogen. Die in der Publikation beschriebene Co-Katalyse durch zwei verschiedenen Chloride; Lithiumchlorid und Kupferchlorid, wurde insbesondere zur Anwendung auf ein Substratspektrum mit sterisch anspruchsvollen Substituenten entwickelt.<sup>[244]</sup> Die zahlreichen Reaktionskontrollen zeigten jedoch, auch nach 43 Stunden Erhitzen auf  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Dimethylsulfoxid, keinerlei Reaktionsfortschritt. Bei der Aufarbeitung konnte Dihydroisochinolin **117** vollständig zurückgewonnen werden (siehe Tabelle 8, Zeile 3).

Eine weitere interessante Möglichkeit stellte die Methode der synergistischen Kupfer- und Fluorid-Co-Katalyse der Kreuzkupplung nach Baldwin et al.<sup>[245]</sup> dar. Hierbei wurde Palladium(II)-chlorid als Palladiumquelle und Tri-*tert*-butylphosphonium als Ligand eingesetzt. Caesiumfluorid und Kupferiodid wurden als Co-Katalysatoren verwendet. Laut Baldwin et al.<sup>[245]</sup> ermöglicht die Kombination dieser beiden Salze in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid, die Bildung eines reaktiveren Organo-Kupfer-Intermediats aus der Stannanspezies. Dieses sollte insbesondere die Umsetzung von elektronenreicheren Arylbromiden oder in *ortho*-Position sterisch gehinderten Arylbromiden begünstigen. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie und HPLC-MS-Messungen kontrolliert. Als nach 25 Stunden bei  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  keinerlei Reaktionsfortschritt festgestellt werden konnte, wurde die Reaktion abgebrochen. Das Dihydroisochinolin **117** konnte vollständig zurückgewonnen werden (siehe Tabelle 8, Zeile 4). Eine alternative Applikation von Kupferfluorid als Co-Katalysator in Kombination mit Tri-*tert*-butylphosphoniumtetrafluoroborat als Ligandenquelle wurde von Fu und Mitarbeitern<sup>[246]</sup> entwickelt. In denen von der Gruppe

gezeigten Beispielen konnten unter der Verwendung von Bis(dibenzylideneacetone)-palladium(0) in einem polaren Lösungsmitteln und den erwähnten Co-Katalysatoren die Kreuzkupplungen diverser sterisch gehinderter und auch desaktivierter Arylbromide realisiert werden.<sup>[246]</sup> Die Kupplungspartner **117** und **116c** wurden in trockenem *N*-Methyl-2-pyrrolidon gelöst, mit den entsprechenden Reagenzien versetzt und 43 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei der Reaktionskontrolle mittels HPLC-MS-Messungen ließen sich die Fragmente diverser neuer Spezies erkennen, allerdings entsprach keine der Massen der zu erwartenden Masse für eine erfolgreiche Kreuzkupplung. Als eine der Hauptkomponenten der komplexen Mischung wurde die dehalogenierte Vorstufe **115** ( $m/z = 394.3$  [M + H]<sup>+</sup>) des Dihydroisochinolins **117**, identifiziert (siehe Tabelle 8, Zeile 5).

Auch die Arbeitsgruppe um G. Martorell beschäftigte sich intensiv mit der erfolgreichen Kreuzkupplung von sterisch anspruchsvollen Arylen. Ihre Vorschrift<sup>[247]</sup> zur Synthese von 2,2',6,6'-tetrasubstituierten Biarylen unter Einsatz von Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid, Lithiumchlorid, Kupferbromid und Triphenylarsan in Dimethylformamid, diente als Vorbild für die Umsetzung der Kupplungspartner **117** und **116c**. Währenddessen kam es zur vollständigen Zersetzung der Edukte. Nach 21 Stunden Reaktionszeit ließ sich keines der Edukte aus dem komplexen Gemisch zurückgewinnen (siehe Tabelle 8, Zeile 6).

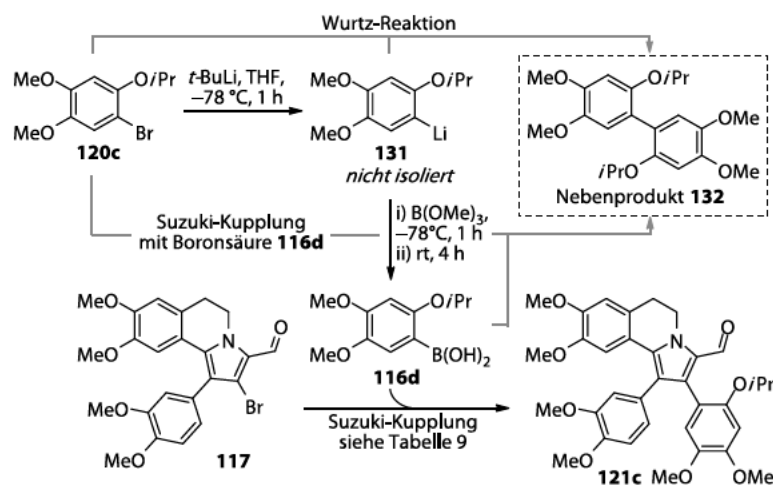
Abschließend kam eine Technik von S. Nolan et al.<sup>[248]</sup> unter Verwendung eines Carbenliganden und Zugabe eines Fluorids zum Einsatz. Zusammen mit 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-yliden-hydrochlorid (kurz: IPr • HCl), Tetra-butylammoniumfluorid und Palladium(II)-acetat wurden die beiden Kupplungspartner **117** und **116c** in Dioxan gelöst und auf 80 °C erhitzt. Nach 21 Stunden Reaktionszeit wurde als Produkt ausschließlich das dehalogenierte Dihydroisochinolin **115** erhalten (siehe Tabelle 8, Zeile 7). Hieraus wurde geschlussfolgert, dass zwar der Schritt der oxidativen Addition erfolgreich war, die nachgelagerte Transmetallierung jedoch nicht vollzogen werden konnte.

Zusammengefasst führten alle unternommenen Versuche einer Stille-Kupplung<sup>[229]</sup> des Dihydroisochinolins **117** mit dem Stannan **116c** nicht zum gewünschten Kupplungsprodukt **121c**. Stattdessen zeigten sich die Edukte vielfach reaktionsträger als erwartet (siehe Tabelle 8, Zeilen 1–4), so dass keinerlei Reaktion stattfand. Alternativ wurde die Zersetzung der Edukte unter den Reaktionsbedingungen beobachtet (siehe Tabelle 8, Zeile 6). In zwei Fällen konnten die Edukte in Form einer ihrer dehalogenierten Vorstufen **119c** und **115** zurückgewonnen werden (siehe Tabelle 8, Zeile 5 und 7). Auf weitere Versuche zur Etablierung der Stille-Kupplung<sup>[10]</sup> in die angedachte Syntheseroute wurde verzichtet. Stattdessen wurde der Fokus der angestrebten Syntheseroute im Folgenden auf die Durchführung einer Kreuzkupplung nach Suzuki et al.<sup>[165]</sup> verschoben.



### 3.2.4 Versuche zur Anbindung des E-Rings mittels Suzuki-Kupplung

Die Suzuki- und die Stille-Kupplung<sup>[165, 229]</sup> weisen vielerlei Gemeinsamkeiten auf; beides sind palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen zum Aufbau neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. In beiden Fällen wird eine elektrophile Spezies mit einem nucleophilen Kupplungspartner umgesetzt, bei der Stille-Kupplung<sup>[229]</sup> mit einem Stannan und bei der Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> mit einer Boronsäure. Die für das Stannan **116c** erdachte Synthesesequenz (siehe Schema 16) konnte somit bis zur Stufe des Arylbromids **120c** erneut für die Synthese der benötigten Boronsäure **116d** verwendet werden. Statt das Arylbromid **120c** abschließend zum Stannan zu transmetallieren, wurde eine Boronsäuregruppe eingeführt. Entsprechend wurde der Arylbaustein **120c** unter Argonatmosphäre in Tetrahydrofuran gelöst und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Verwendung von *tert*-Butyllithium zur Lithiumspezies **131** umgesetzt, aus welcher sich durch nachfolgende Reaktion mit Trimethylborat die Boronsäure **116d** ergab (siehe Schema 18). Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert, bei erfolgreicher Bildung der Boronsäure **116d** konnte eine neue Spezies mit einem deutlich niedrigeren Retentionsfaktor im Vergleich zum Edukt **120c** nachgewiesen werden, das Kiesgel an dieser Stelle verfärbte sich innerhalb kurzer Zeit lila. Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass es abhängig von der Zugabegeschwindigkeit und der Menge an *tert*-Butyllithium vermehrt zur Bildung des Nebenproduktes **132** durch eine Wurtz-Reaktion<sup>[249]</sup> zwischen der lithiierten Spezies **131** und dem Arylbromid **120c** kam (siehe Schema 18). Es wurden diverse Versuche unternommen, die Boronsäure **116d** zu reinigen und zu charakterisieren. Dabei zeigte sich dieses sensitiv gegenüber Kiesgelgel, deaktiviertem Kiesgelgel und neutralem Aluminiumoxid, so dass eine säulenchromatografische Reinigung nicht möglich war, weswegen die Reaktionsmischung ohne Reinigung in der nachfolgenden Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> weiter umgesetzt wurde.



Schema 18: Synthese der Boronsäure **116d** und nachfolgende Suzuki-Kupplung.

Folglich war es nicht verwunderlich, dass das Biaryl **132** auch als Minderkomponente im Reaktionsgemisch der nachfolgenden Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> auftrat, wobei es sich in diesem Fall vermutlich um das Produkt einer konkurrierenden Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> zwischen Spuren des Arylbromids **120c** und der Boronsäure **116d** handelte (siehe Schema 18).

Beim ersten Versuch der Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> kam eine Methode von M. Iwao et al. zum Einsatz, welche bereits erfolgreich zur Kreuzkupplung in Lamellarinsynthesen eingesetzt wurde.<sup>[144]</sup> Gemäß des Protokolls wurde das Dihydroisochinolin **117** mit der Boronsäure **116d**, unter Verwendung von Bis(dibenzylideneacetone)palladium(0), 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen und Natriumcarbonat in einer 1,2-Dimethoxyethan/Wasser-Mischung umgesetzt. Nach knapp zwei Tagen bei 92 °C Reaktionstemperatur wurde die Reaktion beendet, das gewünschte Produkt **121c** konnte mit einer Ausbeute von 61% isoliert werden (siehe Tabelle 9, Zeile 1). Um die Ausbeute der Reaktion zu steigern, wurde die Reaktionszeit auf rund sechs Tage erhöht, dies führte wider Erwarten zu einer Verringerung der Ausbeute auf 32% (siehe Tabelle 9, Zeile 2). Neben

Tabelle 9: Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung zwischen Boronsäure **116d** und Dihydroisochinolin **117**.

| Suzuki-Kupplung (Reaktionsbedingungen) |   |                      |        |       |                 |
|--|---|----------------------|--------|-------|-----------------|
|  | Reagenzien  | LM                   | T      | Z     | Resultat        |
| 1                                      | Pd(dba) <sub>2</sub> , dppf, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>              | DME/H <sub>2</sub> O | 92 °C  | 1.7 d | <b>121d</b> 61% |
| 2                                      | Pd(dba) <sub>2</sub> , dppf, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>              | DME/H <sub>2</sub> O | 92 °C  | 5.9 d | <b>121d</b> 32% |
| 3                                      | Pd(dba) <sub>2</sub> , P( <i>t</i> Bu) <sub>3</sub> BF <sub>4</sub> H, KF | THF                  | rt     | 17 d  | -               |
| 4                                      | PEPPSI * IPr, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                              | Dioxan               | 60 °C  | 5.0   | Mischung        |
| 5                                      | Pd(dba) <sub>2</sub> , IPr * HCl, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>         | Dioxan               | 80 °C  | 17 d  | Mischung        |
| 6                                      | [Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ], K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>     | DMF/H <sub>2</sub> O | 110 °C | 3.0   | <b>121d</b> 98% |

LM: Lösungsmittel, T: Reaktionstemperatur, Z: Reaktionszeit, - : keine Reaktion

dem beschriebenen Katalysatorsystem setzten M. Iwao et al. auch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ein. Die Gruppe kamen zu dem Schluss dass dieses aufgrund geringerer Ausbeuten und einer höheren Anzahl an Nebenprodukten bei diversen Reaktionen, signifikant schlechter zur Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> von Lamellarinartigen Strukturen geeignet sei.<sup>[144]</sup>

Ein weiteres vielversprechendes Katalysatorsystem wurde von der Gruppe um Gregory Fu entwickelt. Dieses sollte in der Lage sein, sowohl elektronenarme, als auch elektronenreiche Arylbromide, wie sterisch gehinderte di- oder trisubstituierte Aromaten erfolgreich bei Raumtemperatur zu kuppeln.<sup>[250]</sup> Bei der Anwendung dieser Methode wurde erneut Bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) als Palladiumquelle eingesetzt, hinzu kamen *Tert*-butylphosphoniumtetrafluoroborat und Kaliumfluorid. Indessen konnte auch nach 17 Tagen Rühren in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur, keinerlei Reaktionsfortschritt beobachtet werden. Das Dihydroisochinolin **117** konnte nach der Aufarbeitung nahezu komplett zurückgewonnen werden (siehe Tabelle 9, Zeile 3).

Neben des verwendeten Phosphin-enthaltenden Liganden, kamen im Weiteren zwei verschiedene *N*-heterocyclische Carbenliganden zum Einsatz. Die Wahl fiel auf den von der Gruppe um Michael G. Organ entwickelten PEPPSI · IPr-Liganden und IPr · HCl. Als

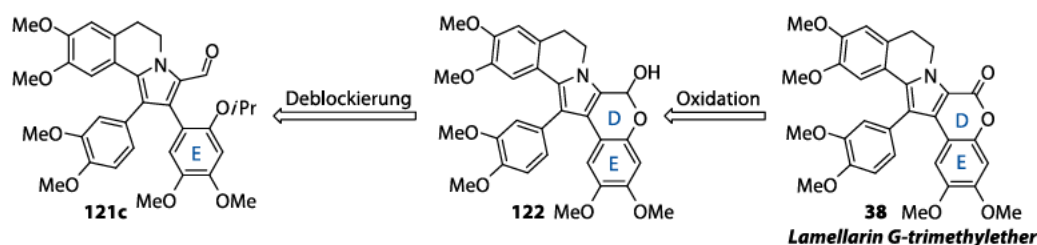
Vorteil des PEPPSI · IPr-Liganden wurde von M. Organ et al. die Unempfindlichkeit des Liganden gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff genannt. Darüber hinaus gelang der Gruppe unter Einsatz dieses Liganden die Kupplung diverser sterisch gehinderter Biaryle und komplexer stickstoffhaltiger Heterocyclen.<sup>[251]</sup> Entsprechend wurde das Dihydroisochinolin **117** und die Boronsäure **116d** zusammen mit PEPPSI · IPr und Kaliumcarbonat in Dioxan auf 60 °C erhitzt. Nach fünf Tagen Reaktionszeit wurde eine komplexe Mischung verschiedener Spezies erhalten (siehe Tabelle 9, Zeile 4).

Das von Nolan et al. entwickelte Protokoll für eine Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> unter Verwendung eines NHC-Liganden sieht die *in situ* Freisetzung des Carbens aus dem korrespondierenden luft- und feuchtigkeitsresistenten Imidazoliumsalz vor.<sup>[252]</sup> Als Palladiumquelle diente auch hier Bis(dibenzylideneacetone)palladium(0), dieses wurde zusammen mit dem Arylbromid **117**, der Boronsäure **116d**, 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (IPr · HCl) und Cäsiumcarbonat in entgastem Dioxan gelöst und unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Zum Ende der Reaktion entstand ein komplexes Produktgemisch, welches weder das gewünschte Produkt **121c** noch das Edukt **117** in signifikantem Ausmaß enthielt. Hingegen deuteten die vielen nicht zuzuordnenden Spezies im Massenspektrum auf einen destruktiven Reaktionsverlauf hin (siehe Tabelle 9, Zeile 5).

Am erfolgreichsten war die Durchführung der Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> unter den von M. Álvarez et al. beschriebenen Bedingungen<sup>[130]</sup> Bei der Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), einer wässrigen Kaliumphosphatlösung und Dimethylformamid als Lösungsmittel. Die Reaktion verlief mit einer hervorragenden Ausbeute von 98% des Produktes **121c** innerhalb von drei Tagen bei 100 °C Reaktionstemperatur (siehe Tabelle 9, Zeile 6). Erwähnenswert ist, dass sich bei der wiederholten Durchführung der Kreuzkupplung nach dem Protokoll von Alvarez et al.<sup>[130]</sup> zeigte, dass eine hohe Reaktionszeit von 19 bis zu 72 Stunden unverzichtbar zur Ausbeutenmaximierung war.

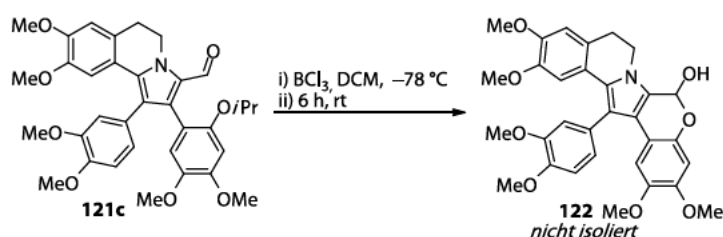
### 3.2.5 Spaltung des Isopropylethers und nachfolgende Oxidation des Lactols

Zum Abschluss der Totalsynthese war eine zweistufige Sequenz vorgesehen, welche sich aus der Deblockierung der phenolischen Hydroxylgruppe am E-Ring und einer nachfolgenden Oxidation zusammensetzte (siehe Schema 19).



Schema 19: Abschließende Sequenz der Totalsynthese.

Als letztes Strukturelement des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) sollte der D-Ring aufgebaut werden. Es handelte sich um einen intramolekularen Ester, der den E-Ring mit dem Dihydropyrroloisochinolinsystem verbindet. Die nachfolgende Oxidation des Lactols **122** zum Lacton **38** bewirkt die Eingliederung des E-Rings in die planare Ebene des  $\pi$ -Systems des Dihydropyrroloisochinolins **38**, was eine umfassende Delokalisierung  $\pi$ -Elektronen über drei Ringe (C, D und E) zur Folge hat und somit mit einer entscheidenden Stabilisierung des gesamten Systems einhergeht. Der erste Schritt zum Aufbau des Lactons **38** war die Deblockierung der mit Isopropanol veretherten Hydroxygruppe. Zu diesem Zweck wurde das Dihydropyrroloisochinolin **121c** nach einer Vorschrift von Banwell et al.<sup>[138]</sup> unter Argonatmosphäre in trockenem Dichlormethan gelöst. Bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde langsam Bortrichloridlösung hinzugegeben, wobei die Reaktionsmischung sich tief grün verfärbte (siehe Schema 20). Der Reaktionsfortschritt wurde mittels HPLC-MS-Messungen verfolgt. Zu Beginn der Messungen waren drei Spezies zu erkennen, die sich plausibel entweder dem Edukt **121c** ( $m/z = 588.5$  [ $M_E + H$ ]<sup>+</sup>)



Schema 20: Deblockierung der Alkoholgruppe des E-Rings.

oder Fragmenten des Produkts **122** ( $m/z = 546.5$  [ $M_P + H$ ]<sup>+</sup>,  $m/z = 528.4$  [ $M_P - H_2O$ ]<sup>+</sup>) zuordnen ließen. Über den Verlauf von sechs Stunden war zu beobachten wie sich das Verhältnis stetig weiter zu Gunsten der beiden Produktspezies verschob bis sich kein Edukt **121c** mehr nachweisen ließ und die Reaktion beendet wurde. Bevor Versuche unternommen wurden, das Lactol **122** säulenchromatographisch zu reinigen, wurde die Stabilität der Verbindung mittels einer sogenannten zweidimensionalen

Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel getestet. Dieser Stabilitätstest ergab keinerlei Hinweise auf eine eventuelle Sensitivität des Produkts **122** gegenüber Kieselgel.

Bei allen anschließenden Versuchen einer Reinigung des Produkts **122** an Kieselgel wurden gleichwohl eine Vielzahl von Fraktionen und Minderkomponenten erhalten, obwohl die zuvor durchgeführten Dünnschichtchromatographie (Kieselgel) und das gemessenen Massenspektrum auf eine einzige Verbindung hindeuteten. Hieraus wurde geschlussfolgert, dass das Lactol **122** bei längerem Kontakt mit verschiedenen Säulenmaterialien zur Zersetzung neigte. Somit war die säulenchromatographische Reinigung des Lactols **122** an Kieselgel und an  $C_{18}$ PPF zwar gleichermaßen möglich, war allerdings mit erheblichen Verlusten an Substanz verbunden. Die erfolgreiche Abspaltung der Schutzgruppe wurde anhand eines Vergleiches des  $^1H$ -NMR-Spektrums des Produkts **122** (siehe Abbildung 23, unten, rot) mit dem  $^1H$ -NMR-Spektrums des Eduktes **121c** (siehe Abbildung 23, oben, blau) überprüft. Bei der Betrachtung der Spektren

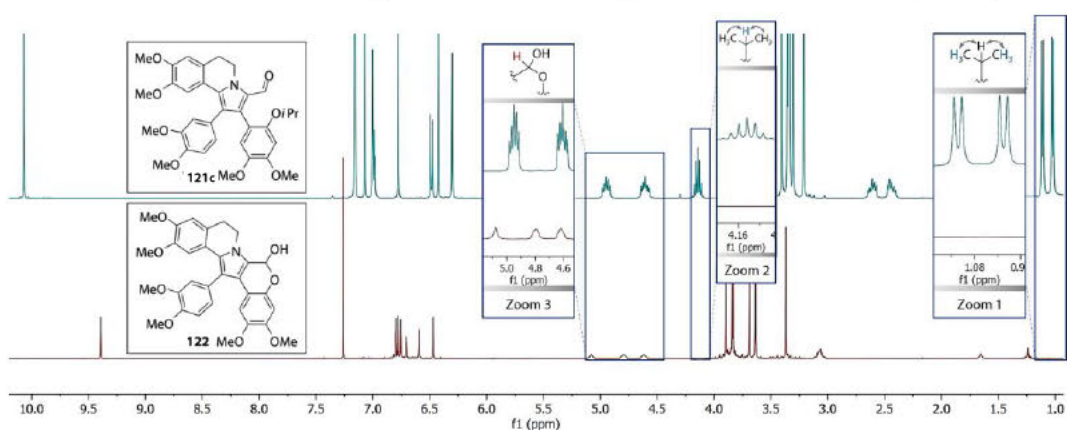


Abbildung 23:  $^1H$ -NMR-Spektren des Aldehyds **121c** (400 MHz,  $C_6D_6$ ) und des Lactols **122** (600 MHz,  $CDCl_3$ ).

fiel auf, dass die Anzahl der aromatischen Protonen (siehe Tabelle 10, Zeile 2) und die Anzahl der Methoxygruppen (siehe Tabelle 10, Zeile 6) in beiden Verbindungen identisch zu sein schien. Zudem ließen sich in beiden Spektren die entsprechenden Signale den insgesamt vier aliphatischen Protonen des Dihydroisochinolingerüsts plausibel zu ordnen (siehe Tabelle 10, Zeilen 4 und 7).

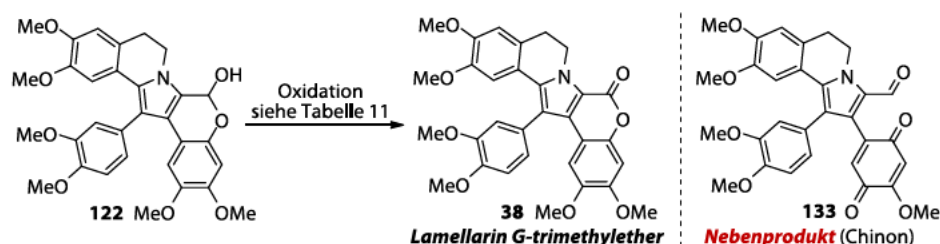
Tabelle 10: Vergleich der Signale aus den Spektren von Edukt **121c** und Produkt **122**.

| Aldehyd (Edukt) <b>121c</b><br>$CDCl_3$ , 400 MHz |                       | Lactol (Produkt) <b>122</b><br>$C_6D_6$ , 600 MHz |                       |
|---|-----------------------|---|-----------------------|
| Signal [ppm]                                      | Integral $\Sigma$ (H) | Signal [ppm]                                      | Integral $\Sigma$ (H) |
| 1   | 10.07                 | -   | -                     |
| 2   | -                     | 9.39  | 1                     |
| 3   | 7.07–6.30             | 6.81–6.47   | 7                     |
| 4   | -                     | 5.08  | 1                     |
| 5   | 4.98–4.57             | 4.81–4.62   | 2                     |
| 6   | 4.14                  | -   | -                     |
| 7   | 3.41–3.21             | 3.90–3.37   | 18                    |
| 8   | 2.65–2.40             | 3.07  | 2                     |
| 9   | 1.11                  | -   | -                     |
| 10  | 1.02                  | -   | -                     |



Markante Unterschiede waren hingegen, dass im Spektrum des Produkts **122** das Aldehydproton charakteristische tieffeldverschobenen Singulett (siehe Tabelle 10, Zeile 1) und die charakteristischen Signalen der Isopropylgruppe, zwei Dubletts und ein Septett (siehe Tabelle 10, Zeile 5, 8, 9 und siehe Abbildung 23, Zoom 1 und Zoom 2) gänzlich fehlten. Das Fehlen dieser Signale war plausibel unter der Annahme, dass die Spaltung des Isopropylethers erfolgreich war. Das Auftreten zweier weiterer Signale, die nur im Spektrum des Produkts **122** zu finden waren, stützte diese Annahme ebenfalls. Ein deutlich tieffeldverschobenes Singulett  $\delta = 9.39$  ppm und ein weiteres Singulett im Bereich von  $\delta = 5.08$  ppm (siehe Tabelle 10, Zeilen 2 und 4 und siehe Abbildung 23, Zoom 3). Wahrscheinlich handelte es sich bei den beiden Signalen um das Proton der Hydroxygruppe des Lactols ( $\delta = 9.39$  ppm) und das Proton des C23-Atoms im Lactolring ( $\delta = 5.08$  ppm). Eine weitere Komplikation im Umgang mit dem Lactol **122** war, dass es bei Lagerung einem zunehmenden Zerfall unterlag, was sich anhand einer Verfärbung des Öls von hellbraun zu schwarz verfolgen ließ. Im weiteren Verlauf wurde daher auf eine Reinigung verzichtet und das Rohprodukt der Deblockierung von Verbindung **122** umgehend weiter umgesetzt.

Für die abschließende Oxidation des Lactols **122** zum Lacton **38** (siehe Schema 21) wurde eine Auswahl verschiedener Oxidationsprotokolle ausprobiert (siehe Tabelle 11). Zunächst



Schema 21: Oxidation des Lactols **122** unter Bildung des Chinons **133**.

wurde versucht, das Lactol **122** mit Hilfe von Pyridiniumchlorochromat nach einer Methode von Tong et al.<sup>[253]</sup> zu oxidieren (siehe Tabelle 11, Zeile 1). Das angewendete Verfahren wurde zur Oxidation komplexer, in  $\alpha$ -Position funktionalisierter Lactole entwickelt und schien daher insbesondere geeignet für das Substrat **122**. Die Reaktionskontrolle mittels ESI-HPLC-MS zeigte verschiedene Spezies. Mit fortschreitender Reaktionszeit entwickelte sich die Spezies mit der Masse  $m/z = 530.6 [M + H]^+$  zur dominanten Komponente. Die Anreicherung mit Nebenprodukt **133** ging mit einer auffälligen Rotfärbung der Reaktionslösung einher. Das Reaktionsgemisch wurde nach Ablauf der Reaktionszeit von 20 Stunden säulenchromatographisch in seine Bestandteile aufgetrennt. Der Lamellarin G-trimethylether (**38**) konnte hierbei nicht isoliert werden, während das unbekannte Nebenprodukt als Chinon **133** identifiziert wurde (siehe Schema 21). Die mögliche Entstehung des Chinons **133** wurde in der Literatur erstmals im Jahr 2001 postuliert, als Ruchirawat et al. ebenfalls versuchten den Lamellarin G-trimethylether (**38**) durch

Oxidation aus der Lactolvorstufe **122** zu gewinnen.<sup>[177]</sup> Im Rahmen dieser Arbeit konnte diese Theorie erstmals bestätigt und das erwähnte Nebenprodukt **133** vollständig charakterisiert werden (siehe experimenteller Teil).

Die von Ruchirawat et al. verwendete Versuchsvorschrift<sup>[177]</sup> basierte auf einem von Yoshida et al. entwickelten Protokoll<sup>[254]</sup> zur palladiumkatalysierten Oxidation sekundärer und primärer Alkohole. Die Idee, dass Arylhalogenide als Oxidationsmittel für Alkohole eingesetzt werden könnten beruht auf einer Entdeckung der Gruppe während einer Thiophenylalkoholsynthese aus dem Jahr 1979.<sup>[255]</sup> Entsprechend der von Ruchirawat et al. verfassten Vorschrift<sup>[177]</sup> wurde das Lactol **122** mit Palladium(II)-acetat als Palladiumquelle, Triphenylphosphin als Co-Katalysator, Phenylbromid als Oxidationsmittel und Kaliumcarbonat als Base umgesetzt (siehe Tabelle 11, Zeile 2). Der Reaktionsfortschritt wurde mittels ESI-HPLC-MS überwacht. Nach 12,5 Stunden Rühren bei 120 °C in Dimethylformamid wurde die Reaktion beendet. Durch Reinigung des Reaktionsgemisches mittels präparativer HPLC konnte das gewünschte Produkt **38** mit

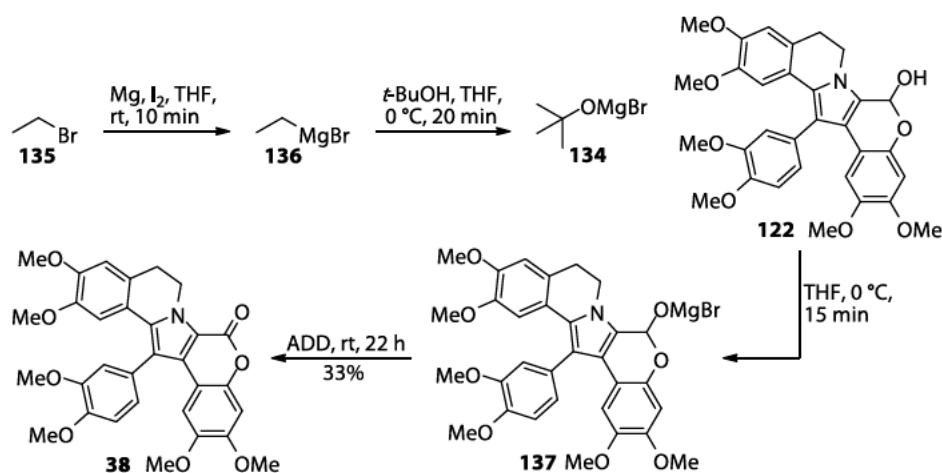
Tabelle 11: Reaktionsbedingungen der Oxidation des Lactols **122**.

| <b>Oxidation</b> (Reaktionsbedingungen) |   |        |        |        |               |
|---|---|--------|--------|--------|---------------|
|   | Reagenzien  | LM     | T      | Z      | Resultat      |
| 1                                       | PCC, Kieselgur  | DCM    | rt     | 20 h   | NP <b>133</b> |
| 2                                       | Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , PhBr | DMF    | 120 °C | 12.5 h | 45%           |
| 3                                       | DMP   | DCM    | rt     | 5 h    | NP <b>133</b> |
| 4                                       | 3-Nitrobenzaldehyd, AlMe <sub>3</sub>   | Toluol | rt     | 42 h   | NP <b>133</b> |
| 5                                       | Pyridin * SO <sub>3</sub> , NEt <sub>3</sub>                                    | DMSO   | rt     | 128 h  | NP <b>133</b> |
| 6                                       | CrO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                               | Acteon | 0 °C   | 2 h    | NP <b>133</b> |
| 7                                       | <i>t</i> -BuMgBr, ADD   | THF    | rt     | 22 h   | 33%           |

LM: Lösungsmittel, T: Reaktionstemperatur, Z: Reaktionszeit, - : keine Reaktion, NP: Nebenprodukt

einer Ausbeute von 45% erhalten werden. Beim mehrmaligen Wiederholen des Experiments konnte festgestellt werden, dass eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 15 oder 42 Stunden mit einer drastischen Verminderung der Ausbeute und einer vermehrten Bildung diverser Nebenprodukte einherging. Die in der Literatur beschriebene Ausbeute von 80%<sup>[177]</sup> konnte nicht reproduziert werden. Um die Ausbeute eventuell dennoch weiter zu erhöhen, wurde zu einer Methode von Lankalapalli et al. gegriffen, welche auf dem Einsatz Dess-Martin-Periodan (kurz: DMP) zur Synthese von 3,4-substituierten Cumarinringsystemen beruht.<sup>[256]</sup> Die Durchführung der beschriebenen Dess-Martin-Oxidation<sup>[257]</sup> erfolgte in Dichlormethan bei Raumtemperatur (siehe Tabelle 11, Zeile 3) bereits nach kürzester Zeit war eine deutliche Rotfärbung der Reaktionslösung zu beobachten. Nach fünf Stunden resultierte die Reaktion in einer Mischung deren Hauptkomponente sich erneut als das Chinon **133** herausstellte. Als weitere Option zur erfolgreichen Oxidation der Hydroxygruppe der Lactoleinheit wurde ein aluminiumkatalysiertes Verfahren von S. T. Nguyen et al.<sup>[258]</sup> herangezogen, welches auf den Grundlagen der Oppenauer-Oxidation<sup>[259]</sup> basiert. Eine Lösung des Edukts **122** in

Toluol wurde mit *meta*-Nitrobenzaldehyd und Trimethylaluminium versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (siehe Tabelle 11, Zeile 4). Um den Verlauf der Reaktion zu verfolgen, wurden regelmäßig kleine Proben zur ESI-HPLC-MS-Analyse entnommen. Im HPLC-Chromatogramm war eine signifikante Zunahme der Intensität des Signals mit der Masse  $m/z = 530.6 [M + H]^+$  zu beobachten, welche von einer schleichenden und zum Ende hin stark ausgeprägten Rotfärbung der Reaktionslösung begleitet wurde. Nach Ablauf von 42 Stunden konnte als Hauptprodukt dieser Reaktion das Chinon **133** identifiziert werden. Eine weitere etablierte Oxidationsmethode, die Anwendung fand, war die Oxidation von primären und sekundären Alkoholen nach Parikh und Doering.<sup>[260]</sup> Gemäß der allgemeinen Prozedur<sup>[260]</sup> wurden der Alkohol **122** zusammen mit Triethylamin in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur vorgelegt und eine Lösung des Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplexes hinzugegeben (siehe Tabelle 11, Zeile 5), der Verlauf wurde mittels ESI-HPLC-MS beobachtet. Die Reaktion verlief sehr langsam und war erst nach etwas mehr als fünf Tagen beendet, das Produkt der Reaktion war erneut das Nebenprodukt **133**. Für die sechste Variante der Oxidation des Lactols **122** wurde auf eine Jones-Oxidation<sup>[261]</sup> zurückgegriffen (siehe Tabelle 11, Zeile 6). Eine Lösung des Edukts **122** in Aceton wurde auf 0 °C abgekühlt, bei dieser Temperatur wurde eine Lösung aus Chromtrioxid in wässriger Schwefelsäure (Jones-Reagenz) hinzugegeben. Unmittelbar nach der Zugabe des Reagenzes zeigten sich die ersten Anzeichen einer Rotfärbung des Reaktionsgemisches, zeitgleich konnte im HPLC-Chromatogramm das Auftreten des bekannten Signals mit der Masse des Chinons **133** festgestellt werden. Nach zwei Stunden folgte die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, dessen Hauptbestandteil, wie erwartet, die Verbindung **133** war. Als letztes wurde versucht das Lacton **122** mit Hilfe einer Methode von Mukaiyama et al.<sup>[262]</sup> (siehe Tabelle 11, Zeile 7) zu synthetisieren. Zunächst wurde eine frische Lösung von *tert*-Butyloxy-magnesiumbromid (**134**) hergestellt. Zu diesem Zweck wurde zuerst handelsübliches Ethylbromid (**135**) unter Zugabe von Magnesium und elementarem Iod in trockenem Tetrahydrofuran zum Ethylmagnesiumbromid (**136**) umgesetzt. Die Grignardfunktionalität wurde anschließend von Verbindung **136** auf *tert*-Butanol

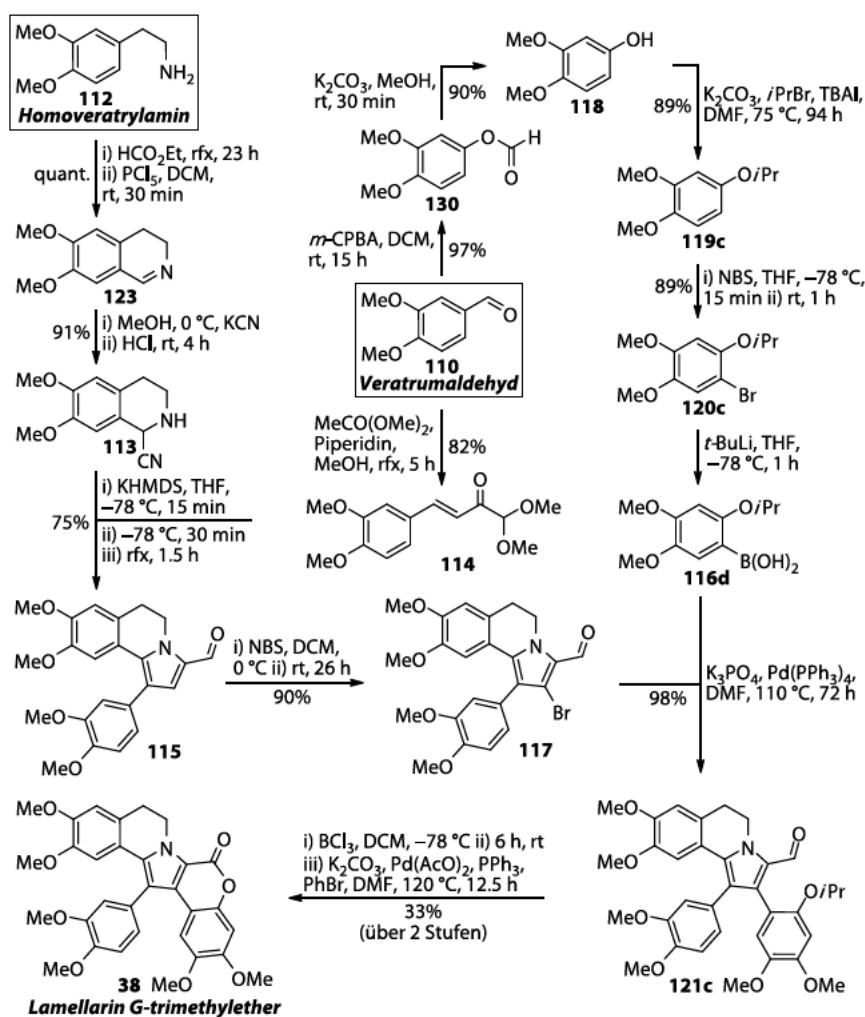

 Schema 22: Oxidation des Lactols **122** nach Mukaiyama et al.



übertragen unter Entstehung des *tert*-Butyloxymagnesiumbromids (**134**). (vergleiche Schema 22). Um das Lactol **122** in die korrespondierende Magnesiumbromidverbindung **137** zu überführen, wurde dieses unter Rühren zu der auf 0 °C abgekühlten Lösung des Magnesiumbromids **134** zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss wurde 1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin (kurz: ADD) portionsweise hinzugegeben. Laut Mukaiyama et al. nimmt ADD in dieser Reaktion die Rolle eines Hydridakzeptors ein.<sup>[263]</sup> Das Reaktionsgemisch wurde 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, 60:40, isokratisch, C<sub>18</sub>-PPF) gereinigt, das gewünschte Produkt **38** konnte mit einer Ausbeute von 33% erhalten werden (siehe Schema 22). Letztendlich konnten mit zwei der sieben vorgestellten Methoden (siehe Tabelle 11, Zeilen 2 und 7) der gewünschte Lamellarin G-trimethylether (**38**) erhalten werden.

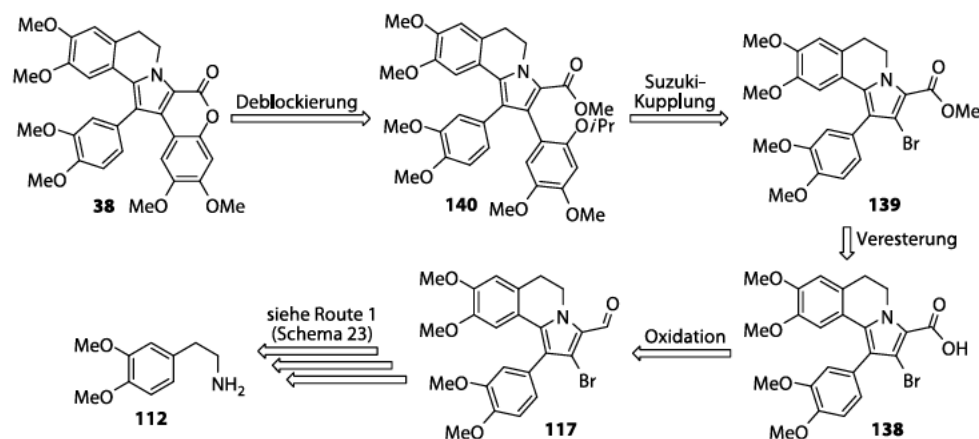
## 3.2.6 Überblick Syntheseroute 1 des Lamellarin G-trimethylethers

Zusammengefasst konnte der Lamellarin G-trimethylether (**38**) in acht linearen Stufen, ausgehend von kommerziell erhältlichem Veratrumaldehyd (**110**), mit einer Gesamtausbeute von 22% hergestellt werden (siehe Schema 23). Betrachtet man die Syntheseroute, so fällt auf, dass die Gesamtausbeute insbesondere unter den geringen Ausbeuten bei der Bildung des Lactols **122** und nachfolgenden Oxidation litt. Um die Gesamtausbeute zu verbessern, wurde im Folgenden daher eine alternative Syntheseroute verfolgt, welche den Schritt der Lactolsynthese und dessen Oxidation durch vorherige Oxidation auf Stufe des Carbaldehyds **117** umgeht.


 Schema 23: Totalsynthese von Lamellarin G-trimethylether (**38**) über Syntheseroute 1.

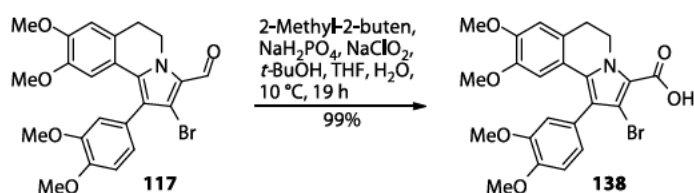
### 3.2.7 Alternative Syntheseroute 2 über Pinnick-Oxidation

Um die Gesamtausbeute der in den Kapiteln 3.2.2–3.2.6 vorgestellten Syntheseroute zu steigern, wurde eine alternative Route zur Umgehung der Lactolstufe **122** und der nachfolgenden Lactol-Oxidation erdacht (siehe Schema 24). Die neue Route war bis zur



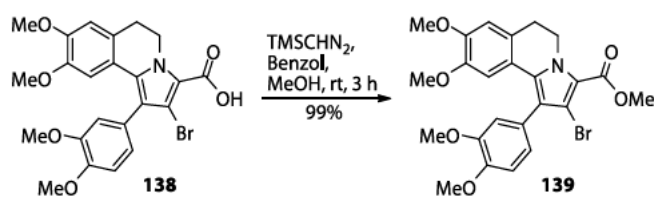
Schema 24: Alternatives Retrosyntheseschema zur Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**).

Stufe des bromierten Dihydroisochinolins **117** mit der ursprünglichen Syntheseroute (vergleiche Schema 8, Seite 38) identisch. Im Gegensatz zur vorherigen Synthese würde im Anschluss an die erfolgreiche Bromierung keine Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup>, sondern eine Oxidation zur korrespondierenden Säure **138** erfolgen, welche darauffolgend verestert werden sollte. Der erhaltene Ester **139** sollte dann einer Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> mit der bereits zuvor erfolgreich eingesetzten isopropylgeschützten Boronsäure **116d** unterzogen werden. Um aus Vorstufe **140** den Lamellarin G-trimethylether (**38**) zu erhalten, wäre die Verseifung des Methylesters und die Abspaltung der Isopropylgruppe nötig. Bei einer gleichzeitigen Durchführung würden diese in der Bildung des Lactonrings (D-Ring) resultieren sollten. Für die Durchführung der Oxidation des Dihydroisochinolins **117** fiel die Wahl auf eine von Lindgren et al.<sup>[264]</sup> 1973 erstmals beschriebene und von Pinnick et al.<sup>[265]</sup> weiterentwickelte Methode, zur selektiven Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren. Diese Methode wurde in der Vergangenheit in diversen anderen Lamellarin-Synthesen<sup>[140, 143, 190, 205]</sup> bereits erfolgreich verwendet. Der Aldehyd **117** wurde in einer Mischung aus *tert*-Butanol und Wasser gelöst und auf 10 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde 2-Methyl-2-buten, eine wässrige Lösung aus Natriumdihydrogenphosphat und Natriumchlorit hinzugegeben und nachfolgend bei dieser Temperatur gerührt (vergleiche Schema 25). Der Oxidationsprozess wurde mittels



Schema 25: Pinnick-Oxidation des Dihydroisochinolins **117** zur Carbonsäure **138**.

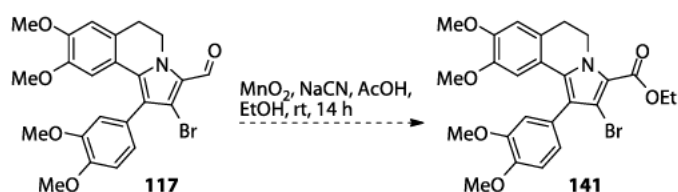
Dünnschichtchromatographie und ESI-HPLC-MS kontrolliert, es war eine Anreicherung der oxidierten Spezies **138** zu beobachten. Darüber hinaus ließ sich der Reaktionsfortschritt mit bloßem Auge beobachten, da sich das Produkt **138** zunehmend in Form eines gelben Feststoffes aus der Lösung abschied. Die erhaltene Säure **138** zeigte einige interessante Eigenschaften, unter anderem eine extrem geringe Löslichkeit in unterschiedlichen organischen Lösungsmitteln (Ethanol, Methanol, Tetrahydrofuran, Chloroform und Dichlormethan) und die Tendenz zur Zersetzung. Die erwähnte Zersetzung der Säure **138** war zum einen in Lösung zu beobachten, beispielsweise wenn beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfers eine Wasserbadtemperatur von 40 °C überschritten wurde, zum anderen konnte eine schleichende Zersetzung bei längerer Lagerung beobachtet werden. Als optimal erwies sich die Lagerung der Säure als trockener Feststoff unter Argonatmosphäre bei einer Temperatur von ungefähr -20 °C. In den gemessenen NMR-Spektren der Säure **138** ließen sich die Folgen des Zerfalls beobachten. Während sich alle im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum auftretenden Signale plausibel der Verbindung **138** zuordnen ließen, war im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum, welches über mehrere Stunden aufgenommen wurde, ein zweiter Signalsatz zu erkennen, welcher höchst wahrscheinlich das Zersetzungsprodukt der Säure **138** repräsentierte (vergleiche Spektrenanhang, Verbindung **138**). Die Herstellung des Methylesters **139** erfolgte mit Trimethylsilyldiazomethan. Diese Art der Sauerstoffmethylierung wurde 1968 erstmals von der Gruppe um T. C. Flood<sup>[266]</sup> beobachtet, später von S. Takayuki et al.<sup>[267]</sup> zur Veresterung zahlreicher Carbonsäuren angewendet und schließlich von Jia et al.<sup>[140]</sup> zur Anwendung in Lamellarinsynthesen optimiert. Der Mechanismus der dieser Reaktion zugrunde liegt wurde im Detail von J. L. Slaughter et al. mit Hilfe von Isotopenmarkierung untersucht. Es handelt sich hierbei um einen multidimensionalen Kreislauf, in dem durch das Zusammenspiel von Trimethylsilyldiazomethan und Methanol, Diazomethan generiert wird. Das *in situ* entstandene Diazomethan überträgt durch Bildung eines ionischen Komplexes mit der Carbonsäure seine Methylgruppe.<sup>[268]</sup>



Schema 26: Veresterung der Dihydroisochinolinsäure **138** zum Ester **139**.

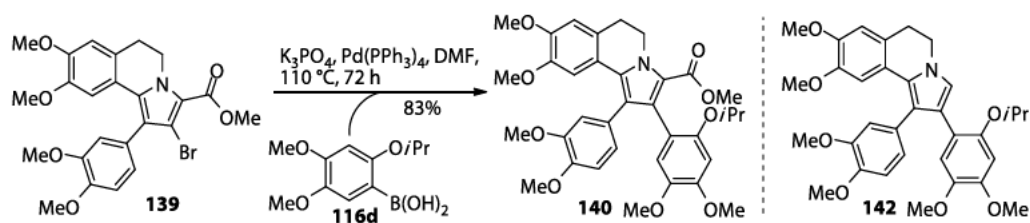
Die Säure **138** wurde in einer Mischung aus Methanol und Benzol suspendiert und mit Trimethylsilyldiazomethan versetzt (vergleiche Schema 26). Während der Reaktion wurde eine Gasentwicklung beobachtet, die mit der Bildung einer homogenen Reaktionslösung einherging. Der gewünschte Methylester **139** konnte nach nur drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur in annähernd quantitativer Ausbeute erhalten werden. Es konnte beobachtet werden, dass die Veresterung unabhängig von der umzusetzenden Menge, sehr schnell abläuft. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf mehrere Tage führte zu einer drastischen Verminderung der Ausbeute. Um eine Verkürzung der Syntheseroute zu

erreichen, wurde der Versuch einer direkten Umsetzung des Aldehyds **117** in den Ethylester **141** angestrebt (siehe Schema 27). Entsprechend einer Vorschrift von G. Sleiter et al.<sup>[269]</sup> wurde eine ethanolische Lösung des Dihydroisochinolins **117** mit frisch hergestelltem Mangandioxid, Natriumcyanid und Essigsäure versetzt. Es wurde ein destruktiver Reaktionsverlauf beobachtet, der statt des gewünschten Ethylesters **141** eine komplexe Mischung ergab.



Schema 27: Überführung des Aldehyds **117** in den Ethylester **141**.

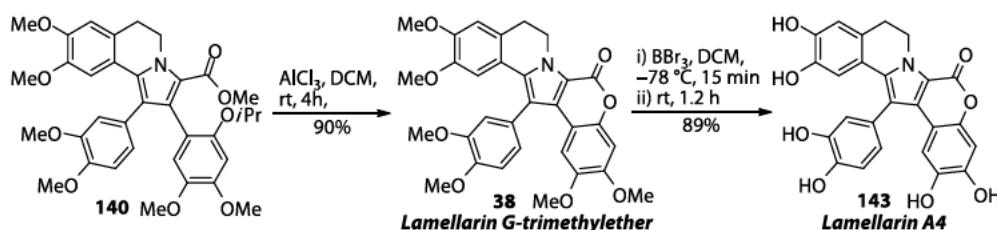
Bei der Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> des Methylesters **139** kamen erneut das Katalysatorsystem zum Einsatz, welches sich bei der Kreuzkupplung des Arylbromids **117** in der ersten Syntheseroute bewährte. Zur Lösung des Carbonsäureesters **139** in entgastem Dimethylformamid wurde eine wässrige Kaliumphosphatlösung, die Boronsäure **116d** und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) hinzugegeben. Die Lösung wurde 72 Stunden auf 110 °C erhitzt. Das gewünschte Produkt **140** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 83% erhalten werden, darüber hinaus wurde das



Schema 28: Suzuki-Kupplung des Methylesters **139** mit der Boronsäure **116d**.

Nebenprodukt **142** erhalten. Bei dem Pyrrol **142** handelte es sich um einen kristallinen Feststoff, der wahrscheinlich durch Spaltung des Methylesters und anschließende Decarboxylierung entstand (für vollständige Charakterisierung des Nebenprodukts **142** siehe experimenteller Teil). Die Tendenz der Zersetzung des Produktes **140** zum Nebenprodukt **142** ist vermutlich eine der Ursachen dafür, dass bei dieser Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> eine geringere Ausbeute als bei der Suzuki-Kupplung in der ersten Syntheseroute erhalten wurde. Das Reaktionsprodukt **140** zeigte sich nach Isolation aus der Reaktionsmischung als stabil, außer in Chloroform. Die Zugabe von Chloroform bewirkte eine rasante, von einer starken Gasentwicklung begleitete Reaktion. Anstelle des farblosen Schaums **140** blieb ein schwarzer Feststoff zurück, bei welchem es sich um ein komplexes Gemisch handelte. Die Deblockierung des Kupplungsproduktes **140** zum Lamellarin G-trimethylether (**38**) (siehe Schema 29) erfolgte, angelehnt an eine Prozedur von M. Álvarez et al.,<sup>[130]</sup> mit festem Aluminiumtrichlorid. Die Reaktion wurde in einer Schutzgasbox unter

Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Stündlich wurde der Lösung, je nach Bedarf, trockenes Aluminiumtrichlorid (1.30–2.00 Äq.) zugegeben und der Reaktionsfortschritt mittels ESI-HPLC-MS überwacht. Bei zu schneller Zugabe der Lewis-Säure konnte auch hier das Auftreten des Pyrrols **142** beobachtet werden. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Methanol konnte der Lamellarin G-trimethylether (**38**) mit einer Ausbeute von 90% isoliert werden. Alternativ zur Umkristallisation wurde die säulenchromatographische Reinigung des Produktes **38** erwogen. Diese Strategie wurde jedoch verworfen, da wiederholt eine Akkumulation der Verbindung **38** auf der Säule zu beobachten war, was die Trennung des Reaktionsgemisches erheblich erschwerte.

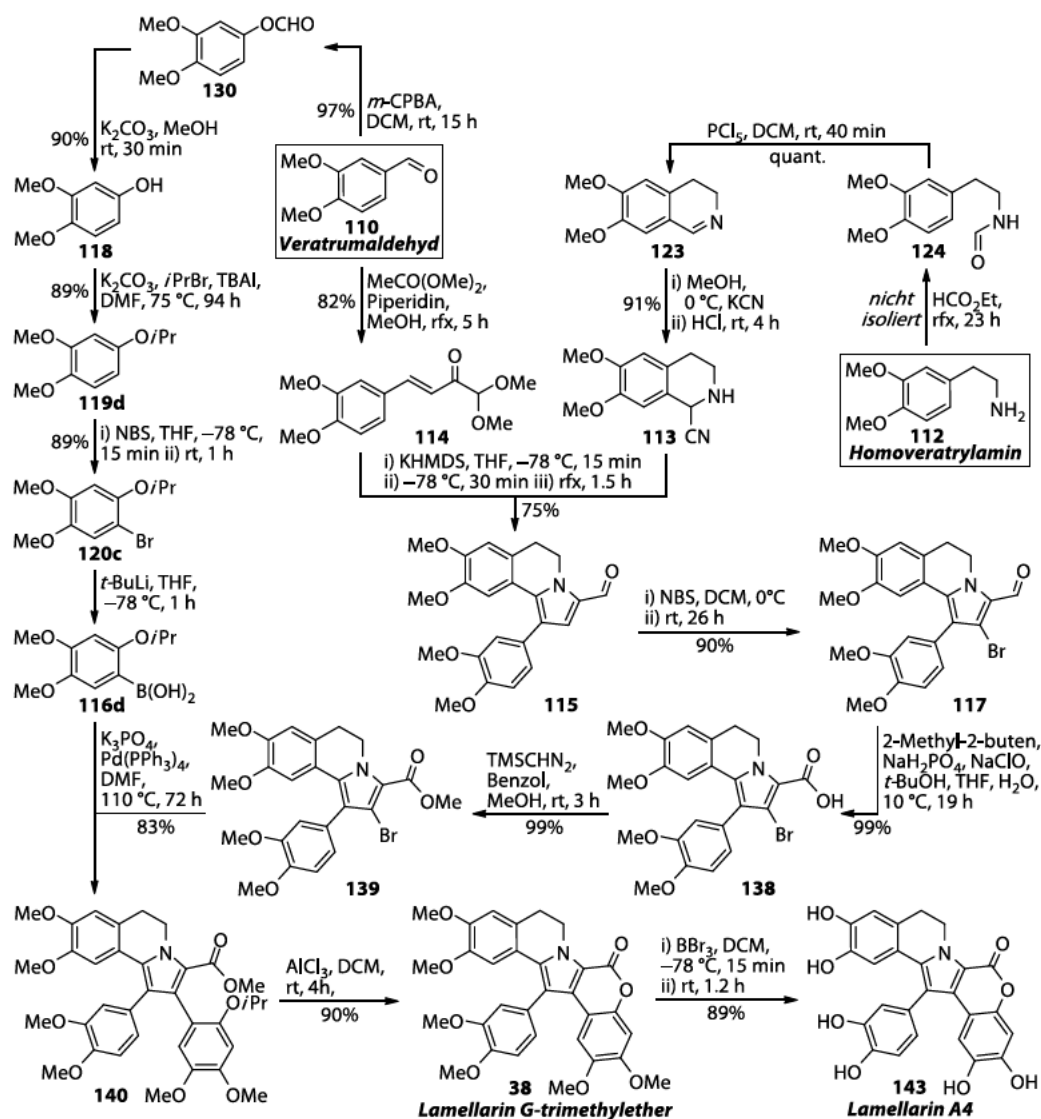


Schema 29: Deblockierung zum Lamellarin G-trimethylether (**38**) und zum Lamellarin A4 (**143**).

Im Anschluss zur erfolgreichen Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) wurde durch Demethylierung mit Bortribromidlösung Lamellarin A4 (**143**) gewonnen. Das Lamellarin **38** wurde nach einer Vorschrift von Jia et al.<sup>[140]</sup> unter Argonatmosphäre in trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlten Reaktionslösung wurde eine Bortribromidlösung langsam hinzugegeben. Nach einer Stunde und zehn Minuten konnte das Lamellarin A4 (**143**) als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 89% isoliert werden (siehe Schema 29). Die Spaltung der Methylether unter Verwendung der lewissauren Lösung erwies sich als extrem empfindlich gegenüber von Spuren der Abbauprodukte des Bortribromids, Temperaturschwankungen und Feuchtigkeit. Die nicht näher charakterisierten Abbauprodukte scheinen bei längerer Lagerung der Bortribromidlösung zu entstehen und sich in der Lösung anzureichern. Die hervorragende Ausbeute von 89% konnte ausschließlich mit frischer Bortribromidlösung unter streng kontrollierten Bedingungen erzielt werden. Diverse Versuche, die Demethylierung alternativ unter Verwendung eines Überschusses an Aluminiumtrichlorid vorzunehmen, waren vergebens. Eine weitere Herausforderung der Synthese war die Reinigung des Lamellarins A4 (**143**). Aufgrund der außerordentlich starken Selbstakkumulation und der geringen Löslichkeit in den üblichen Laufmitteln (Cyclohexan, Ethylacetat, Toluol, Acetonitril, Methanol) blieben Versuche der säulenchromatographischen Reinigung erfolglos. Die Umkristallisation des Lamellarins **143** aus Methanol erwies sich als Methode der Wahl. Diese war mit dem geringsten präparativen Aufwand verbunden und lieferte die höchste Ausbeute.

### 3.2.8 Zusammenfassung und Ausblick Lamellarin G-trimethylether-Synthese

Im Verlauf dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Aufbau des Lamellaringerüsts durch die Reaktion eines elektrophilen Enons **114** und eines entsprechenden  $\alpha$ -Aminonitrils **113** in einer Art von Miller-Plöchl-Cyclokondensation<sup>[220]</sup> möglich ist. Die Methode wurde anhand der Modellverbindung Lamellarin G-trimethylether (**38**) entwickelt und optimiert.



Schema 30: Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) ausgehend von Homoveratrylamin (**112**).

Die Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) konnte auf zwei verschiedene Weisen erfolgreich realisiert werden, wobei beide Totalsynthesen den Schlüsselschritt der von Miller-Plöchl-Pyrrol-Synthese<sup>[220]</sup> teilten. Zunächst wurde das Lamellarin **38** ausgehend von Veratrumaldehyd (**110**) in acht linearen Schritten mit einer Gesamtausbeute von 22% hergestellt. Da die Gesamtausbeute dieser Synthese vor allem



unter dem Verlauf der letzten Stufen litt, wurden Anstrengungen zur Abwandlung der Syntheseroute im Sinne einer Ausbeutenmaximierung unternommen. Diese Bemühungen führten zur erfolgreichen Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) in acht linearen Stufen, ausgehend von Homoveratrylamin (**112**) in einer Gesamtausbeute von 45%. Die

Tabelle 12: Übersicht Total Synthesen von Lamellarin G-trimethylether (**38**).

| #  | Jahr | Autor         | Stufen           | Ausbeute               | Edukt   |
|----|------|---------------|------------------|------------------------|---|
| 1  | 2013 | T. Opatz      | 7                | 69%                    | 3,4-Dimethoxyacetonitril                      |
| 2  | 2019 | J. Michael    | 5                | 54%–59% <sup>[A]</sup> | Asaronsäure                                   |
| 3  | 2018 | T. Opatz      | 8                | 45% <sup>[B]</sup>     | Homoveratrylamin                              |
| 4  | 2009 | J. Yadav      | 4                | 44%                    | Veratrol                                      |
| 5  | 1997 | W. Steglich   | 4                | 33%                    | 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-<br>brenztraubensäure |
| 6  | 2018 | D. Yang       | 2                | 30%                    | Asaronaldehyd                                 |
| 7  | 2006 | S. Ruchirawat | 7                | 29%                    | Veratrumaldehyd                               |
| 8  | 2001 | S. Ruchirawat | 6                | 27%                    | 2'-Hydroxy-4',5'-<br>dimethoxyacetophenon     |
| 9  | 2017 | A. Wu         | 3 <sup>[C]</sup> | 25% <sup>[C]</sup>     | 6,7-Dimethoxy-<br>tetrahydroisochinolin       |
| 10 | 2019 | T. Khan       | 5                | 19%                    | Homoveratrylamin                              |
| 11 | 2008 | T. Opatz      | 8                | 18%                    | Veratrumaldehyd                               |
| 12 | 2003 | M. Iwao       | 9                | 12%                    | Homoveratrylamin                              |
| 13 | 2004 | S. Handy      | 8                | 10%                    | 4-Brom-pyrrol-2-<br>carboxyethylester         |
| 14 | 2011 | M. Banwell    | 11               | 2%                     | N-Boc-pyrrol                                  |

[A] Eine Ausbeute von 54% ergibt sich unter Einhaltung der strengen Auflagen von „Green Chemistry“.

[B] In der dazugehörigen Veröffentlichung aus dem Jahr 2018 ist von 42% Gesamtausbeute die Rede, diese Ausbeute konnte durch kleinere Optimierungen zum Ende der Arbeit hin um weitere 3% gesteigert werden.

[C] In der Veröffentlichung wird von einem nicht-kommerziell erhältlichen Edukt ausgegangen, zu dessen Synthese und den dazugehörigen Ausbeuten keine weiteren Angaben gemacht wurden. Würde man die Synthese dieses Bausteins in die Betrachtung der Synthese einfließen lassen, ergäbe sich eine längere lineare Sequenz und eine vermutlich eine niedrigere Gesamtausbeute.

Effizienz der Synthese konnte vor allem durch Umgehung der in Kapitel 3.2.5 beschriebenen Lactolreaktionen erreicht werden. Vergleicht man die erzielten Ergebnisse dieser Arbeit mit denen der 14 bis ins Jahr 2019 veröffentlichten Totalsynthesen von Lamellarin G-trimethylether (**38**)<sup>[134, 137-138, 143, 175, 177-178, 189, 193-195, 224-226]</sup> (siehe Tabelle 12, Zeile 3), wird deutlich, wie sehr sich die Optimierungsbemühungen lohnten. Durch die Steigerung der Gesamtausbeute von 22% auf 45%, handelt es sich nun mehr um die dritt effizienteste bis *dato* veröffentlichte Synthese des Lamellarins **38**. Bemerkenswert ist darüber hinaus, dass alle drei der effizientesten Totalsynthesen des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) aus der Gruppe um Till Opatz stammen (siehe Tabelle 12, Zeilen 1 und 3) oder in Kooperation mit dieser entstanden sind (siehe Tabelle 12, Zeile 2).

Die vorgestellte Route bildete die Basis zur Synthese eines weiteren Lamellarins. Das Lamellarins A4 (**143**) konnte in neun linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 40%

erhalten werden. Die Gesamtausbeute der etablierten Synthese des Lamellarins **143** nach T. Khan et al.<sup>[225]</sup> war 24% niedriger. Des Weiteren konnten im Verlauf der Totalsynthesen drei prominente Nebenprodukte erstmals isoliert und vollständig charakterisiert werden. Erste Versuche, die erfolgreich entwickelte und optimierte Synthese auf die Schlüsselverbindungen einer Lamellarin D-Synthese anzuwenden, sind im Kapitel 3.3 gezeigt.

In Anbetracht der sehr guten Gesamtausbeute der Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) und der erfolgreichen globalen Demethylierung zum Lamellarin A4 (**143**), stellt sich die Frage, ob der Zugang zu weiteren Lamellarinen ebenfalls durch selektive Demethylierung möglich wäre.

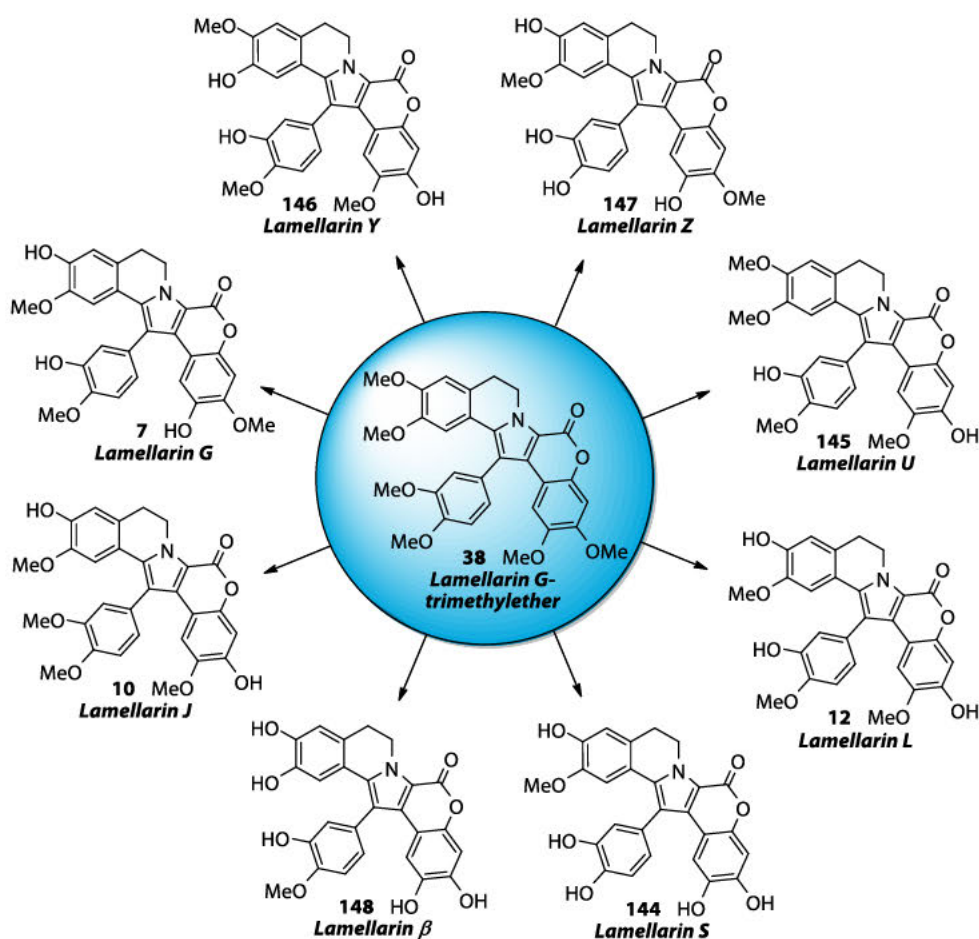


Abbildung 24: Produktspektrum einer selektiven Demethylierung des Lamellarin G-trimethylethers (**38**).

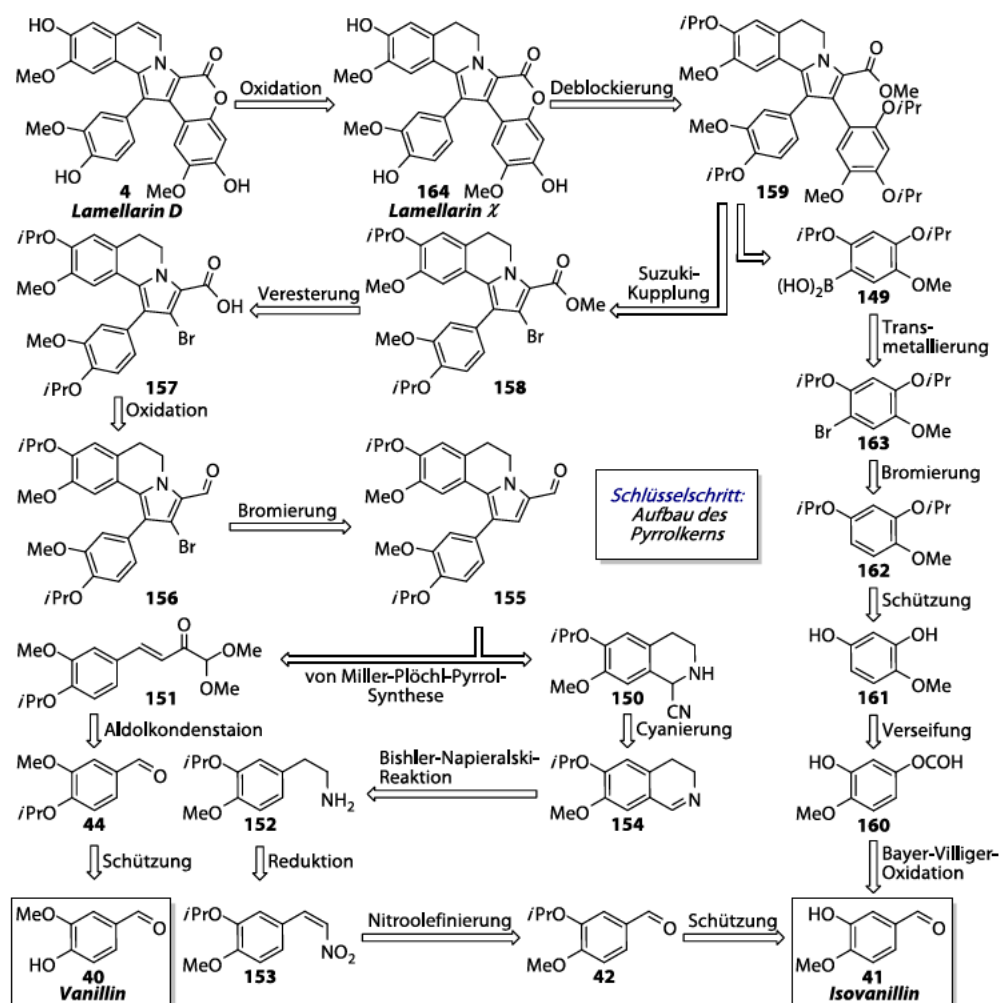
Formal bietet der Lamellarin G-trimethylether (**38**) Zugang zu acht anderen, natürlich vorkommenden Lamellarinen **7**, **10**, **12**, **144–148** (siehe Abbildung 24). Voraussetzung für die graduelle Demethylierung wäre eine hinreichende elektronische Inhomogenität zwischen den sechs Methylethergruppen des Lamellarin G-trimethylethers (**38**). Eine grobe Abschätzung diesbezüglich lässt formal anhand der chemischen Verschiebung der Substituenten im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Substanz treffen. Die Methoxygruppen am C5-, C13- und C21-Atom weisen eine hinreichende Gleichartigkeit auf und liegen im Spektrum eng beieinander, während die Signale der Ethergruppen am C9- und am C20-Atom stark

ins Hochfeld verschoben sind. Das Signal der Methoxygruppe am C14-Atom hingegen liegt deutlich weiter im Tieffeld als die der anderen, hierbei kommt vermutlich der im F-Ring vorherrschende Anisotropieeffekt zum Tragen. Während der Etherspaltung wird der Alkylrest durch ein nucleophiles Halogenanion der Lewis-Säure angegriffen. Die Bindung zum Sauerstoff wird gebrochen, es entstehen ein Substrat-Lewis-Säureaddukt und ein Halogenalkan.<sup>[270]</sup> Die Effizienz der Dealkylierung hängt daher in gewissem Maß von der sterischen Umgebung des Ethers ab, da die Lewis-Säure in der Lage sein muss an den Sauerstoff zu koordinieren. Außerdem spielt das Maß der Elektrophilie des an den Sauerstoff gebundenen Kohlenstoffes eine tragende Rolle. Im Rahmen eines Folgeprojektes könnte untersucht werden, ob die Unterschiede in der Elektrophilie und der Sterik zwischen den Ethergruppen ausreichen, um gezielte Demethylierungen vorzunehmen. Sollte durch die Variation der eingesetzten Lewis-Säure, der verwendeten Äquivalente, der Lösungsmittel und der Temperatur sich keine ausreichende reproduzierbare Selektivität ergeben, so wäre auch der Einsatz von Demethylasen zur enzymatischen Dealkylierung denkbar. Zu sechs der in Abbildung 24 gezeigten Lamellarine lassen sich in der Literatur verschiedene Totalsynthesen<sup>[124, 126, 129, 133-135, 137-138, 144, 207]</sup> finden. Betrachtet man die Ausbeuten der jeweils erfolgreichsten Synthese; Lamellarin G (**7**) 27%,<sup>[135]</sup> Lamellarin J (**10**) 24%,<sup>[134]</sup> Lamellarin L (**12**) 19%,<sup>[133]</sup> Lamellarin Y (**144**) 11%,<sup>[134]</sup> Lamellarin U (**145**) 13%,<sup>[137]</sup> Lamellarin S (**146**) 10%<sup>[207]</sup> so zeigt sich, dass eine selektive Demethylierung des Lamellarin G-trimethylethers (**38**), würde diese mit einer Ausbeute zwischen 25–62% gelingen, jeden der gezeigten Naturstoffe in einer höheren Ausbeute liefern würde als die etablierten Synthesen. Darüber hinaus konnten die Lamellarine Z (**147**) und  $\beta$  (**148**) bis *dato* noch nicht erfolgreich synthetisiert werden, an dieser Stelle böte sich die Gelegenheit zur erstmaligen erfolgreichen Totalsynthese. Ein weiterer Vorteil dieser Synthesestrategie wären die geringeren Kosten der Ausgangskemikalien, welche für den Aufbau des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) nötig sind. Auch das in dieser Arbeit erfolgreich synthetisierte Lamellarin A4 (**143**) könnte als Edukt zur Synthese anderer Lamellarine genutzt werden. Die dafür benötigte Selektivität in der Methylierung der einzelnen Hydroxygruppen könnte beispielsweise durch den Einsatz von Methyltransferasen erreicht werden.<sup>[271-273]</sup>

### 3.3 Versuche zur Synthese der Schlüsselintermediate von Lamellarin D

#### 3.3.1 Retrosynthetische Analyse von Lamellarin D

In Anlehnung an die gezeigte erfolgreiche Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) sollte getestet werden, ob die Synthesestrategie ebenfalls zur Synthese von Lamellarin D (**4**) geeignet wäre. Im Gegensatz zum synthetischen Lamellarin G-trimethylether (**38**) weist das natürlich vorkommende Lamellarin D (**4**) ein komplexeres Substitutionsmuster auf, welches sowohl Methoxy- als auch Hydroxygruppen beinhaltet. Zudem enthält Lamellarin D (**4**) als Vertreter des Lamellarin-Typs IB eine Doppelbindung zwischen dem C5- und C6-Atom.



Schema 31: Retrosyntheschema der Lamellarin D-Synthese ausgehend von Vanillin (**40**) und Isovanillin (**41**).

Das Vorhandensein freier Hydroxygruppen an den aromatischen Ringen macht die Verwendung von Schutzgruppen zur Vermeidung von Nebenreaktionen während der Totalsynthese unverzichtbar. Das zuvor gezeigte Retrosyntheschema (allgemeiner Teil 3.2.1, Schema 8), müsste somit um einige Schritte erweitert werden, um den neuen Anforderungen der Syntheseroute gerecht zu werden (siehe Schema 31). Zur Vereinfachung der Schutzgruppenoperationen, wurde entschieden, dieselbe Art von

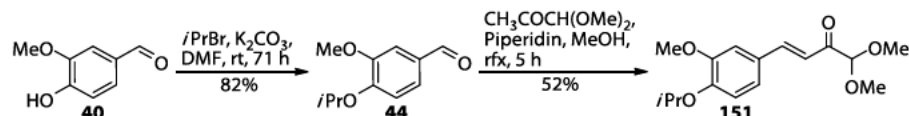
Schutzgruppe für alle Hydroxygruppen zu verwenden, so dass diese zu einem geeigneten Zeitpunkt eine einzige globale Deblockierung erfolgen kann. Die Wahl der Schutzgruppe fiel auf die bereits zuvor erfolgreich verwendete Isopropylgruppe. Die Synthesen der benötigten kleineren Arylbausteine, wie der Boronsäure **149**, des  $\alpha$ -Aminonitrils **150** und des Enons **151** sollten aus den beiden kommerziell erhältlichen Naturstoffen Vanillin (**40**) und Isovanillin (**41**) erfolgen. Das für den Aufbau des  $\alpha$ -Aminonitrils **150** benötigte Ethylamin **152** ist im Gegensatz zu Homoveratrylamin (**112**) nicht kommerziell verfügbar. Die Vorstufe **152** müsste ausgehend von Isovanillin (**41**) durch Schützung der Hydroxygruppe, Nitroolefinierung zum Styrol **153** und Reduktion zum Amin **152** über drei Stufen synthetisiert werden (vergleiche Schema 31). Das Nitril **150** sollte dann analog zur vorherigen Synthese über eine Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[231]</sup> zum Dihydroisochinolin **154** mit anschließender Cyanierung der Imindoppelbindung gewonnen werden. Die Verbindung **150** sollte darauffolgend im Schlüsselschritt mit dem Enon **151** eine Cyclokondensation nach von Miller-Plöchl<sup>[220]</sup> eingehen. Das Enon **151** sollte durch Aldolkondensation des entsprechend geschützten Vanillins **44** mit 1,1-Dimethoxyaceton (**125**) erhalten werden. Der durch eine von Miller-Plöchl-Pyrrolsynthese<sup>[220]</sup> aufgebaute Dihydroisochinolinlinkörper **155** könnte in drei linearen Schritten den Ester **158** liefern, welcher zusammen mit der Boronsäure **149** die Kreuzkupplung zu Verbindung **159** einginge. Die mit zwei Isopropylgruppen geschützte Boronsäure **149** sollte in fünf Stufen ausgehend von Isovanillin (**41**) synthetisiert werden. Erster Schritt wäre die Umwandlung zum Formiat **160**, gefolgt von der Verseifung zum Phenol **161**, der doppelten Schützung zum Diisopropylether **162** und schließlich der Bromierung zum Arylhalogenid **163**.

Die Deblockierung der Hydroxygruppen war als Folgereaktion der erfolgreichen Suzuki-Kupplung<sup>[165]</sup> angedacht und würde simultan mit der Lactonisierung des D-Rings zum Lamellarin  $\chi$  (**164**) vollzogen werden. Zur Einführung der Doppelbindung zwischen C5- und C6-Position sollte gemäß eines Protokolls von Opatz et al.<sup>[143]</sup> 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon als Oxidationsmittel zum Einsatz kommen. Eine mögliche Synthese von Lamellarin D (**4**) nach diesem Prinzip würde somit in 12 linearen Stufen ausgehend von Isovanillin (**41**) erfolgen. Unter Berücksichtigung des zeitlichen Rahmens dieser Arbeit sollte zunächst in einem kleineren Nebenprojekt nur untersucht werden, ob der Aufbau des Enons **151** und des  $\alpha$ -Aminonitrils **150** als Schlüsselintermediate nach den zuvor etablierten Methoden in gleicher Weise überhaupt zu realisieren sei. Sollte die Synthese dieser zentralen Elemente zügig gelingen, wurden weiterführende Schritte hin zum Lamellarin D (**4**) angestrebt.



### 3.3.2 Synthese des Enons 151

Der erste Schritt der Synthese war die Veretherung der freien Hydroxygruppe von Vanillin (**40**) mit Isopropylbromid (siehe Schema 32).



Schema 32: Synthese des Enons **151** ausgehend von Vanillin (**40**).

Nach einer Vorschrift von Beauchemin et al.<sup>[274]</sup> wurde das Edukt **40** in Dimethylformamid gelöst, die Lösung wurde mit Kaliumcarbonat versetzt, wobei eine intensive Rotfärbung zu beobachten war. Nach Zugabe von Isopropylbromid wurde die Reaktion 71 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das gewünschte Produkt **44** konnte in einer Ausbeute von 82% erhalten werden. Der Aldehyd **44** sollte mit 1,1-Dimethoxyacetone (**125**) unter basischen Bedingungen in Methanol einer Aldolkondensation zum Enon **151** unterzogen werden. Nach fünf Stunden Reaktionszeit wurde das erhaltene Gemisch säulenchromatographisch gereinigt und das Enon **151** mit einer Ausbeute von 52% erhalten. Die geringe Ausbeute legte nahe, dass ähnlich wie bei der Aldolkondensation unter Verwendung von Veratrumaldehyd (**110**), es auch hier zu unerwünschten Nebenreaktionen kam, welche zu einer Verminderung der Ausbeute an Enon **151** führten. Um diesen Umstand genauer zu ergründen und einen möglichst genauen Einblick in die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches im Verlauf der Reaktion zu bekommen, wurde das Experiment erneut durchgeführt, in regelmäßigen Zeitabständen erfolgte die Untersuchung des Reaktionsgemisches mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. Aus den Messungen ergaben sich acht verschiedene <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (Ausschnitt der Spektren siehe Abbildung 25), welche im Hinblick auf ihre Zusammensetzung genauer analysiert wurden.

Bei der Verfolgung des Reaktionsverlaufes wurden insbesondere drei Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum beobachtet. Das für das Vanillin **44** charakteristische Singulett (Signal A,  $\delta = 9.85$  ppm, 1H), ein für das Enon **151** charakteristische Dublett (Signal B,  $\delta = 7.74$  ppm, 1H) und ein Multiplett, welches sich weder den eingesetzten Edukten noch dem gewünschten Produkt **151** zuordnen ließ (Signal C,  $\delta = 6.74$  ppm). Die Signale A und B entsprechen jeweils einem Proton in der jeweiligen Verbindung und lassen somit einen direkten Rückschluss auf das Verhältnis der beiden Substanzen zueinander in der Reaktionslösung zu. Anders verhielt es sich wiederum mit dem Multiplett mit der chemischen Verschiebung von  $\delta = 6.74$  ppm. Da die Struktur des Nebenproduktes unbekannt war, ließ sich hier keine Aussage zur tatsächlichen Anzahl der Protonen machen.

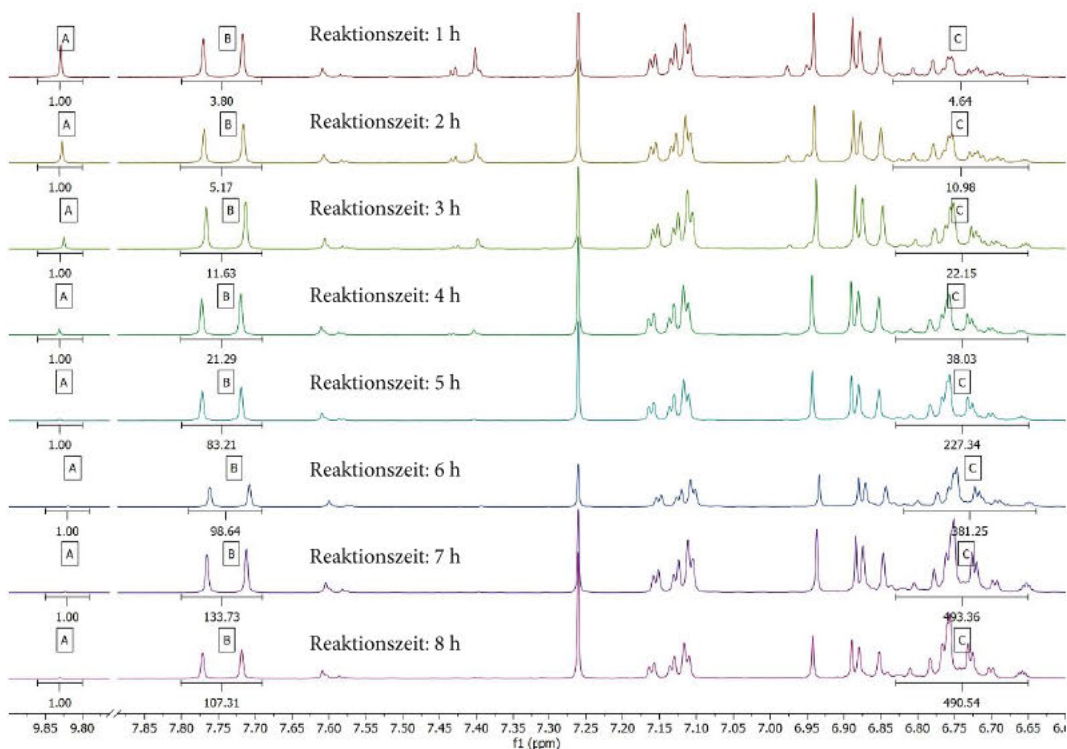


Abbildung 25: Reaktionsverlauf über acht Stunden der Aldolkondensation des Aldehyds **44** zum Enon **151** im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

Als Erstes wurde die Veränderung des Verhältnisses zwischen Enon **151** und Aldehyd **44** betrachtet. Es wurde festgestellt, dass sich das Verhältnis bis zur siebten Stunde kontinuierlich zu Gunsten des Enons **151** veränderte (siehe Abbildung 25). Anschließend sollte die Veränderung der Mengen an Enon **151** und an Nebenprodukt untersucht werden. Hierfür wurden die normierten Werte des jeweiligen Integrals gegen die Reaktionszeit aufgetragen (siehe Abbildung 26, links). Als Normierung wurde der erste erhaltene Wert für die Größe des Integrals verwendet, sodass die entstandene Grafik die Zunahme/Abnahme der Integralgröße im Verhältnis zum Anfangswert zeigte. Der Verlauf der Kurven zeigte eine starke Zunahme an beiden Substanzen nach Ablauf von vier Stunden, wobei das Integral des Nebenproduktes sehr viel höhere Werte bis zur siebten Stunde erreichte. Nach Ablauf der siebten Stunde war ein Abflachen beider Kurven zu erkennen. Aus den Steigungen der beiden Kurven wurde die relative Ab- und Zunahme der beiden Substanzen während des Reaktionsverlaufs ermittelt (siehe Abbildung 26, rechts). Bis zur vierten Stunde der Reaktion verlief die Zunahme an beiden Produkten annähernd proportional. Während der vierten und fünften Zeitstunde (Intervall Nr. 5) nahm die Menge an Nebenprodukt mehr als doppelt so stark zu wie die des Enons **151**. Im weiteren Verlauf verringerte sich die Zunahme der beiden Substanzen (siehe Abbildung 26, rechts). Die Entstehungen beider Komponenten scheinen miteinander zu korrelieren, möglicherweise handelt es sich bei dem Nebenprodukt um ein Folgeprodukt aus einer Reaktion des Enons **151** mit sich selbst oder anderen Komponenten der Reaktion.



Sollte das Experiment unter den zuvor beschriebenen Rahmenbedingungen im Sinne der Ausbeutenmaximierung wiederholt werden, sollte eine Reaktionszeit von sieben Stunden nicht überschritten werden. Da es sich bei dem unbekanntem Nebenprodukt möglicherweise um ein Produkt des Enons **151** mit sich selbst handelt, könnte sich eine größere Verdünnung ebenfalls als vorteilhaft erweisen.

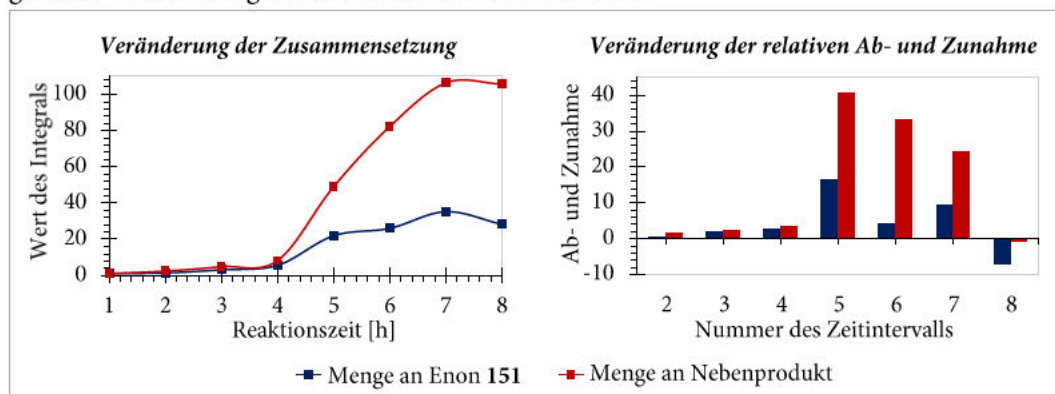
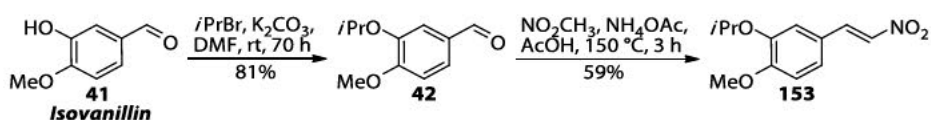


Abbildung 26: Analyse des Reaktionsverlaufes der Aldolkondensation im Hinblick auf die enthaltenen Mengen an Enon **151** und Nebenprodukt. Veränderung der Zusammensetzung (links). Relative Veränderung der Ab- und Zunahme (rechts).

### 3.3.3 Versuche zur Synthese des $\alpha$ -Aminonitrils **150**

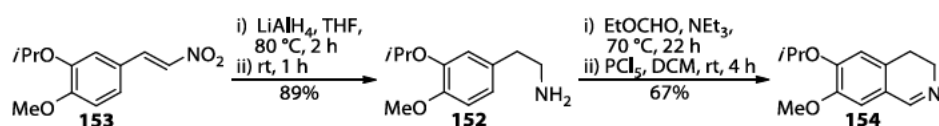
Als nächstes sollte untersucht werden ob sich auch das zweite Schlüsselintermediat, das  $\alpha$ -Aminonitril **150** nach den in Kapitel 3.2 etablierten Methoden synthetisieren lässt. Das geschützte  $\alpha$ -Aminonitril **150** sollte in fünf Stufen ausgehend vom kommerziell erhältlichen Iovanillin (**41**) hergestellt werden. Am Anfang der Synthese stand die Veretherung der Hydroxygruppe des Iovanillins (**41**). In Anlehnung an die erfolgreiche Schützung von Vanillin (**40**) im Rahmen der Synthese des Enons **151**, wurde der Aldehyd **41** nach einer Vorschrift von Carbonnelle et al.<sup>[275]</sup> in Dimethylformamid gelöst, mit Isopropylbromid und Kaliumcarbonat versetzt und 70 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der gewünschte Aldehyd **42** als beiger Feststoff in einer Ausbeute von 81% erhalten werden (vergleiche Schema 33).



Schema 33: Synthese des Nitrostyrols **153** ausgehend von Iovanillin (**41**).

In der nächsten Stufe wurde der Aldehyd **42** entsprechend einer modifizierten Vorschrift von Kristensen et al.<sup>[276]</sup> einer Nitroolefinierung mit Nitromethan unterzogen. Die Edukte wurden zusammen mit Ammoniumacetat in Essigsäure gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Da die Henry-Reaktion<sup>[277]</sup> bekanntermaßen zur Bildung verschiedener Arten von Nebenprodukten<sup>[278]</sup> neigt, wurde der Reaktionsverlauf engmaschig mittels ESI-HPLC-MS überwacht. Es konnte beobachtet werden wie sich das zu Beginn beobachtete Verhältnis von Edukt **42**  $m/z = 195.2$   $[M + H]^+$  zu Produkt **153**  $m/z = 238.3$   $[M + H]^+$  kontinuierlich zu Gunsten des gewünschten Produktes **153** verschob, nach drei Stunden wurde die

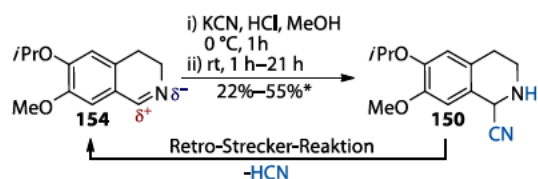
Reaktion beendet. Das Produkt der Reaktion war ein rotbrauner Feststoff, aus dem nach Umkristallisation aus Ethanol das gewünschte Produkt **153** als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 59% erhalten werden konnte (vergleiche Schema 33). In diesem konkreten Fall erwies sich die Umkristallisation als Methode der Wahl, da sich die säulenchromatographische Reinigung des Produktes **153**, aufgrund starker Wechselwirkungen der Substanz mit dem Säulenmaterial (Kieselgel), als merklich aufwendiger und zeitintensiver erwies. Anschließend wurden simultan die Doppelbindung und die Nitrogruppe des Styrols **153** durch Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Entsprechend der verwendeten Vorschrift von Kristensen et al.<sup>[276]</sup> wurde das Nitroalken **153** in trockenem Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Suspension des Reduktionsmittels in Diethylether gegeben und zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach der Vernichtung überschüssigen Hydrids mit einer Mischung aus Wasser und wässriger Natriumhydroxidlösung und einer folgenden Waschprozedur konnte das gewünschte Phenylethylamin **152** mit einer Ausbeute von 89% als gelbes Öl erhalten werden (siehe Schema 34). In Vorbereitung auf die angedachte Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[231]</sup> wurde das erhaltene Amin **152** gemäß einer Vorschrift von J. Robinson et al.<sup>[230]</sup> durch Erhitzen in Ethylformiat in das benötigte Formamid **165** überführt. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in Dichlormethan gelöst und zu einer Suspension von Phosphorpentachlorid in Dichlormethan gegeben. Die Cyclisierungsreaktion wurde nach vier Stunden Rühren bei Raumtemperatur beendet. Als Resultat wurde mit einer Ausbeute von 67% ein gelbes Öl erhalten, das langsam zum Dihydroisochinolin **154** auskristallisierte (siehe Schema 34). Im Folgenden wurde



Schema 34: Synthese des Dihydroisochinolins **154** ausgehend vom Nitrostyrol **153**.

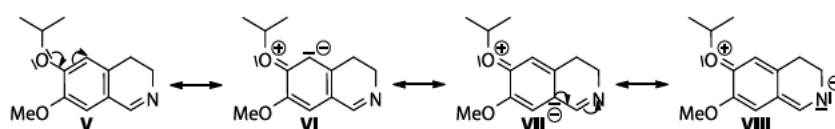
versucht, das für den Schlüsselschritt benötigte  $\alpha$ -Aminonitril **150** mit Hilfe der zuvor optimierten Methode (siehe Abschnitt 3.2.2) zu gewinnen. Als Resultat wurde stets eine Mischung des Dihydroisochinolins **154** und des gewünschten Produktes **150** erhalten, der Anteil des  $\alpha$ -Aminonitrils **150** belief sich auf maximal 55% (siehe Schema 35).

Bei dieser Angabe handelte es sich um keine isolierte, sondern aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum berechnete Ausbeute. Bei den zuvor durchgeführten Versuchen zur Synthese des Dimethoxy- $\alpha$ -aminonitrils **113** lag die geringste Ausbeute bei 71%, also 16% höher als die beste erreichte Ausbeute bei der Synthese des Methoxy-isopropoxy- $\alpha$ -aminonitrils **150**.



Schema 35: Versuche zur Synthese des  $\alpha$ -Aminonitrils **150** aus Vorstufe **154**.

Um diese nicht unerhebliche Diskrepanz zwischen den Ausbeuten der beiden  $\alpha$ -Aminonitril-Synthesen zu erklären, müssen die elektronischen Effekte betrachtet werden, die den Ablauf der Cyanierung beeinflussen können. Die Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung im Dihydroisochinolin ist aufgrund der Elektronegativitätsdifferenz der beteiligten Bindungspartner polarisiert. Dem Stickstoff kann eine negative Partialladung zugewiesen werden, während das Kohlenstoffatom positiv polarisiert ist. Bei der Überführung in das  $\alpha$ -Aminonitril, handelt es sich um eine nucleophile 1,2-Addition. Durch die anfängliche Protonierung des Stickstoffes wird die Elektrophilie des



Schema 36: Mesomerer Effekt der Isopropylethergruppe am Dihydroisochinolin 154.

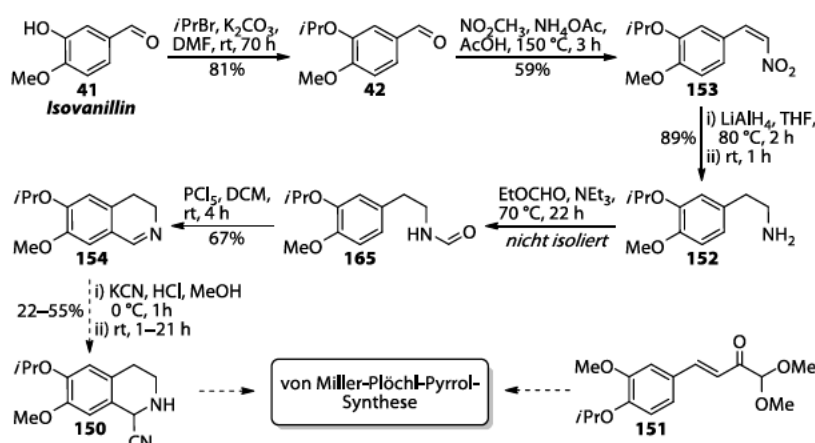
$\alpha$ -Kohlenstoffes und damit seine Reaktivität gegenüber Nucleophilen erhöht. Das  $\alpha$ -Aminonitril wird im Anschluss durch den Angriff des Cyanidions gebildet. Der relative Elektronenmangel am Kohlenstoffatom ist daher ausschlaggebend für das Gelingen der Synthese. Da die Isopropylschutzgruppe größer und stärker verzweigt ist als die zuvor verwendete Methylschutzgruppe, ist davon auszugehen, dass diese Gruppe in höherem und effektiverem Maße in Hyperkonjugation mit dem gebundenen Sauerstoff steht und somit dessen Elektrophilie vermindert, welches die Delokalisierung der Elektronen in das aromatische System begünstigt (siehe Schema 36 Grenzstruktur V–VIII). Somit könnte eine vergleichsweise geringere Elektrophilie am Kohlenstoff der Imindoppelbindung die Ursache für die deutlich geringeren Ausbeuten dieser  $\alpha$ -Aminonitrilsynthese sein. Darüber hinaus wäre ebenso denkbar, dass die erhöhte Elektronendichte die Eliminierung von Blausäure in Form einer Retro-Strecker-Reaktion förderte (vergleiche Schema 35).

### 3.3.4 Zusammenfassung und Ausblick Synthese von Lamellarin D

Zur Synthese von Lamellarin D (**4**) sollten die beiden Kondensationspartner des Schlüsselschritts das  $\alpha$ -Aminonitril **150** und das Enon **151** ausgehend von den Naturstoffen Vanillin (**40**) und Isovanillin (**41**) hergestellt werden.

Das Enon **151** konnte mit einer Ausbeute von 43% in zwei Stufen durch Veretherung mit Isopropylbromid und darauffolgender Aldolkondensation mit 1,1-Dimethoxyaceton (**125**) ausgehend von Vanillin (**40**) synthetisiert werden (siehe Schema 32). Um die Gesamtausbeute der Enonsynthese zu steigern, gilt es die in Abschnitt 3.3.2 beschriebene Nebenreaktion zu identifizieren und zur Vermeidung dieser die Reaktionsbedingungen entsprechend zu modifizieren. Die ungleiche Problematik dieser Aldolkondensation im Vergleich zur Synthese des Enons **114** zeigte das Ausmaß des Einflusses der Veränderung eines einzigen Substituenten in einem verhältnismäßig simplen Molekül. Zur Synthese des  $\alpha$ -Aminonitrils **150** wurde Isovanillin (**41**) zunächst mit Isopropylbromid geschützt und durch eine Henry-Reaktion<sup>[277]</sup> in das Nitrostyrol **153** überführt. Durch Reduktion der

Nitroverbindung **153** konnte das Amin **152** erhalten werden, welches nach Formylierung und Bischler-Napieralski-Reaktion<sup>[231]</sup> das Dihydroisochinolin **154** mit einer Gesamtausbeute von 28% über fünf Stufen lieferte (vergleiche Schema 37). Bei der anschließenden Umpolung des Imins **154** wurde jedoch stets eine Mischung erhalten, die laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse zu maximal 55% aus dem gewünschten  $\alpha$ -Aminonitril **150** bestand. Versuche während der Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) zeigten, dass eine Anreicherung des Edukts mit dem jeweiligen Dihydroisochinolin eine erhebliche Verminderung der Ausbeute oder gar das gänzliche Scheitern des Schlüsselschritts zur Folge hat. Diese Beobachtung legt nahe, dass bevor versucht wird, Enon **151** und  $\alpha$ -Aminonitril **150** in der von Müller-Plöchl-Pyrrol-Synthese<sup>[220]</sup> miteinander zu verbinden, zunächst die Effizienz der  $\alpha$ -Aminonitril-Synthese gesteigert werden muss. Die Optimierung der Nitrilsynthese könnte durch ein ähnliches Variationsverfahren wie bei der Synthese des Dimethoxyderivates **113** erzielt werden (vergleiche Kapitel 3.2.2) oder aber durch einen Wechsel der Hydroxyschutzgruppe. Gemäß den getroffenen Überlegungen zum Reaktionsmechanismus der Cyanierung könnte sich eine Schutzgruppe mit weniger stark ausgeprägtem Donoreffekt oder auch mit einem gering ausgeprägten Akzeptoreffekt als günstiger für den Reaktionsverlauf erweisen.



Schema 37: Übersicht der Ergebnisse der Synthese des Dihydroisochinolins **154** aus Isovanillin (**41**).

## 4 Versuche zur Synthese von Azalamellarin

### 4.1 Motivation und Zielsetzung

In den vergangenen 34 Jahren wurden zahlreiche biologische und pharmakologische Testreihen mit Vertretern der Lamellarin-Stoffklasse durchgeführt, wodurch sich heute ein differenziertes Bild des potentiellen Wirkspektrums und der potentiellen Zielstrukturen dieser marinen Alkaloide ergibt (siehe Kapitel 1.2). Diese Studien offenbarten gleichermaßen Schwächen der pentacyclischen Pyrrole im Bereich der pharmakologischen Anwendung, was eine Reihe von Derivatsynthesen im Zuge der Strukturoptimierung nach sich zog (siehe Kapitel 1.4). Diese Derivatsynthesen bilden eine solide Grundlage zur Identifizierung des den Lamellarin zugrundeliegenden Pharmakophors. Da es sich bei Lamellarin D (**4**) um den in vielerlei Hinsicht potentesten Vertreter der Klasse handelt, stand dieses oftmals im Mittelpunkt der synthetischen Bemühungen. Aus den bisherigen Struktur-Wirkungsbeziehungs-Analysen wurden zwei wesentliche Erkenntnisse gewonnen. Zum einen sind die Hydroxygruppen am C-8 und C-20-Atom essentiell für die Zytotoxizität, zum anderen sollte auch die Doppelbindung in C-5/C-6-Position des Moleküls nicht verändert werden, da derartige Modifikationen sich empfindlich auf die zytostatischen Eigenschaften des Lamellarins auswirkten (siehe Unterkapitel 1.4.2). Andere Derivatisierungen, wie die Abwandlung des Lacton- zum Lactamring, vermochten keine nennenswerte Steigerung der inhibitorischen Eigenschaften des Alkaloids zu bewirken. Ein in der Literatur vielfach aufgegriffener Schwachpunkt der Lamellarinstruktur ist die mangelhafte Löslichkeit in Wasser, woraus sich diverse Probleme für den Einsatz der Verbindungen in lebenden Organismen ergeben. Ein denkbarer Ansatzpunkt zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit und der Löslichkeit wäre die Verknüpfung der Hydroxygruppen des Lamellaringerüsts mit Zuckern. Ein nicht optimaler Lösungsansatz, da bestimmte Hydroxygruppen ausschlaggebend für die Zytotoxizität des Lamellarins sind und so nicht mehr in Wechselwirkung mit der

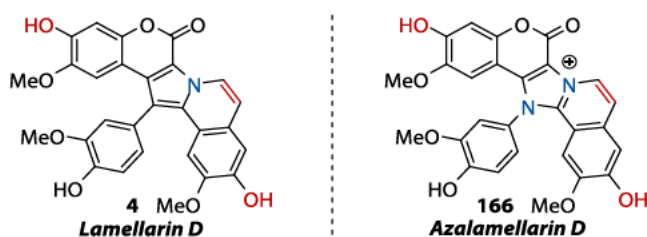


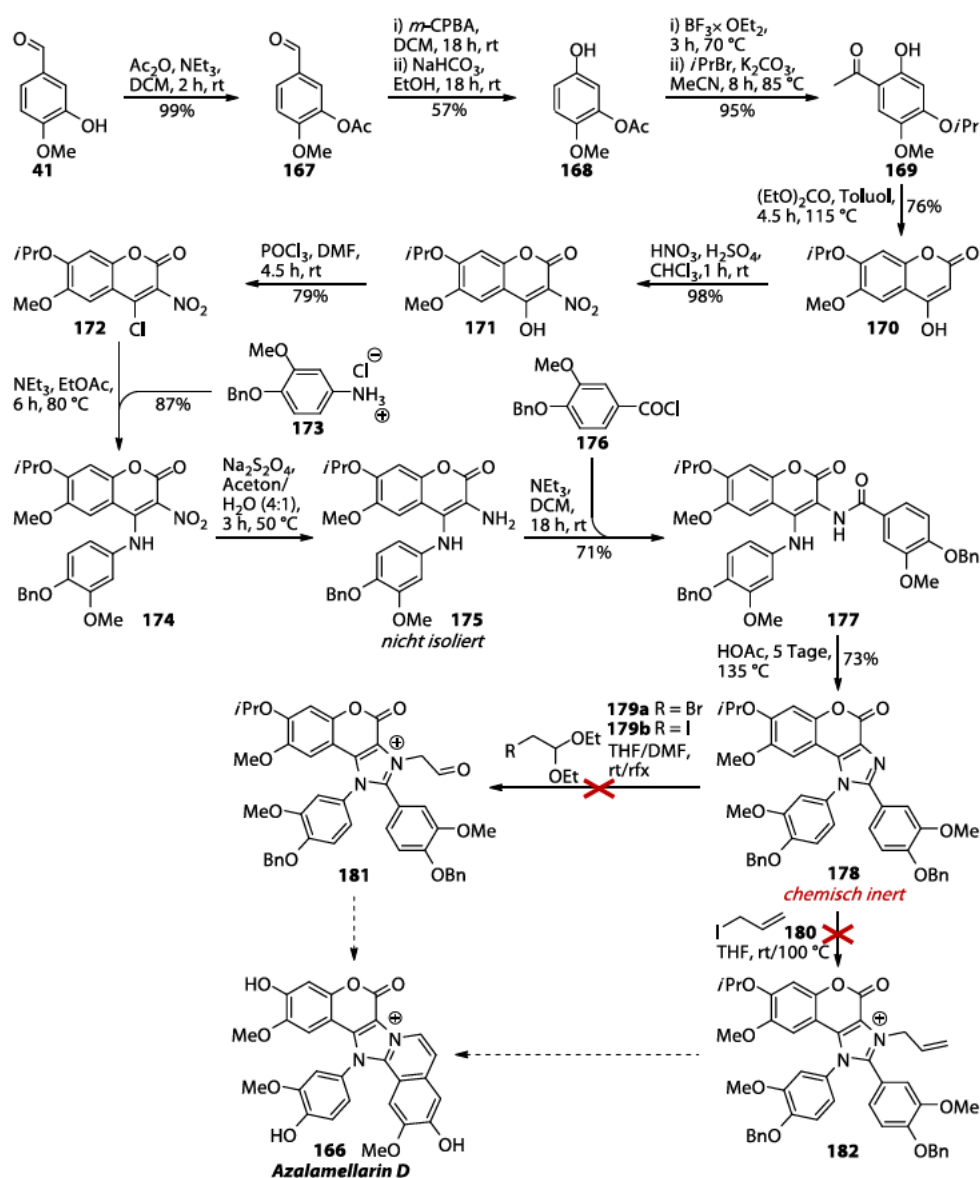
Abbildung 27: Gegenüberstellung der Strukturen von Lamellarin D (**4**) und Azalamellarin D (**166**).

biologischen Zielstruktur treten können. Hinzukommt, dass gemäß der *rule of five* zur Beschreibung der Eigenschaften von wirkstoffartigen Substanzen ein Molekulargewicht von  $M_{\max} = 480 \text{ g/mol}$  und eine Gesamtanzahl von 70 Atomen möglichst nicht überschritten werden sollte.<sup>[279-281]</sup> Eine Erhöhung der Hydrophilie ohne wesentliche Erhöhung des Molekulargewichtes ist durch die Integration einer ionischen Ladung in die Struktur der organischen Verbindung möglich. Im Fall der Lamellarine bietet sich die Einführung einer Ladung in die Struktur durch Substitution eines Ringkohlenstoffatoms



(C1-Atom) durch ein Stickstoffatom an (vergleiche Abbildung 27). Im angedachten Imidazolium-Kation **166**, im Folgenden als *Azalamellarin* bezeichnet, ist die Elektronendichte des konjugierten  $\pi$ -Systems vermutlich deutlich absenkt, woraus möglicherweise eine höhere Stabilität, eine höhere Löslichkeit im biologischen Milieu und somit eine längere Verweilzeit der Verbindung im Organismus resultieren könnte. Darüber hinaus besteht die Hoffnung, dass die Verminderung der Elektronendichte zu einer effektiveren Interkalation mit den Thymin- und Adenin-reichen Regionen der DNA führt, woraus ein Azalamellarin-Topoisomerase I-DNA-Komplex mit erhöhter Stabilität hervorgehen dürfte.

2017 wurden im Rahmen einer Masterarbeit [REDACTED] der Arbeitsgruppe von Prof. Till Opatz erstmals Versuche zur Synthese von Azalamellarinen angestrengt (siehe Schema 38). Die Synthese ging aus von Isovanillin (**41**), dessen Hydroxygruppe mit



Schema 38: Bisherige Versuche zur Synthese von Azalamellarinen der Arbeitsgruppe um Prof. Till Opatz.

Acetanhydrid annähernd quantitativ verestert wurde. Danach wurde der Aldehyd **167** in einer Bayer-Villiger-Oxidation<sup>[157]</sup> und anschließender Verseifung mit einer Ausbeute von 57% in das Phenol **168** überführt. Die durch eine Fries-Verschiebung<sup>[282]</sup> mit Trifluorbordiethyletherat deblockierte Hydroxygruppe am C4-Atom des Rings wurde basenvermittelt mit Isopropylbromid verethert. Das Acetophenon **169** konnte mit einer Ausbeute von 95% erhalten werden. Der Aufbau des Cumarins **170** erfolgte mit einer Ausbeute von 76% durch Claisen-Kondensation<sup>[283]</sup> des Acetophenons **169**. Im Anschluss wurde das Cumarin **170** mit rauchender Schwefelsäure zur Nitroverbindung **171** umgesetzt (98% Ausbeute) und dann mit Phosphoroxychlorid am benachbarten Kohlenstoffatom chloriert (79% Ausbeute). Die beiden aromatischen Untereinheiten Verbindung **172** und **173** wurden in einer nucleophilen Substitution zum Amin **174** verknüpft. Hierbei wurde das stark positiv polarisierte C4-Atom des Cumarins **170** nucleophil angegriffen. Während des Austausches des Halogensubstituenten gegen die Anilinuntereinheit wurde Chlorwasserstoff frei, der durch Triethylamin neutralisiert wurde. Das Produkt **174** wurde mit Natriumdithionit in einem Aceton/Wasser-Gemisch reduziert. Das entstandene Amin **175** wurde nicht isoliert, sondern nur mittels ESI-HPLC-MS und Dünnschichtchromatographie nachgewiesen und ohne Reinigung mit dem Säurechlorid **176** weiter umgesetzt. Aus der basenvermittelten Kondensation konnte das Amid **177** mit einer Ausbeute von 71% erhalten werden. Die Cyclisierung zum gewünschten Imidazol **178** in Essigsäure wurde nach fünf Tagen erfolgreich beendet und das Produkt mit einer Ausbeute von 73% erhalten. Im weiteren Verlauf der Arbeit zeigte die Zwischenstufe **178** jedoch eine außerordentliche Reaktionsträgheit, unabhängig von dem gewählten Alkylierungsreagenz **179a/b**, **180**, des Lösungsmittels oder der Base. Da weder Zwischenstufe **181** noch Zwischenstufe **182** erhalten werden konnten, war es folglich nicht möglich, die angestrebte Bindungsknüpfung zwischen A- und C-Ring einzuleiten, somit konnte die Synthese zum Azalamellarin **166** nicht vollendet werden. Die vielversprechende Synthese in Schema 38 scheiterte an der nicht realisierbaren Alkylierung des Imidazols **178**, um die Synthese nun dennoch erfolgreich beenden zu können, wurde eine neue Route erdacht, bei der die kritische Alkylierung bereits auf der Stufe des Amins **175** erfolgen sollte. Darüber hinaus stellte sich die Frage nach dem Einfluss der gewählten Schutzgruppen auf den Verlauf der Synthese. Während verschiedenen dieser vorangegangenen Lamellarinsynthesen wurde die Erkenntnis gewonnen, dass Benzylschutzgruppen eine unerwartet hohe C-H-Acidität aufweisen und so den Ablauf diverser Reaktionen in unerwarteter Weise stören können. Hinzu kommt, dass auch in Reaktionen, in denen die Anwesenheit zusätzlicher Protonen keinen nachteiligen Effekt auf den Verlauf der Reaktion hatte, die Größe dieser Schutzgruppe sich als hinderlich erwies. Schlussendlich wurde daher bei den folgenden Synthesen auf die Verwendung von Benzylschutzgruppen verzichtet. Als Zielstruktur wurde der Azalamellarin-D-trimethylether (**183**) gewählt, da für dessen Synthese die Verwendung von Schutzgruppen, aufgrund des durchgehendes Methoxy-Substitutionsmusters nicht notwendig ist (siehe Kapitel 4.2). Parallel hierzu wurde getestet, ob die gewählte Route die Verwendung

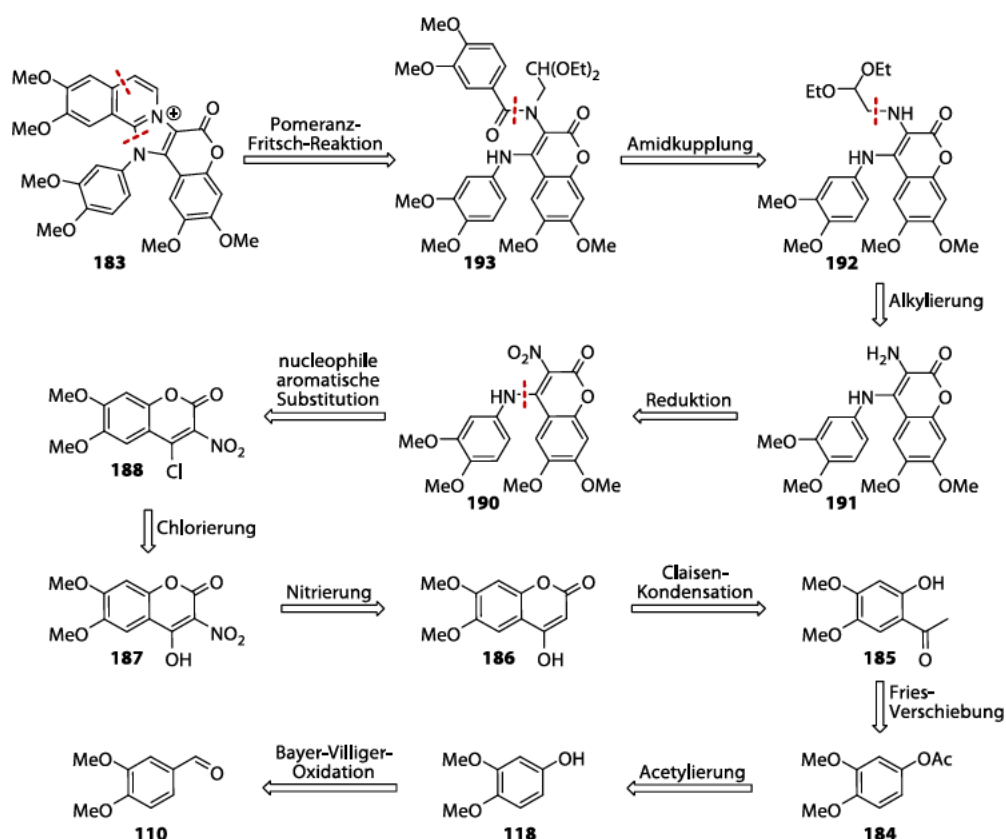


von Isopropylschutzgruppen toleriert (siehe Kapitel 4.3). Alle Optimierungsschritte wurden zunächst anhand der Azalamellarin D-trimethylether-Synthese evaluiert.

## 4.2 Versuche zur Synthese des Azalamellarin D-trimethylethers

### 4.2.1 Retrosynthetische Analyse des Azalamellarin D-trimethylethers

Analog zur Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) (Kapitel 3.2) sollte auch die Synthese des Azalamellarin D-trimethylethers **183** von kommerziell erhältlichem Veratrumaldehyd (**110**) ausgehen (siehe Schema 39). Durch eine Bayer-Villiger-Oxidation<sup>[157]</sup> sollte dieser in das Phenol **118** überführt werden, aus welchem sich durch

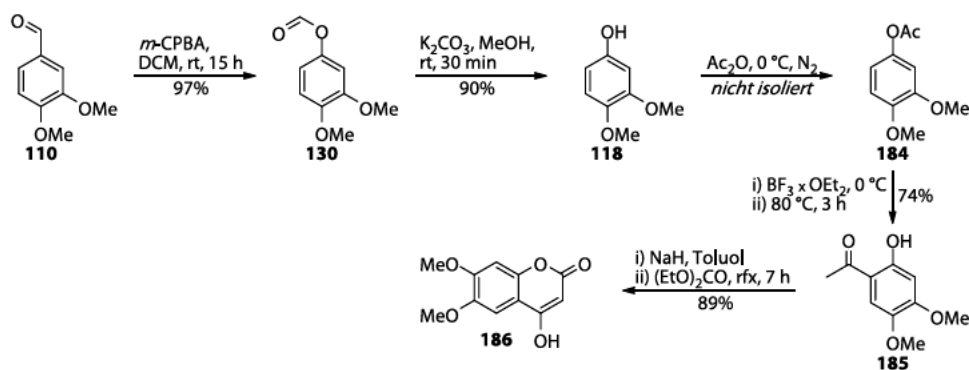


Schema 39: Retrosyntheseschema des Azalamellarin D-trimethylethers (**183**).

Acetylierung Ester **184** ergäbe, durch anschließende Fries-Verschiebung<sup>[282]</sup> könnte das Edukt **185** für die Claisen-Kondensation<sup>[283]</sup> zum Cumarin **186** erhalten werden. Die Nitrierung zu Verbindung **187** und nachfolgende Chlorierung sollten die Ausgangsverbindung **188** für die nucleophile aromatische Substitution mit 3,4-Dimethoxyanilin (**189**) liefern. Im Schlüsselschritt würde das durch Reduktion der Nitroverbindung **190** zugängliche Amin **191** mit 2-Bromo-1,1-diethoxyethan (**179a**) zu Zwischenprodukt **192** alkyliert werden. Durch eine abschließende Pomeranz-Fritsch-Reaktion<sup>[284-285]</sup> des Kondensationsproduktes **193** mit Benzoylchlorid **194** könnte der Azalamellarin D-trimethylether (**183**) erhalten werden. Die Totalsynthese des Lamellarin-Analogons **183** umfasst 11 Schritte ausgehend von Veratrumaldehyd (**110**).

#### 4.2.2 Synthese des Amins 191 als Schlüsselintermediat

Das Phenol **118** ist kommerziell erhältlich wurde allerdings für den Zweck dieser Totalsynthese, wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben, eigenständig in zwei Schritten mit einer Ausbeute von 87% ausgehend von Veratrumaldehyd (**110**) hergestellt (siehe Schema 40). Unter Stickstoffatmosphäre wurde der Alkohol **118** in Acetanhydrid gelöst und bei 0 °C 20 Minuten gerührt. Der so entstandene Acetylesther **184** wurde nicht isoliert sondern unmittelbar in einer Fries-Verschiebung<sup>[282]</sup> weiterumgesetzt. Durch Koordination der zugesetzten Lewis-Säure wurde aus dem Ester ein Acylium-Kation abgespalten, welches dann das in *ortho*-Position befindliche Proton elektrophil substituierte. Interessanterweise konnte beim mehrmaligen Wiederholen der Reaktion beobachtet werden, dass die Verwendung von Stickstoff- statt Argonatmosphäre sich begünstigend auf die Ausbeute auswirkte. Das Acetophenon **185** wurde in einer Claisen-Kondensation<sup>[283]</sup> mit Diethoxycarbonat und Natriumhydrid als Base zum Cumarin **186** umgesetzt.



Schema 40: Synthese des Cumarins **186** ausgehend von Veratrumaldehyd (**110**).

Der Reaktionsverlauf wurde mittels ESI-HPLC-MS überwacht, es konnten zu Beginn vier verschiedene Spezies beobachtet werden; das Edukt **185** ( $m/z = 197.9$  [M + H]<sup>+</sup>) und das Produkt **186** ( $m/z = 223.1$  [M + H]<sup>+</sup>). Zusätzlich wurden zwei unbekannte Spezies ( $m/z = 269.1$  [M + H]<sup>+</sup>,  $m/z = 227.1$  [M + H]<sup>+</sup>) detektiert. Gegen Ende der Reaktion konnte die dem Edukt **185** zugeordnete Ionenspezies und die Spezies mit der Masse  $m/z = 269.1$  [M + H]<sup>+</sup> nicht mehr detektiert werden, während das Produkt **186** und die zweite unbekannte Spezies weiterhin nachzuweisen waren. Die beobachtete Veränderung der Verhältnisse der Spezies während des Reaktionsverlaufs ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass es sich bei der Verbindung mit der Masse  $m/z = 269.1$  [M + H]<sup>+</sup> um stabile Zwischenstufe des Reaktionsmechanismus handelte, welche mit fortschreitender Reaktionszeit vollständig in das Cumarin **186** überführt wurde. Da das gewünschte Kondensationsprodukt **186** mit der zweiten unbekanntem Verbindung **195** ( $m/z = 227.1$  [M + H]<sup>+</sup>) verunreinigt war, galt es im Anschluss, die beiden Komponenten voneinander zu trennen. Durch die Isolierung und Identifizierung des Nebenproduktes **195** sollten Rückschlüsse auf die Faktoren erhalten werden, welche die Bildung des Konkurrenzproduktes **195** während der Reaktion begünstigten. Es wurde

zunächst versucht, das Gemisch aus Methanol, Ethanol oder Essigsäure umzukristallisieren, was die Zielverbindung **186** in unbefriedigenden Ausbeuten und/oder unzureichender Reinheit lieferte. Die säulenchromatographische Reinigung des Cumarins **186** gestaltete sich aufgrund der sehr hohen Polarität des Moleküls und der geringen Löslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln (zum Beispiel Acetonitril, Ethylacetat, Cyclohexan und Chloroform) als schwierig. Ein grundlegendes Problem bei der Reinigung des 4-Hydroxycumarins **186** ergab sich durch die hohe Tendenz der Selbstaggregation des Moleküls. Da die Struktur sowohl Wasserstoffbrücken-Akzeptoren (Carbonyl- und Lacton-Sauerstoff) also auch Wasserstoffbrücken-Donoren (Hydroxygruppe) enthielt, ist es wahrscheinlich, dass sich hierdurch einer Art dreidimensionale Netzstruktur zwischen den Molekülen ausbildete (siehe Abbildung 28), was zu einer Akkumulation dieser führte und so zu einer erheblichen Verlängerung der Retentionszeit bei der säulenchromatographischen Reinigung der Substanz. Die enorme Polarität der Verbindung **186** machte sie theoretisch ideal für die Auftrennung mittels *reversed-phase-flash*-Chromatographie. Die Löslichkeit der Verbindung war in sämtlichen getesteten Acetonitril/Wasser-Mischungen allerdings so gering, dass diese Methode als mögliche Reinigungsprozedur ausschied. Die säulenchromatographische Reinigung durch Normalphasen-*flash*-chromatographie mit einem Dichlormethan/Methanol-Gradienten (Kieselgel, Gradient 0%→10% Methanol) erwies sich als am besten geeignete Methode zur Trennung. Das gewünschte Produkt **186** konnte mit einer Ausbeute von 89% erhalten werden. Der Einsatz von Ethylacetat und Cyclohexan mit Essigsäurezusatz als Laufmittelgemisch war zwar auch möglich, jedoch mit einem erheblich höheren Bedarf an Lösungsmitteln verbunden. Bei der säulenchromatographischen Reinigung konnte neben dem Cumarin **186** das bis *dato* unbekannte Nebenprodukt **195** mit der Masse  $m/z = 227.1 [M + H]^+$  isoliert werden. Anhand der im Anschluss gemessenen NMR-Spektren ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC)

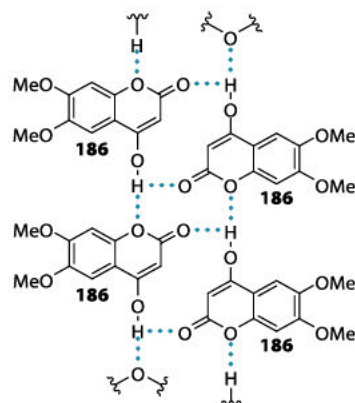


Abbildung 28: Schematische Darstellung der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Molekülen.

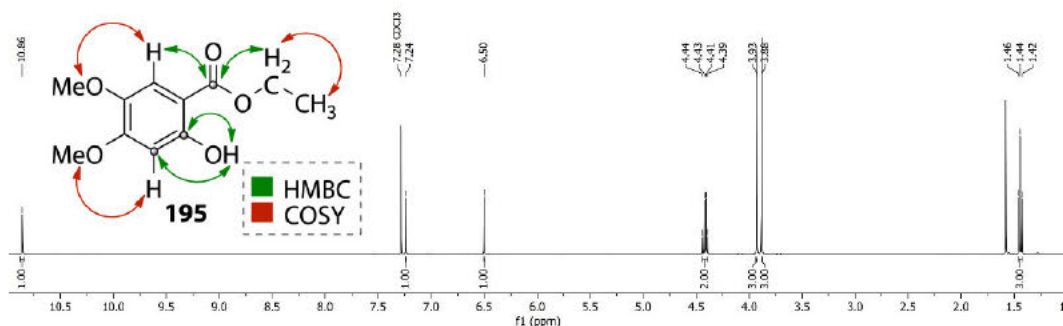
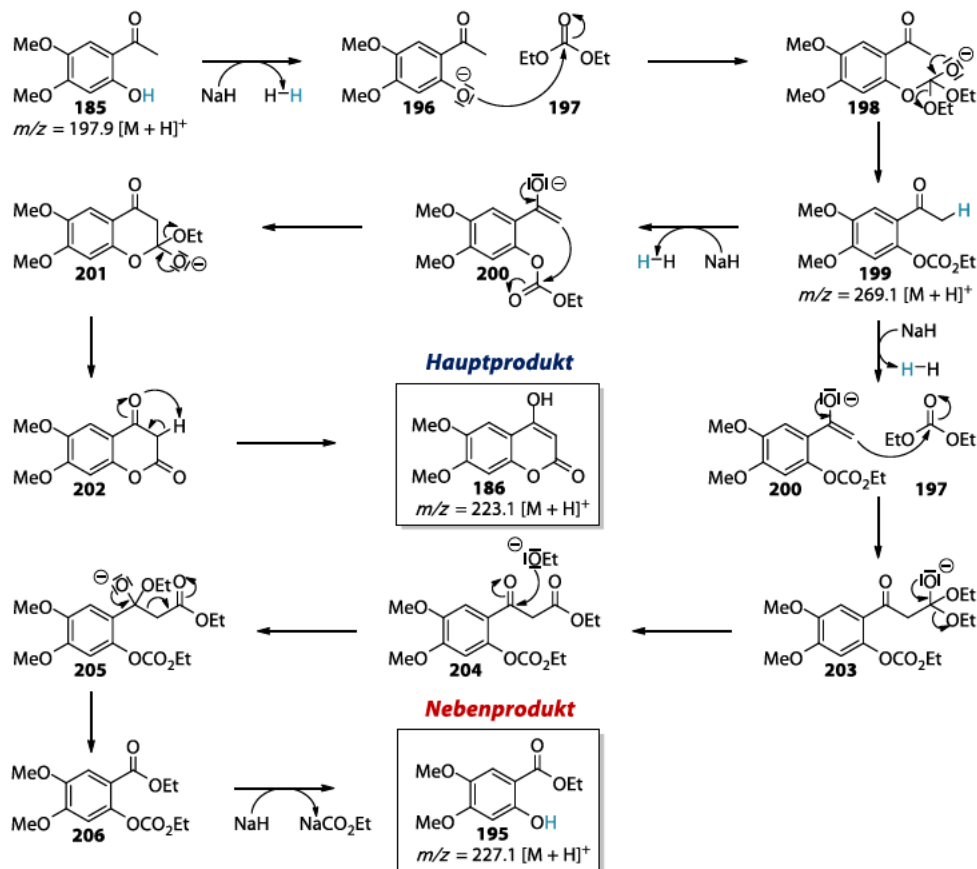


Abbildung 29:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des Nebenproduktes **195**, wichtige Kontakte aus COSY- (rot) und HMBC-Spektrum (grün).

wurden Überlegungen zur Struktur des unbekanntenen Nebenproduktes **195** angestellt. Aus den spektroskopischen Daten und der erhaltenen Masse wurde geschlussfolgert, dass es sich bei dem unbekanntenen Nebenprodukt wahrscheinlich um 4,5-Dimethoxy-2-hydroxybenzoesäureethylester (**195**) handelte. Die Struktur und das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Esters **195** sind in Abbildung 29 zu sehen.

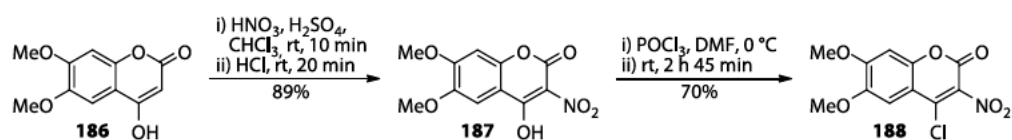
In Folge dessen stellte sich die Frage, wie aus dem Acetophenon **185** der erhaltene Ester **195** entstehen konnte. Um dies besser nachvollziehen zu können, wurde zunächst ein plausibler Mechanismus für die Synthese des Cumarins **186** formuliert und dann um die Schritte erweitert, welche in der Konsequenz die isolierte Verbindung **195** liefern könnten (siehe Schema 41). Zu Beginn würde wahrscheinlich die Hydroxygruppe des Acetophenons **185** durch die zugesetzte Base deprotoniert werden. Es folgt ein nucleophiler Angriff des Phenolats **196** an das Carbonylkohlenstoffatom des Diethylcarbonats **197**. Die entstandene Verbindung **198** stabilisiert sich durch Eliminierung eines Ethanolats. Bei der resultierenden Zwischenstufe **199** könnte es sich um die während der Reaktionskontrolle beobachtete Spezies mit der Masse  $m/z = 269.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  handeln. An diesem Punkt könnte die Reaktion zwei verschiedene Pfade einschlagen: der eine führt über eine Deprotonierung des  $\alpha$ -C-Atoms der Ketogruppe und einen nachfolgenden intramolekularen Angriff der benachbarten



Schema 41: Reaktionsmechanismus der Synthese des Cumarins **186** und des Esters **195**.

Estergruppe (siehe Verbindung **200–202**) in Manier einer klassischen Claisen-Kondensation<sup>[283]</sup> zum gewünschten Cumarin **186**. Alternativ hierzu besteht die Möglichkeit einer intermolekularen Reaktion des Enolats **200** mit Diethylcarbonat **197**, die in vier weiteren Schritten (siehe Verbindung **203–206**) den Ester **195** liefert. Es wäre denkbar, dass sich diese Reaktionsabfolge durch eine verminderte oder portionsweise Zugabe von Diethylcarbonat **197** unterdrücken ließe. Da es sich bei dem 4,5-Dimethoxy-2-hydroxy-benzoesäureethylester (**195**) um eine weitgehend literatur-unbekannte Substanz handelt, war der abschließende Vergleich mit NMR-Spektren oder analytischen Daten aus der Literatur nicht möglich.

Das Cumarin **186** wurde in Chloroform suspendiert und einer nucleophilen Substitution am C3-Atom unterzogen (siehe Schema 42). Bei dieser Nitrierung zeigte sich, dass bei einer vergleichbaren Stoffmenge kürzere Reaktionszeiten von 10–20 Minuten günstig auf den Verlauf der Reaktion auswirkten, es konnten bis zu 89% an Ausbeute erreicht werden. Bei einer Verlängerung der Reaktionszeit auf ein oder zwei Stunden kam es vermehrt zur Bildung von Nebenprodukten. Es wurde ein Gemisch erhalten, aus welchem das Produkt **187** mit einer Ausbeute von nur 46% erhalten werden konnte. Da das Nitrocumarin **187** ähnliche Eigenschaften bei der säulenchromatographischen Reinigung zeigte wie sein Vorläufer **186**, war diese mit einem erheblichen Aufwand und Verbrauch von Lösungsmitteln verbunden. Bei einer kurzen Reaktionszeit von nur 10 Minuten zeigte sich allerdings, dass sich das Produkt **187** durch einfache Waschkvorgänge mühelos reinigen ließ und sauber erhalten werden konnte. Die Löslichkeitseigenschaften des

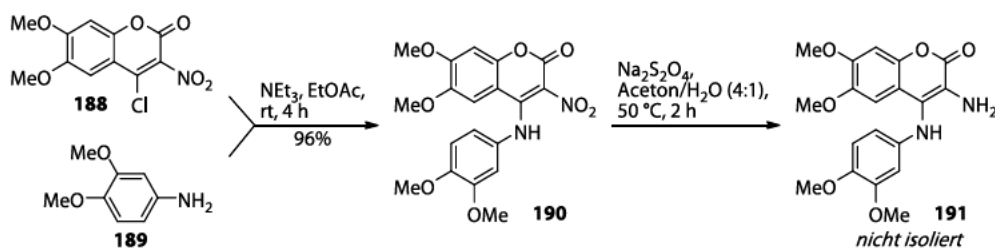


Schema 42: Synthese des Chlornitrocumarins **188** ausgehend vom Cumarin **186**.

Nitrocumarins **187** ähnelten denen des Cumarins **186**, es besaß eine geringe Löslichkeit in den meisten Lösungsmitteln mit der Ausnahme von Dimethylsulfoxid. Für die Chlorierung wurden Dimethylformamid und Phosphorylchlorid bei 0 °C vorgelegt, hiernach wurde das Nitrocumarin **187** hinzugegeben und knapp drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt (siehe Schema 42). Dimethylformamid nahm während der Reaktion zweierlei Rollen ein, es diente sowohl als Lösungsmittel für die nucleophile Substitution, erfüllte aber auch einen katalytischen Zweck. Dimethylformamid und Phosphorylchlorid reagierten in bekannter Weise unter Bildung des sogenannten Vilsmeier-Reagenzes, einem stark elektrophilen Imidchlorid. Diese hochgradig reaktive Spezies wurde vermutlich von der Hydroxygruppe des Cumarins **187** angegriffen, aus der entstandenen tetraedrischen Zwischenstufe wurde ein Chloridion eliminiert, welches dann die Hydroxygruppe nucleophil substituiert und so zur Rückbildung des Dimethylformamids führt. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung bestand im Wesentlichen aus verschiedenen simplen Waschkvorgängen, nach der Entfernung des Lösungsmittels konnte das Chlornitrocumarin **188** als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 62% über zwei Stufen isoliert werden. Das Produkt **188** zeigte



erwartungsgemäß eine sehr viel höhere Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmitteln als die beiden voran gegangenen Stufen. Das Chlornitrocumarin **188** und kommerziell erhältliches 3,4-Dimethoxyanilin (**189**) wurde in Ethylacetat gelöst, mit Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt (siehe Schema 43). Das zugegebene Triethylamin diente hierbei zum Abfangen des bei der nucleophilen aromatischen Substitution freiwerdenden Chlorwasserstoffes. Der Reaktionsverlauf wurde mittels ESI-HPLC-MS überwacht, nach viereinhalb Stunden wurde die Reaktion beendet und das Drei-Ring-System **190** konnte als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 96% erhalten werden. Das Amin **191** wurde durch Reduktion der Nitrogruppe mit Natriumdithionit erhalten. Die Ausgangssubstanz **190** wurde hierfür in einem Aceton/Wasser-Gemisch (4:1) gelöst, mit dem Reduktionsmittel versetzt und zwei Stunden auf 50 °C erhitzt. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels ESI-HPLC-MS und Dünnschichtplattenchromatographie verfolgt. Nach zwei Stunden konnte das Amin **191** als brauner Feststoff erhalten werden. Zunächst wurde versucht, das Produkt **191** säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Ethylacetat/Cyclohexan/Triethylamin-Laufmittelgemisch zu reinigen. Bei der zuvor durchgeführten Dünnschicht-Chromatographie mit demselben Laufmittelgemisch waren drei Fluoreszenz-Auslöschungen zu sehen, was die Vermutung nahelegte, dass es sich bei



Schema 43: Reduktion der Nitroverbindung **190** und nucleophile aromatische Substitution.

der Reaktionslösung um ein Drei-Komponenten-Gemisch handelte. Bei der nachfolgenden *flash*-Chromatographie wurden hingegen eine so große Vielzahl an Spezies erhalten, dass davon auszugehen ist, dass es während des Chromatographie-Prozesses zur Zersetzung des Produktes **191** kam. Entsprechend wurden bei der Untersuchung der Fraktionen mittels ESI-HPLC-MS zahllose verschiedene Spezies beobachtet. Eine Spezies, welche währenddessen immer wieder beobachtet werden konnte, besaß eine Masse von  $m/z = 369.4$   $[M + H]^+$  (Masse des Produktes **191**  $m/z = 373.4$   $[M + H]^+$ ). Ein Umstand, der an einem späteren Punkt in dieser Arbeit noch wichtig werden sollte (siehe Kapitel 3.2.3). Ein ähnliches Bild bot sich bei dem Versuch der Reinigung des Reaktionsgemisches mittels *reversed-phase*-Säulenchromatographie an C<sub>18</sub>-Kieselgel mit Acetonitril/Wasser. Bei der im Vorfeld durchgeführten 2D-Dünnschichtchromatographie war keine Empfindlichkeit des Stoffes **191** gegenüber der verschiedenen Säulenmaterialien festgestellt worden. Die Zersetzung des Produktes **191** während der *flash*-Chromatographie war daher vermutlich auf die erheblich längere Fließkontaktzeit des Amins **191** mit dem Kieselgel zurückzuführen. Als Alternative zur säulenchromatographischen Reinigung wurde die Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln (Acetonitril, Wasser, Ethylacetat, Methanol) herangezogen, was in allen Fällen zur Zersetzung des Produktes **191** führte.

Auch hier konnte in verschiedenen Analysen die Spezies mit der Masse von  $m/z = 369.4 [M + H]^+$  detektiert werden. Aufgrund der Sensibilität des Amins **191** gegenüber äußeren Einflüssen wurde dieses fortan mit größter Vorsicht behandelt und stets kühl, dunkel und unter Argonatmosphäre gelagert. Abbildung 30 zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Amins **191** vor der Reinigung durch Umkristallisation oder *flash*-Chromatographie.

Das  $^1\text{H}$ -Spektrum zeigte alle für die Zwischenstufe **191** zu erwartenden Signale. Im Bereich von  $\delta = 4.00\text{--}3.50$  ppm waren vier Singulets zu sehen, welche jeweils ein Integral  $I = 3.00$  aufwiesen und somit als die vier Methoxygruppen an den aromatischen Kernen interpretiert wurden (in Abbildung 30 in Grün unterlegt). Deutlich ins Tieffeld verschoben waren fünf weitere Signale zu sehen; ein Dublett von einem Dublett ( $\delta = 6.37$  ppm, dd, 1H,  $J = 8.49$  Hz,  $J = 2.55$  Hz), ein Dublett ( $\delta = 6.48$  ppm, d, 1H,  $J = 2.55$  Hz), ein weiteres Dublett ( $\delta = 6.79$  ppm, d, 1H,  $J = 8.49$  Hz), diese Kombination von Dubletts (in Abbildung 30 in Rot unterlegt) ist charakteristisch für einen 1,3,4-trisubstituierten Aromaten, wie den im Molekül **191** enthaltenen C-Ring. Die beiden Singulets im aromatischen Bereich des Spektrums ( $\delta = 6.78$  ppm, s, 1H und  $\delta = 6.86$  ppm, s, 1H) wurden den Protonen am Cumaringerüst des Amins **191** zugeordnet (in Abbildung 30 in Orange unterlegt).

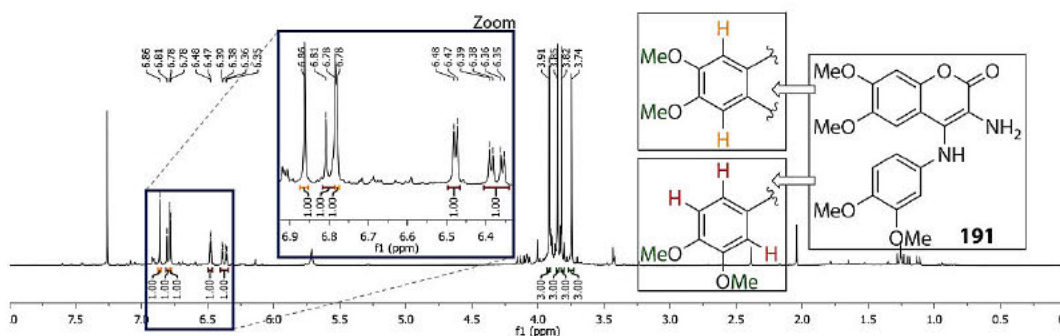
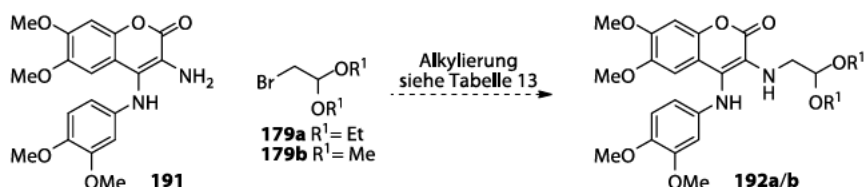


Abbildung 30:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des Amins **191** mit identifizierten Strukturelementen



### 4.2.3 Alkylierung des Amins 191

Im Weiteren sollte das Amin **191** am freien Stickstoffatom alkyliert werden (siehe Schema 44). Die in Form eines Diacetals **179a/b** eingebrachte 2C-Einheit sollte später durch eine Pomeranz-Fritsch-Reaktion<sup>[284-285]</sup> den überbrückenden Ringschluss zum



Schema 44: Alkylierung des Amins **191**.

benachbarten aromatischen Ring ermöglichen. Die N-Alkylierung von primären Stickstoffen an aromatischen Kernen mit dem Bromid **179a/b** unter milden basischen Bedingungen ist literaturbekannt.<sup>[286]</sup> Für die Alkylierung wurden zwei verschiedene halogenierte Acetaldehyddiacetale **179a/b** in Kombination mit verschiedenen Lösungsmitteln, Temperaturen und Additiven verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Die Reaktionsverläufe aller Reaktionen wurden mittels ESI-HPLC-MS oder <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie überwacht. Als Additive wurden eine Reihe von nicht-nucleophilen (siehe Tabelle 13, Zeilen 4–8) und schwache Basen (siehe Tabelle 13, Zeilen 2, 3, 10–13) zum Abfangen des bei der Reaktion frei werdenden Bromwasserstoffes eingesetzt. Bei der Auswahl der Lösungsmittel für die klassische Alkylierung wurde

Tabelle 13: Versuche zur Alkylierung des Amins **191**.

| #  | Acetal                | Additiv                         | LM     | T     | Resultat          |
|----|-----------------------|---------------------------------|--------|-------|-------------------|
| 1  | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | -                               | THF    | rt    | keine Reaktion    |
| 2  | <b>179a</b> (50 Äq.)  | -                               | -      | rt    | komplexe Mischung |
| 3  | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF    | rt    | komplexe Mischung |
| 4  | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF    | 50 °C | komplexe Mischung |
| 5  | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | DIPEA                           | DMF    | rt    | keine Reaktion    |
| 6  | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | DIPEA                           | DMF    | 80 °C | komplexe Mischung |
| 7  | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | BDMEP                           | DMF    | rt    | keine Reaktion    |
| 8  | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | BDMEP                           | DMF    | 80 °C | komplexe Mischung |
| 9  | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | DBU                             | DMF    | rt    | komplexe Mischung |
| 10 | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | NEt <sub>3</sub>                | DMF    | rt    | keine Reaktion    |
| 11 | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | NEt <sub>3</sub>                | DMF    | 80 °C | komplexe Mischung |
| 12 | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | NEt <sub>3</sub>                | DCM    | rt    | keine Reaktion    |
| 13 | <b>179a</b> (1.0 Äq.) | NEt <sub>3</sub>                | DCM    | rfx   | komplexe Mischung |
| 14 | <b>179b</b> (50 Äq.)  | NaI                             | Aceton | rfx   | komplexe Mischung |
| 15 | <b>179a</b> (50 Äq.)  | NaI                             | Aceton | rfx   | komplexe Mischung |

LM: Lösungsmittel, T: Reaktionstemperatur, DIPEA: Diisopropylethylamin, BDMEP: 2,6-Di-tert-butylpyridin, DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

zwischen Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Dichlormethan variiert (siehe Tabelle 13, Zeilen 3–13). Bei den späteren Versuchen einer *in situ* Finkelstein-Reaktion<sup>[287]</sup>

kam entsprechend des klassischen Protokolls Aceton als Lösungsmittel zum Einsatz. Betrachtet man die Ergebnisse der in Tabelle 13 gezeigten Versuchsreihe, so hat es zunächst den Anschein, als hätte diese nur zwei verschiedene Arten von Ergebnissen hervorgebracht; es fand entweder keine Reaktion statt und das Edukt **191** konnte zurückgewonnen werden oder es entstand eine komplexe Mischung. Wichtig ist es, hierbei zu erwähnen, dass die Zusammensetzung der Mischungen nicht bei allen Versuchen identisch war. Die Umsetzung des Amins **191** mit einem Überschuss des Acetals **179a** (siehe Tabelle 13, Zeile 2) lieferte beispielsweise eine Mischung, aus dessen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sich keinerlei definierte Strukturen identifizieren ließen. Ein ähnliches Bild lieferten die Reaktionen des Amins **191** mit Cäsiumcarbonat in Dimethylformamid bei  $50\text{ }^\circ\text{C}$  (siehe Tabelle 13, Zeile 4) wie auch beide Versuche einer *in situ* Finkelstein-Reaktion<sup>[287]</sup> des Amins **191** mit den zwei verschiedenen Acetalen **179a** und **179b** (siehe Tabelle 13, Zeilen 14 und 15). In keiner dieser Reaktionsmischungen war es möglich, ein definiertes Produkt beziehungsweise eine Hauptspezies auszumachen. Im Gegensatz hierzu konnte bei den in Tabelle 13 rot markierten Experimenten zumindest eine Komponente der Mischungen aufgeklärt werden. Während des Verlaufs dieser Reaktionen konnte im Massenspektrum wiederholt eine Spezies mit der Masse von  $m/z = 369.4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  beobachtet werden, welche der Masse des Edukts **179** abzüglich der Masse von vier Protonen entsprach. Nach säulenchromatischer Trennung einer der Testreaktionen konnte eine kleine Menge besagter Spezies isoliert und ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gemessen werden. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der unbekannt Substanz **207** wies insgesamt sieben Signale auf (siehe Abbildung 31).

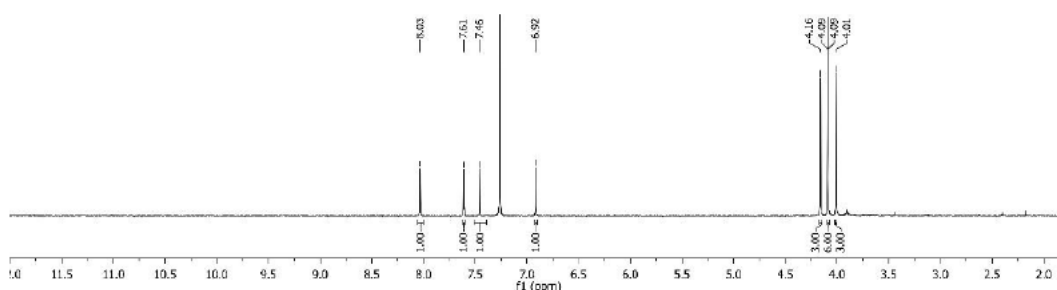


Abbildung 31:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der unbekannt Substanz **207**.

Die drei Singulets im Bereich  $\delta = 4.01\text{--}4.16$  ppm, wurden aufgrund der typischen chemischen Verschiebung und der Größe der Integrale als Methoxygruppen an aromatischen Kohlenstoffatomen des Moleküls interpretiert. Auffällig war, dass auch im Bereich des Spektrums, in welchem man die verschiedenen Multipletts des 1,4,5-trisubstituierten Anilinrings erwartet hätte, ausschließlich Singulets zu sehen waren. Diese Beobachtung legte die Vermutung nahe, dass es sich bei der Nebenreaktion, welche zum erhaltenen Produkt **207** führte, um eine Reaktion am aromatischen Kern anstatt am freien Stickstoff handelte. Mit Hilfe der aus der Lösung isolierten gelben Kristalle konnte eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt werden, die ermittelte Kristallstruktur ist in Abbildung 32 zu sehen. Bei dem erhaltenen Nebenprodukt **207** handelte es sich um ein tetracyclisches, vollständig planares, aromatisches Ringsystem (siehe Abbildung 32 rechts).

Die beiden Stickstoffatome bilden innerhalb der Struktur eine Phenazin-Untereinheit aus. Wie es auf mechanistischer Ebene zur Bildung des Phenazinsgerüsts **207** ausgehend vom Diamin **191** kam (siehe Schema 45), blieb unklar. In der Literatur findet eine ähnliche Reaktion erstmals 1893 Erwähnung in einer Veröffentlichung von Fischer und Heiler.<sup>[288]</sup> Diese hatten Phenazin **208** beim destillativen Erhitzen des einfachen 2-Aminodiphenylamin **209** mit Bleioxid erhalten (siehe Schema 45). Ein weiteres Beispiel

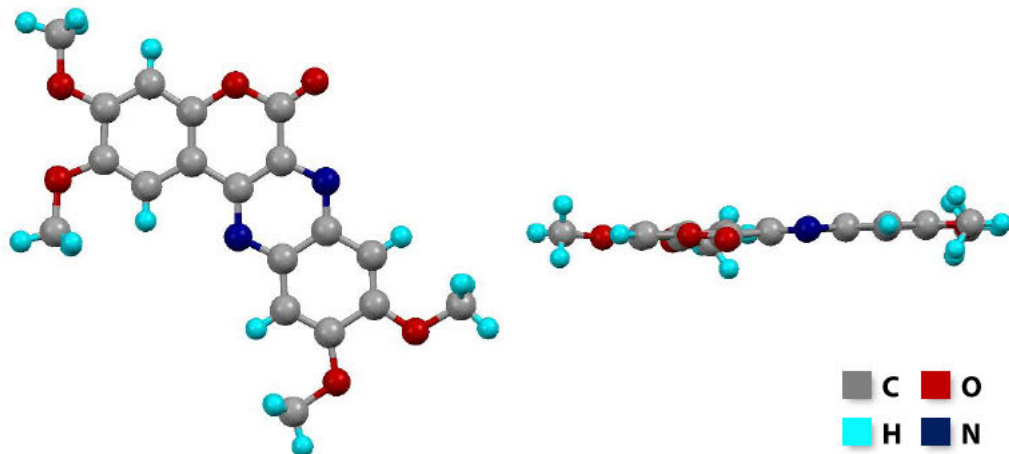
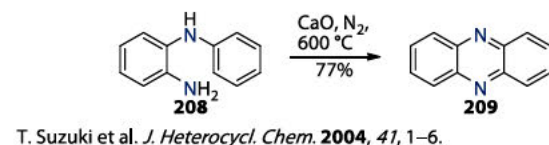
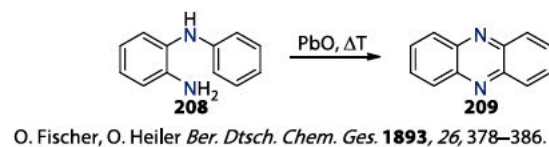
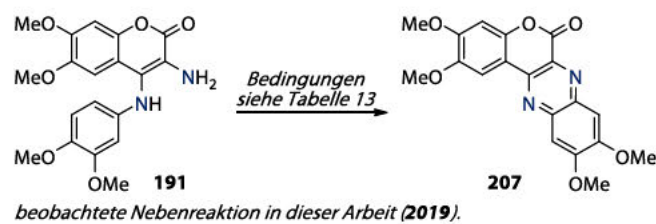
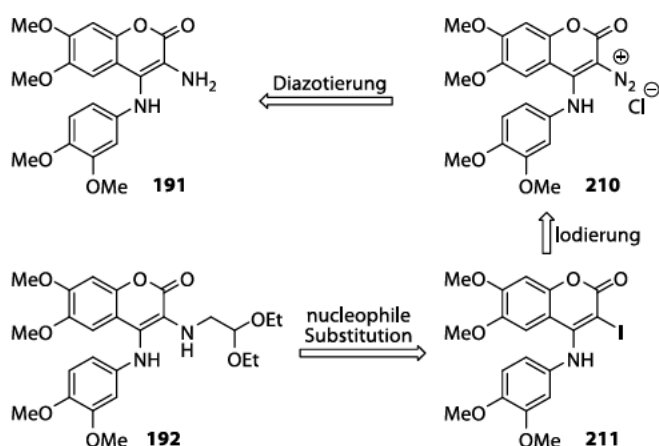


Abbildung 32: Kristallstruktur des Phenazins **207**. Ansicht von oben (links), Ansicht von der Seite (rechts). findet sich in einer Arbeit von Suzuki et al. aus dem Jahr 2004. Hier wurde 2-Aminodiphenylamin **209** vollständig verdampft und mit Stickstoff als Trägergas bei 600 °C über Calcium(II)-oxid geleitet, um Phenazin **208** zu erhalten<sup>[289]</sup> (siehe Schema 45). In beiden Fällen wurde den anorganischen Salzen die Rolle eines Oxidationsmittels zugeschrieben, welches die intramolekulare Cyclisierung ermöglicht. Somit schienen in beiden Fällen vor allem zwei Bedingungen für die erfolgreiche Phenazin-Synthese nötig gewesen zu sein; die Anwesenheit eines Oxidationsmittels und erhöhte Temperaturen.



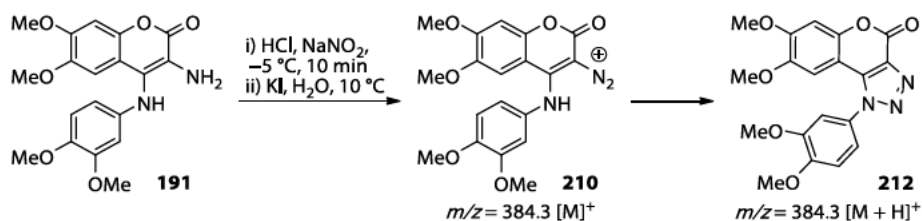
Schema 45: Beobachtete Reaktion im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Synthesen von Phenazin **209** ausgehend von einem einfachen 2-Aminodiphenylamin **208**.

Beide dieser Bedingungen schienen bei den in Tabelle 13 rot markierten Reaktionen erfüllt, die Temperatur war in fast allen Fällen merklich erhöht und die Durchführung erfolgte nicht unter Ausschluss von Sauerstoff, welcher in diesem Fall als Oxidationsmittel fungiert haben könnte. Darüber hinaus konnte die Bildung des Phenazins **207** auch beim Versuch der Umkristallisation des Amins **191** aus Methanol beobachtet werden. Angesichts der Tatsache, dass das gewünschte Produkt **192** bei keinem der durchgeführten Experimente erhalten noch als Bestandteil des Reaktionsgemisches nachgewiesen werden konnte, wurde diese Strategie zur Alkylierung des Amins **191** verworfen.



Schema 46: Alternative Synthesestrategie zur Synthese des alkylierten Amins **192**.

Alternativ wurde angedacht, die primäre Aminogruppe über Diazotierung (Struktur **210**) und anschließende Halogenierung in einen Iodsubstituenten zu überführen (Struktur **211**) (vergleiche Schema 46). Durch diese Derivatisierung sollte der nucleophile Angriff durch kommerziell erhältliches 2,2-Diethoxyethanamin am positiv polarisierten C3-Atom ermöglicht werden und so zum alkylierten Amin **192** führen (siehe Schema 46). Entsprechend einer Vorschrift von W. Davies et al.<sup>[290]</sup> wurde das Amin **191** mit Salzsäure (2N) versetzt und auf  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, eine Lösung aus Natriumnitrit in Wasser wurde hinzugeben und zehn Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Während der Zugabe der wässrigen Natriumnitritlösung war die Bildung eines braunroten Feststoffes zu beobachten. Bei einer Temperatur von  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde wässrige Kaliumiodidlösung zugegeben. Die Reaktion wurde mittels ESI-HPLC-MS überwacht, unmittelbar nach der Zugabe der Natriumnitritlösung ließ sich das Amin **191** ( $m/z = 373.4\text{ [M + H]}^+$ ) nicht mehr nachweisen, stattdessen war eine Spezies mit der Masse  $m/z = 384.4\text{ [M + H]}^+$  zu



Schema 47: Entstehung der Triazolspezies **212**.

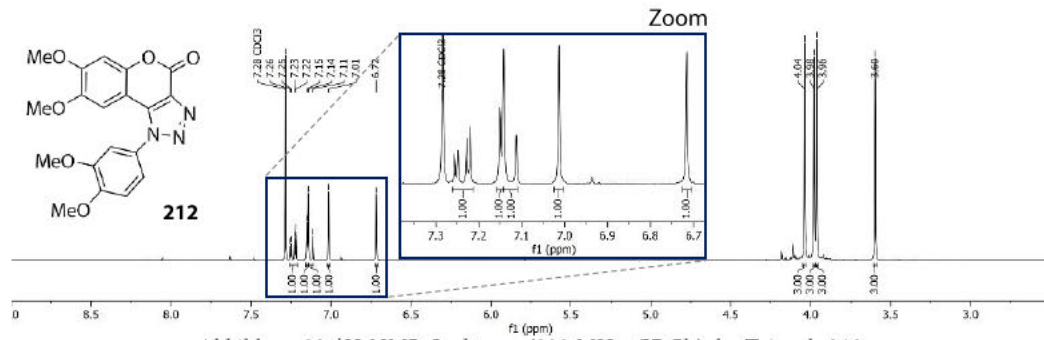
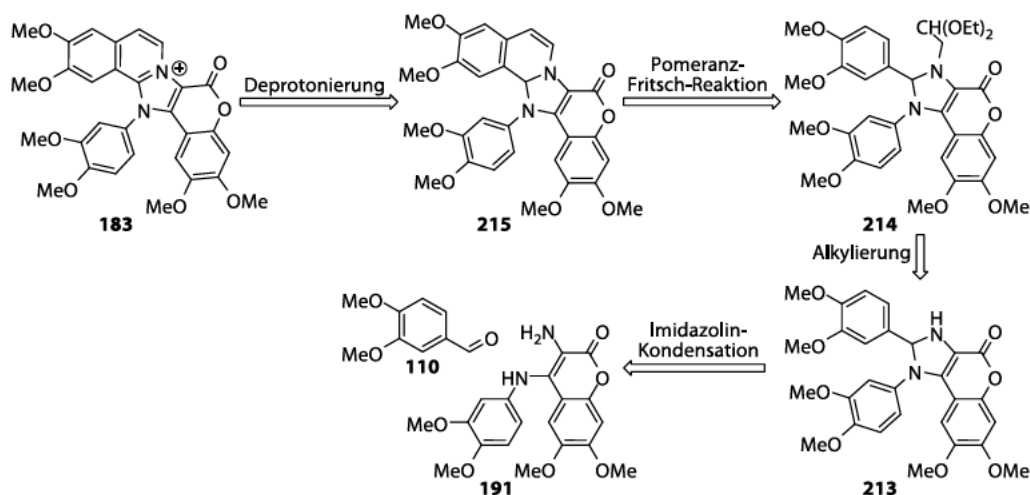


Abbildung 33:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des Triazols **212**.

beobachten, die theoretisch zu erwartende Masse der iodierten Spezies  $m/z = 484.0$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  konnte nicht detektiert werden. Zu der Masse  $m/z = 384.4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  ließen sich ausgehend vom Amin **191** zwei plausible Strukturen denkbar (siehe Schema 47), das Diazoniumion **210** und die Triazolspezies **212**. Dafür, dass es sich bei dem gefundenen Nebenprodukt um das Triazol **212** und nicht um die ionische Spezies **210** handelte, sprachen die hervorragende Löslichkeit in trockenem Chloroform und der  $R_f$ -Wert ( $R_f = 0.35$  (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1)). Die Electrocyclisierung ähnlicher Diazoniumspezies zu 1,2,3-Triazolen ist an verschiedenen Stellen in der Literatur beschrieben.<sup>[291-293]</sup> In Abbildung 33 ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Triazols **212** zu sehen. Die Anzahl der Protonen und die Aufspaltung der Signale ist mit der im Spektrum desamins **191** identisch (vergleiche Abbildung 30). Jedoch ist zu erkennen, dass die Signale des 1,3,4-tetrasubstituierten deutlich ins Tieffeld verschoben sind, vermutlich wirkt sich die Erweiterung des  $\pi$ -Systems entschirmend auf die Protonen im benachbarten Ring aus und verursacht so die beobachtete Verschiebung.

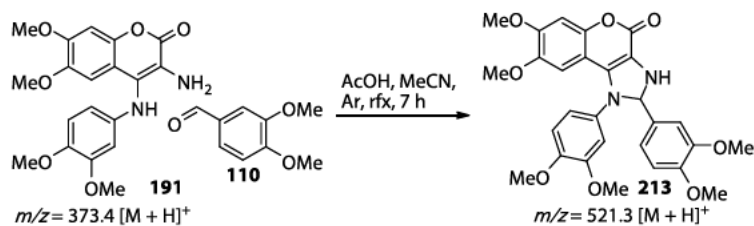
#### 4.2.4 Versuche zur Imidazolin basierten Syntheseroute

Da die Synthese des alkyliertenamins **192** durch keine der beiden Methoden verwirklicht werden konnte, wurde als weitere Option zur Vervollständigung der Syntheseroute eine Reaktionssequenz erdacht (siehe Schema 48), bei welcher das Amin **191** zunächst durch



Schema 48: Alternatives Retrosyntheseschema ausgehend vom Amin **191** mit dem Schlüsselschritt der Imidazolin-Kondensation.

Kondensation mit Veratrumaldehyd (**110**) in das 4-Imidazolin **213** überführt würde. Im Anschluss sollte das Imidazolin **213** unter basischer Aktivierung mit 2-Brom-1,1-diethoxyethan **179a** alkyliert werden (Struktur **214**, Schema 48). Der B-Ring könnte auf diesem Weg weiterhin durch eine Pomeranz-Fritsch-Reaktion<sup>[284-285]</sup> aufgebaut werden. Der finale Schritt der Synthese wäre nun die Deprotonierung des verbrückenden Kohlenstoffatoms zwischen den beiden Stickstoffen (Struktur **215**, Schema 48), welches die angestrebte vollständige Konjugation des  $\pi$ -Systems über die fünf kondensierten Ringe nach sich zöge (Struktur **183**, Schema 48). Die Syntheseroute in Schema 48 stellt somit eine Verlängerung der ursprünglich angedachten Route um lediglich zwei Schritte dar und ist in allen dem Amin **191** vorangehenden Schritten mit dieser identisch (vergleiche Schema 39). In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass sich 4-Imidazoline unter Einwirkung von Sauerstoff schon bei moderaten Temperaturen zu den korrespondierenden Imidazolen oxidieren lassen,<sup>[294-295]</sup> die folgende Imidazolin-Kondensation wurde daher unter striktem Ausschluss von Luftsauerstoff und unter Argonatmosphäre durchgeführt (siehe Schema 49). In einem ausgeheizten Schlenk Kolben



Schema 49: Synthese des Imidazolins **213** ausgehend vom Amin **191**.



wurden das Amin **191** und der Veratrumaldehyd (**110**) unter Argonatmosphäre in trockenem und entgastem Acetonitril gelöst. Es wurden 20 µL Essigsäure hinzugegeben. Um bei der Kondensation entstehendes Wasser zu binden, wurde der Lösung Molekularsieb (ACROS Organics™, 3 Å) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss erhitzt, der Fortschritt der Reaktion wurde durch ESI-HPLC-MS-Messungen überwacht. Es konnte beobachtet werden, wie sich das Verhältnis von Amin **191** ( $m/z = 373.4 [M + H]^+$ ) zu Imidazolin **213** ( $m/z = 521.3 [M + H]^+$ ) kontinuierlich zu Gunsten des Imidazolins **213** verschob. Darüber ließen sich Spuren des Imidazols **216** ( $m/z = 519.3 [M + H]^+$ ) nachweisen. Nach sieben Stunden konnte keine weitere Veränderung mehr festgestellt werden, die Reaktion wurde beendet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Hierfür wurde der Rotationsverdampfer mehrmals evakuiert und mit Inertatmosphäre belüftet. Das Reaktionsgemisch wurde mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser, 50:50, isokratisch) getrennt. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Fraktion deren Masse mit der gesuchten Verbindung ( $m/z = 521.3 [M + H]^+$ ) übereinstimmte ist in Abbildung 34 zu sehen. Das  $^1\text{H}$ -Spektrum zeigte acht Signale aromatischer Protonen ( $\delta = 7.16\text{--}6.54$  ppm), zwei Signale aliphatischer Protonen, von denen eines stark verbreitert war ( $\delta = 5.39$  ppm), ein typisches Phänomen für Wasserstoffatome, welche an ein Heteroatom, wie beispielsweise Stickstoff gebunden sind. Auch zu sehen sind sechs Signale, deren chemische Verschiebung ( $\delta = 3.97\text{--}3.66$  ppm) und Integrale (jeweils  $I = 3.00$ ) sich als Methoxygruppen deuten ließen. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der gewonnenen Substanz zeigte somit alle für das Imidazolin **213** zu erwartenden Signale, eine komplette Strukturaufklärung mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie war aufgrund der nicht ausreichenden Sensitivität bei dieser geringen Probenmenge nicht möglich. Da die Reinigung der Substanz aufgrund des zu vermeidenden Kontakts mit Luftsauerstoff mit erheblichen Verlusten des Imidazolins **213** zu Gunsten des Imidazols **216** und anderer Nebenprodukte verbunden war, wurde bei allen nachfolgenden Versuchen das Imidazolin **213** ohne Reinigung direkt weiter umgesetzt.

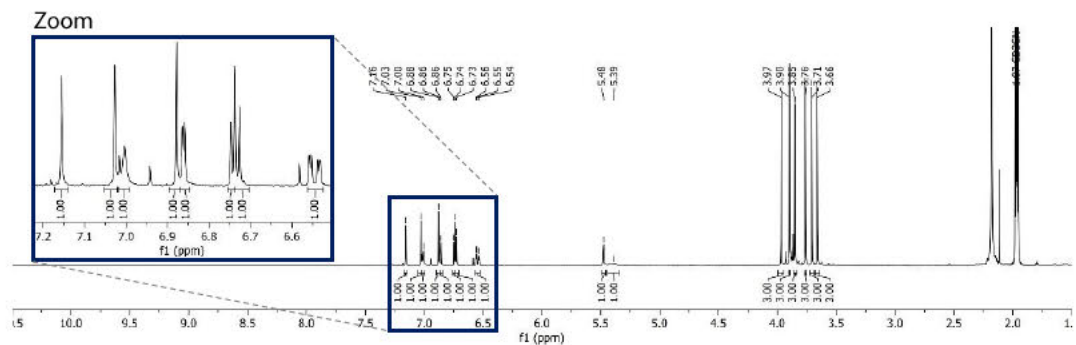
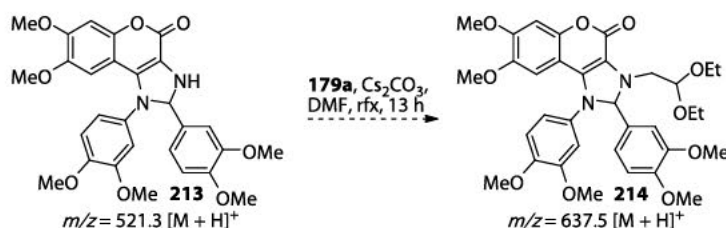


Abbildung 34:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) des Imidazolins **213**.

Für die Alkylierung wurde das Imidazolin **213** in entgastem DMF gelöst, mit Cäsiumcarbonat und dem Acetal **179a** versetzt (siehe Schema 50). Die Reaktionsmischung wurde 13 Stunden unter Rückfluss erhitzt, es wurden regelmäßige Reaktionskontrollen anhand von ESI-HPLC-MS-Analysen durchgeführt.



Schema 50: Alkylierung des Imidazolins **213**.

Die resultierende Mischung wurde mittels *reversed-phase*-Chromatographie ( $\text{C}_{18}$ , Acetonitril/Wasser, Gradient 25%→100%) gereinigt, das Produkt mit der Masse  $m/z = 637.5 [\text{M} + \text{H}]^+$  konnte mit einer Ausbeute von 37% über zwei Stufen erhalten werden. Darüber hinaus konnten das Amin **191** als Zerfallsprodukt und das Imidazol **216** als Komponenten der Mischung identifiziert werden. Für das in Abbildung 35 gezeigte Spektrum wurde deuteriertes Benzol als Lösungsmittel verwendet, da sich die erhaltene Substanz bei Übernachtsmessungen in deuteriertem Chloroform als instabil erwiesen hatte. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigte alle für das alkylierte Imidazolin **214** theoretisch zu erwartenden Signale. Auch die Größe der Integrale und die chemische Verschiebung der Signale schien plausibel für die Zielstruktur **214** (siehe Abbildung 35).

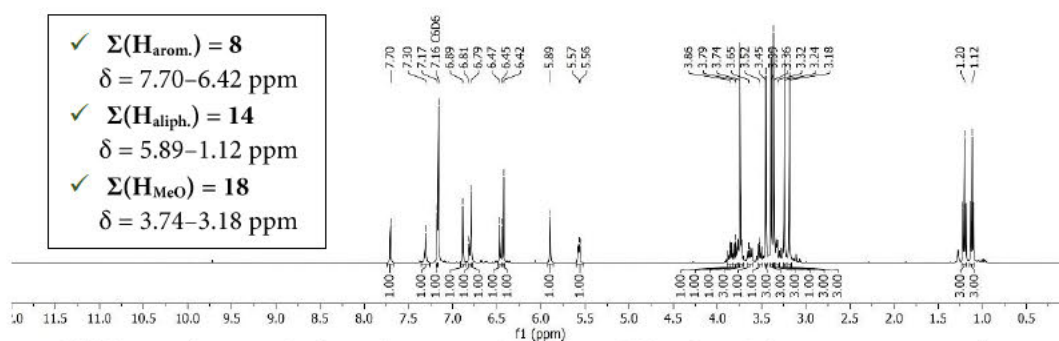


Abbildung 35:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) des Produktes der in Schema 50 gezeigten Reaktion.

Eine nachfolgende genauere Analyse der Substanz mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie offenbarte jedoch, dass es sich bei der erhaltenen Verbindung nicht um das gewünschte alkylierte Imidazolin **214** handelte, sondern vielmehr um ein bisher unbekanntes Nebenprodukt. Auffällig an dem erhaltenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum war zunächst die Aufspaltung der Signale im Bereich von  $\delta = 7.70\text{--}6.42 \text{ ppm}$ . So sollte die Zielstruktur **214** zwei 1,3,4-trisubstituierte Aromaten enthalten. Das zugehörige Spektrum müsste im entsprechenden Bereich somit zwei Mal ein entsprechendes Set von Signalen bestehend aus einem Dublett vom Dublett und zwei Dubletts zeigen. Im in Abbildung 38 gezeigten Spektrum fehlen diese Multipletts, dafür sind an entsprechender Stelle mehrere Singuletts zu sehen.



Die Betrachtung des COSY-Spektrums bestätigte diesen Verdacht insofern, als dass lediglich zwischen zwei der aromatischen Protonen ( $\delta(H_1) = 6.80$  ppm und  $\delta(H_2) = 6.46$  ppm) die für benachbarte Wasserstoffe typische  $^3J$ -Kopplung zu sehen war. Eine weitere Auffälligkeit war der fehlende HSQC-Kontakt des Wasserstoffs mit der chemischen Verschiebung von  $\delta = 7.30$  ppm, hieraus wurde geschlussfolgert, dass dieser nicht wie zunächst angenommen an ein Kohlenstoffatom, sondern an ein Heteroatom gebunden sein musste. Vor allem das HMBC-Spektrum lieferte wichtige Hinweise, die zur Konstruktion eines sinnvollen Strukturvorschlages für das unbekannte Nebenprodukt **217** mit der Masse  $m/z = 637.5$   $[M + H]^+$  führten. In Abbildung 36 ist die postulierte Struktur des Nebenproduktes **217** und einige wichtige HMBC-Kontakte zu sehen, welche bei der Aufklärung von entscheidender Bedeutung waren.

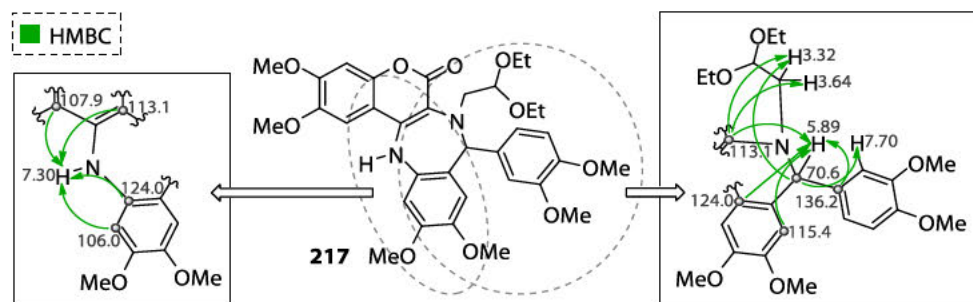
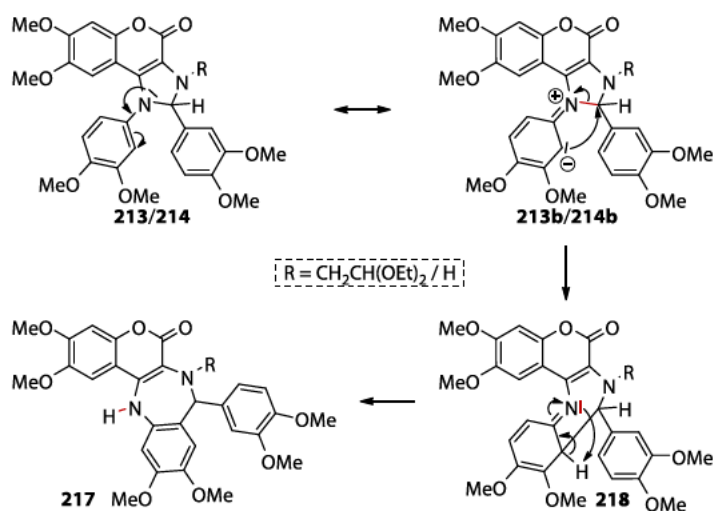


Abbildung 36: Struktur des Nebenprodukts **217** und wichtige HMBC-Kontakte (grüne Pfeile) innerhalb einzelner Strukturelemente.

Gemäß 2D-NMR-Spektroskopie handelt es sich um einen Siebenring, der über zwei Stickstoffe verfügt, wobei einer die gewünschte Acetalgruppe trägt. Die Struktur enthält drei substituierte Benzolringe, zwei von diesen sind 1,2,3,4-tetrasubstituiert, einer ist 1,3,4-substituiert, dies spiegelt sich in dem zuvor erwähnten Fehlen der üblichen Multipllett-Signale eines zweiten 1,3,4-trisubstituierten Aromaten wider. Der neu entstandene Siebenring wurde durch Ringschluss zwischen dem tetraedrischen Kohlenstoffatom des Imidazolinrings und dem Kohlenstoffatom in *ortho*-Position des benachbarten Aromaten geschlossen. Laut der 1976 von Jack E. Baldwin formulierten Regeln zum Ablauf von Ringschlussreaktionen<sup>[296]</sup> muss es sich bei der produktbildenden Reaktion um eine 7-exo-tet-Cyclisierung handeln, ein plausibler Mechanismus hierzu ist in Schema 51 zu sehen. Vermutlich wurde die Reaktion initiiert durch die Delokalisierung des freien Elektronenpaares des Stickstoffes in den Ring (Struktur **213/214**). Dieser sogenannte +M-Effekt erhöhte die Elektronendichte im Ring und machte ihn somit reaktiver gegenüber Elektrophilen. Der  $sp^3$ -hybridisierte Kohlenstoff, der im Imidazolin **213/214** zwischen den beiden Stickstoffen sitzt, erfährt durch diese eine positive Polarisierung und würde infolgedessen vom im benachbarten Ring delokalisierten Elektronenpaar nucleophil attackiert (Struktur **213b/214b**). Die in Schema 51 rot markierte Bindung könnte sich zum Stickstoff orientieren und durch Aufnahme eines Protons des benachbarten Rings dessen Rearomatisierung herbeiführen (Struktur **218**). Ob die Alkylierung des Stickstoffs durch das Acetal **179a** vor oder nach der Bildung des Siebenrings erfolgte, wurde für den

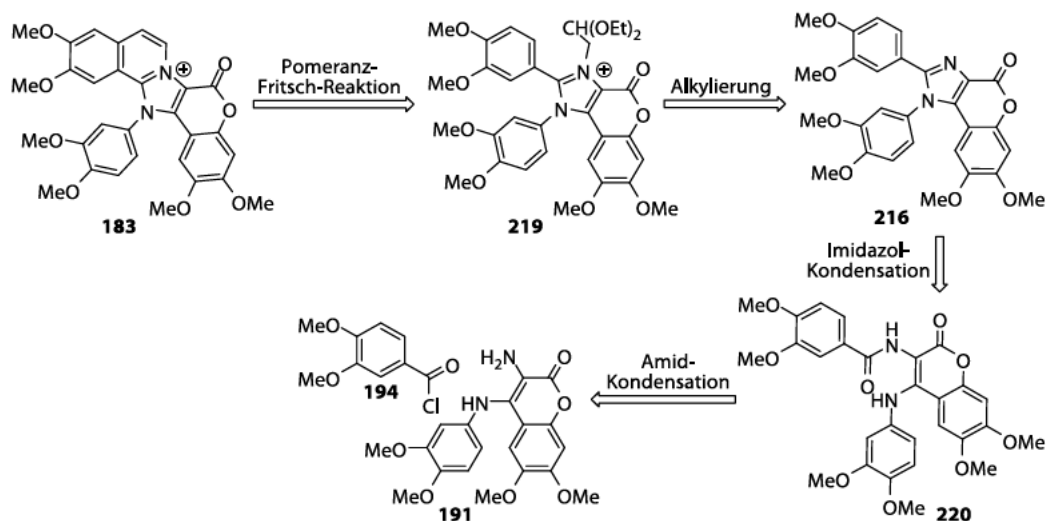
postulierten Mechanismus nicht final festgelegt, da beides eine potentiell mögliche Variante des Ablaufes darstellt. Es bleibt allerdings anzumerken, dass der nucleophile



Schema 51: Cyclisierung des Imidazolins **213/214** zum Siebenring **217**.

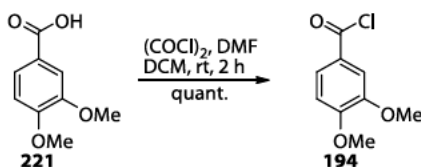
Angriff, der die Bildung des Siebenringes einleitet, im beengten Ringsystem des Imidazolins **213** erfolgt und daher möglicherweise aufgrund sterischer Effekte bevorzugt vor der Alkylierung des Stickstoffes abläuft. Aus den bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Experimenten kristallisierten sich somit zwei zentrale Problematiken heraus; die Diaminzwischenstufe **191** erwies sich unter diversen Reaktionsbedingungen gegenüber des gewünschten Alkylierungsmittels **179a/b** als unreaktiv und neigte zudem in erheblichem Maß zur Selbstreaktion. Versuchte man hingegen das Imidazolin **213** zu alkylieren, so war dieses zwar erfolgreich, wurde aber von einer intramolekularen Reaktion zum Nebenprodukt **217** begleitet. Auf Basis dieser Erkenntnisse galt es, eine neue Methode zur Synthese des Azalamellarins **183** zu ersinnen, bei der während des Schlüsselschritts der Alkylierung die Gefahr einer Reaktion des Substrats mit sich selbst vermieden werden kann. In Anbetracht der massiven Neigung des Diamins **191** wie auch des Imidazolins **213** zur intramolekularen Ringbildung wurden beide Zwischenstufen als Edukte für eine Alkylierung ausgeschlossen.

Es wurde beschlossen, an der in Schema 39 vorgestellten Syntheseroute in großen Teilen festzuhalten, mit dem Unterschied, dass die *N*-Alkylierung diesmal an dem sich vom Diamin **191** und Imidazolin **213** ableitenden 1,3-Diazol **216** vorgenommen werden sollte (siehe Schema 52).



Schema 52: Retrosyntheseschema Synthese von Azalamellarin D-trimethylether (**183**) über die Imidazolroute.

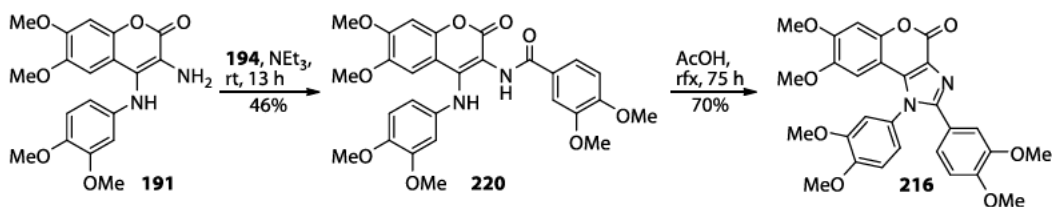
Dass eine derartige Derivatisierung von *N*-Arylimidazolen ohne den Einsatz von teuren und aufwändigen Katalysatoren generell möglich ist, wurde von der Gruppe von E. Bouwman anhand der Alkylierung von Carben-Liganden bereits gezeigt.<sup>[297]</sup> Das ionische Produkt **219** der angedachten *N*-Alkylierung sollte durch eine Pomeranz-Fritsch-Reaktion<sup>[284-285]</sup> schließlich das gewünschte Azalamellarin **183** liefern. Zunächst galt es, das Amid **220** durch Kondensation aus dem Amin **191** und Veratrumsäurechlorid (**194**) zu gewinnen. Für die Herstellung des benötigten Säurechlorids **194** wurde eine Vorschrift der Herren Glorius et al.<sup>[298]</sup> herangezogen. Kommerziell erhältliche Veratrumsäure (**221**) wurde in Dichlormethan gelöst, mit Oxalylchlorid, einer katalytischen Menge Dimethylformamid versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der destillativen Entfernung des Lösungsmittels und des Oxalylchloridüberschusses blieb das Säurechlorid **194** in Form eines beigen Feststoffes in quantitativer Ausbeute zurück (siehe Schema 53). In Anlehnung an eine Vorschrift von Linton et al.<sup>[299]</sup> wurde unter



Schema 53: Synthese des Benzoessäurechlorids **194**.

Rühren zu einer Lösung des Amins **191** in trockenem Dichlormethan, Triethylamin und einer Lösung des Säurechlorids **194** in trockenem Dichlormethan hinzuge tropft (siehe Schema 54). Das zugegebene Triethylamin sollte zur Neutralisation von entstehendem Chlorwasserstoff dienen. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt

und mittels ESI-HPLC-MS-Messungen überwacht. Während der Reaktion konnten neben den Ausgangsmaterialien **191/194** ( $m/z = 373.4$   $[M + H]^+$  bzw.  $m/z = 167.1$   $[M - Cl + H]^+$ ) und dem gewünschten Produkt **220** ( $m/z = 537.4$   $[M + H]^+$ ) das Imidazolin **213** ( $m/z = 521.4$   $[M + H]^+$ ) als Nebenprodukt beobachtet werden. Nach 13 Stunden wurde die Reaktion beendet, durch *flash*-Chromatographie konnte das Produkt **220** als gelber



Schema 54: Synthese des Imidazols **216** ausgehend vom Amin **191**.

Feststoff mit einer Ausbeute von 46% erhalten werden. Zusätzlich konnte das Imidazol **216** mit einer Ausbeute von 17% isoliert werden. Danach wurde die säurekatalysierte Cyclokondensation des Amids **220** mit Essigsäure durchgeführt. Die Suspension wurde 75 Stunden unter Rückfluss erhitzt, das Imidazol **216** konnte mit einer Ausbeute von 70% aus der Reaktionsmischung isoliert werden. Da das Endprodukt **216** zu geringen Anteilen schon während der Amidkondensation gebildet wurde, wäre es an dieser Stelle möglicherweise sinnvoll die beiden aufeinander folgenden Reaktionen zu einem Eintopfverfahren zu vereinen, wobei aus dem Amin **191** unmittelbar das Imidazol **216** gewonnen würde.

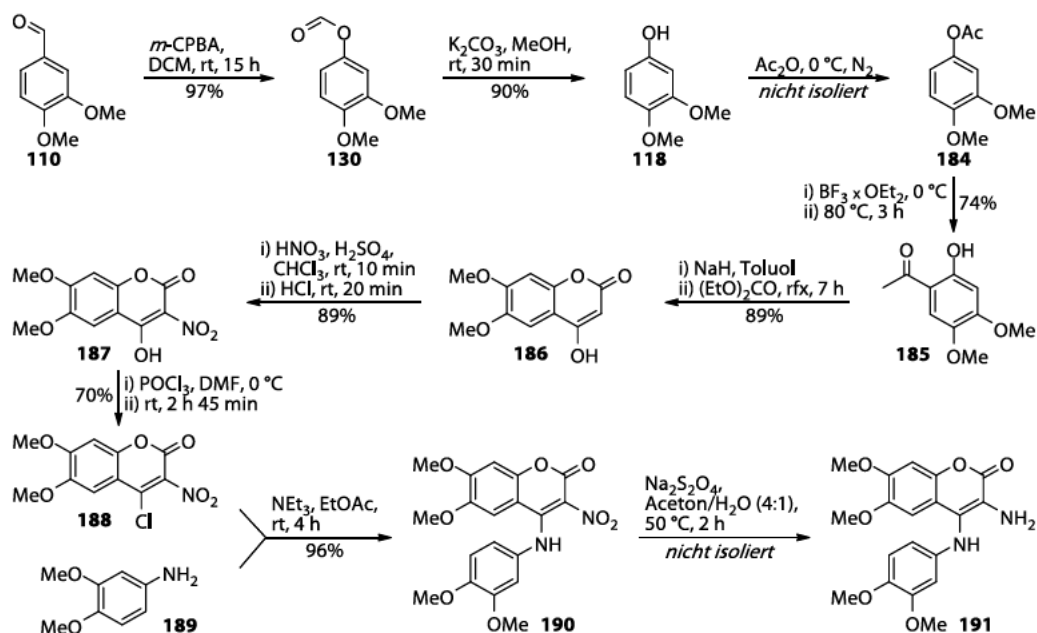
Die nachfolgende angedachte Alkylierung des Imidazols **216** sollte genutzt werden um die Reaktion bezüglich des Einflusses der verwendeten Etherschutzgruppen zu untersuchen. In vorangegangenen Synthesen scheiterte diese Modifikation (siehe Abschnitt 4.1) als eine mögliche Ursache wurden die verwendeten Benzylschutzgruppen aufgeführt, welche sich in anderen Lamellarinsynthesen der Arbeitsgruppe als problematisch erwiesen hatten.

Simultan zur Synthese des Azalamellarin D-trimethylethers (**183**) wurden Versuche zur Synthese von Azalamellarin D (**166**) durchgeführt, diese sind in Kapitel 4.3 eingehend beschrieben.



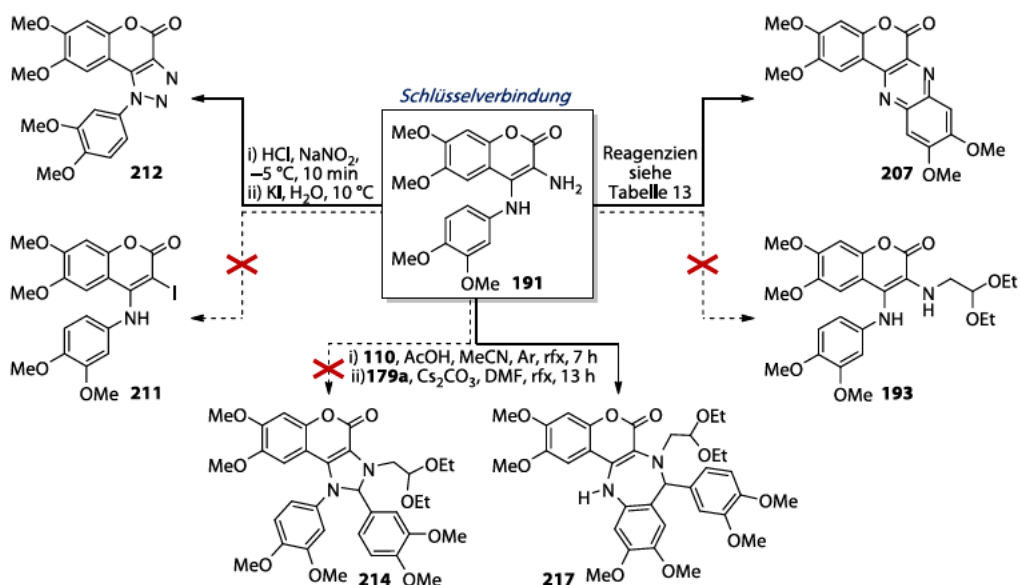
#### 4.2.5 Zusammenfassung der Versuche zur Azalamellarin D-trimethylether-Synthese

Der Aufbau des Schlüsselintermediats **191** der in Abschnitt 4.2.1 erdachten Synthese konnte in neun Schritten ausgehend vom kommerziell erhältlichen Veratrumaldehyd (**110**) realisiert werden (siehe Schema 55). Die Gesamtausbeute für die unmittelbare Vorstufe des Amins **190** betrug 34% über acht Stufen, wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben gestaltete sich die Reinigung des Amins **191** selbst als schwierig.



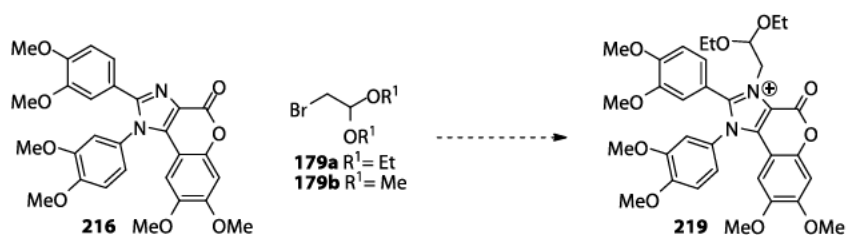
Schema 55: Synthese des Schlüsselintermediats **191**.

Ausgehend vom Diamin **191** wurden verschiedene Strategien zur Vollendung der Synthese angewendet. Von zentraler Rolle waren hierbei die in Abschnitt 4.2.3 dargelegten Versuche zur Alkylierung des Stickstoffes des primären Amins. Die Quintessenz dieser Experimente war, dass das gewählte Schlüsselintermediat **191** eine ausgeprägte Tendenz zur Selbstreaktion besaß, die das Nebenprodukt **207** zu Tage förderte (siehe Schema 57, *rechts*). Bei dem unternommenen Versuch der Überführung des Amins **191** in das entsprechende Halogenid **211** zeigte sich abermals eine Neigung zur Selbstreaktion in Form der Cyclisierung zum Intermediat **212** (vergleiche Schema 57, *links*). Schließlich wurden die Versuche zur Alkylierung des Diamins **191** zu Gunsten einer Imidazolin-basierten Synthese eingestellt. Dieser alternative Ansatz stützte sich auf die Idee der Möglichkeit einer durch Deprotonierung des Stickstoffes initiierten Alkylierung. Das Imidazolin **213** konnte aus der Kondensation des Amins **191** mit Veratrumaldehyd (**110**) gewonnen werden. Wie sich zeigte, war eine basisch initiierte Alkylierung des Ringstickstoffes zwar möglich, ging allerdings mit der Cyclisierung zu einem siebengliedrigen Ringstruktur **217** einher (siehe Schema 57, *unten*).



Schema 57: Versuche zur Umsetzung der Schlüsselverbindung **191**. Nitrosylierung und Halogenierung zum Iodid **211** (links). Alkylierung des Stickstoffs des primärenamins **191** (rechts). Basisch initiierte Alkylierung des Stickstoffs im Imidazolin **213** (unten).

Aufgrund der vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten des Amins **191** und des Imidazolins **213** wurde beschlossen, die Synthese fortan auf eine stabilere Zwischenstufe, das Imidazol **216** zu stützen. Dieser stickstoffhaltige Heterocyclus konnte erfolgreich in zwei Stufen mit einer Ausbeute von 32% ausgehend vom Amin **191** hergestellt werden. Die Versuche zur Alkylierung des Imidazols **216** konnten im Rahmen dieser Arbeit leider nicht mehr realisiert werden (siehe Schema 56).



Schema 56: Geplante Alkylierung des Imidazols **216**.

### 4.3 Versuche zur Synthese von Azalamellarin D

#### 4.3.1 Retrosynthetische Analyse von Azalamellarin D

Die Synthese des Azalamellarin Ds (**166**) gestaltete sich aufgrund des unsymmetrischen Substitutionsmusters als wesentlich komplexer als die Synthese des Azalamellarin D-trimethylethers (**183**) (vergleiche Abbildung 37).

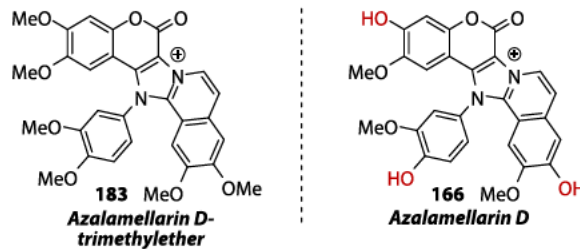
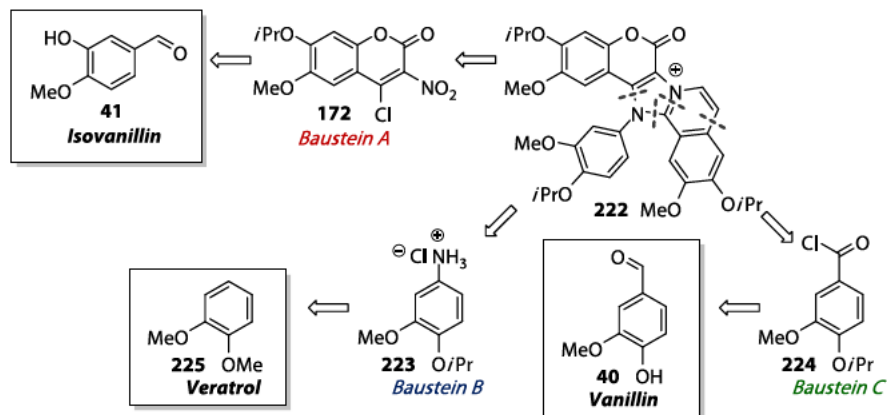


Abbildung 37: Vergleich der Strukturen des Azalamellarin D-trimethylethers (**183**) und Azalamellarin D (**166**).

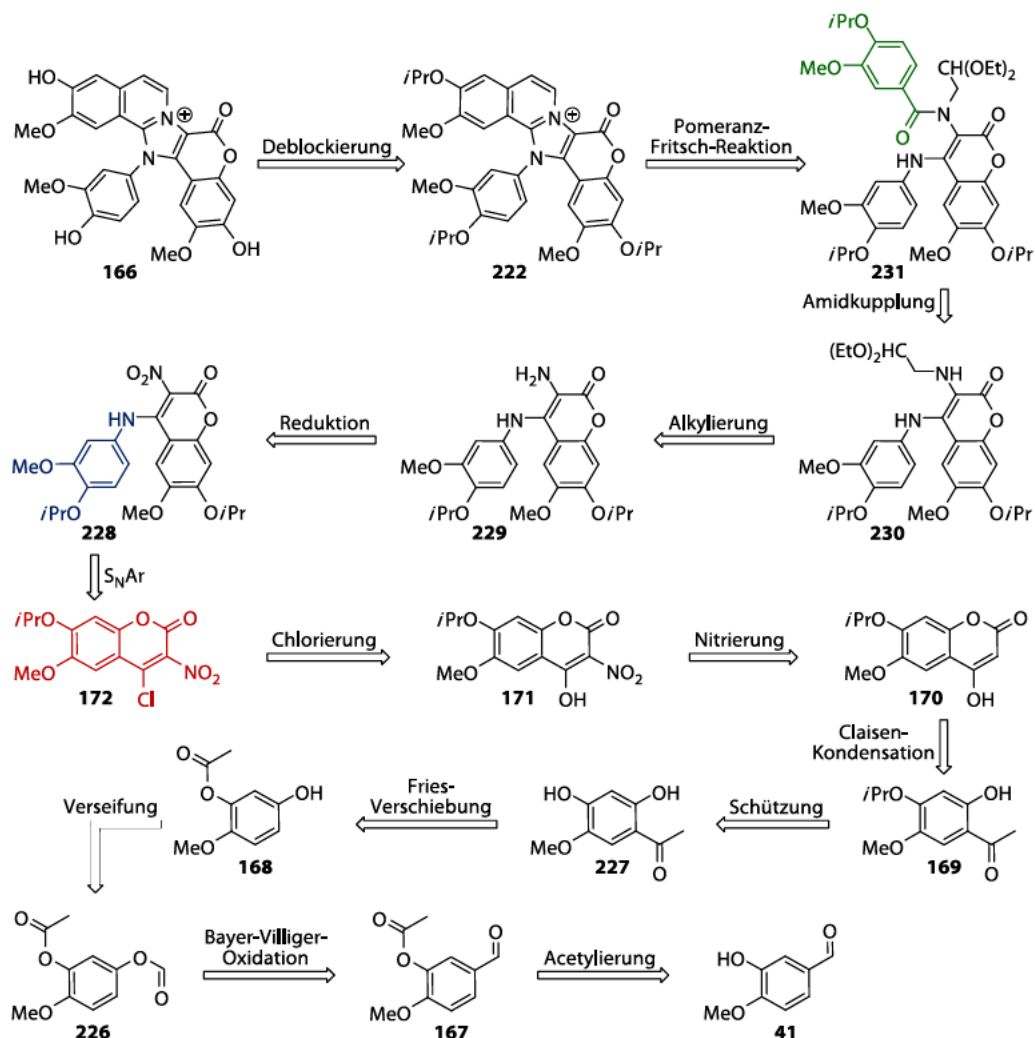
Die zur Synthese von Azalamellarin D (**166**) angewendete Synthesestrategie orientierte sich im Wesentlichen an der für den Azalamellarin D-trimethylether (**186**) verwendeten Strategie (siehe Retrosyntheschema im Abschnitt 4.1). Die freien Hydroxygruppen in der Zielstruktur **166** machten jedoch die Verwendung von Schutzgruppen während der Synthese unbedingt erforderlich. Entsprechend geschützte Vorläufer sind in der Regel nicht kommerziell erhältlich beziehungsweise nicht preiswert und wurden daher zum Zweck dieser Synthese selbst hergestellt. Die retrosynthetische Analyse (siehe Schema 58) teilte die Struktur **222** in drei jeweils entsprechend geschützte Bausteine auf; ein



Schema 58: Retrosynthetische Analyse des geschützten Azalamellarin D **222**.

Chlornitrocumarin **172** (Baustein A), ein Anilinderivat **223** (Baustein B) und ein Säurechlorid **224** (Baustein C). Für die Blockierung der Hydroxygruppen fiel die Wahl erneut auf die Isopropylschutzgruppe, da diese sich bei den vorangegangenen Lamellarinsynthesen bewährte. Der Baustein B **223** und der Baustein C **224** ließen sich theoretisch in wenigen Stufen ausgehend von den kommerziell erhältlichen Naturstoffen Veratrol (**225**) und Vanillin (**40**) herstellen. Vergleichsweise mehr Aufwand sollte mit der Synthese des Chlornitrocumarins **172** aus Isovanillin (**41**) verbunden sein. Die gesamte

Retrosynthese von Azalamellarin D (**166**), ausgehend vom Isovanillin (**41**) ist in Schema 59 zu sehen. Beginnend mit der Acetylierung der Hydroxygruppe des Aldehyds **41** wären sieben weitere Stufen für den Aufbau des Schlüsselintermediates **172** notwendig, womit



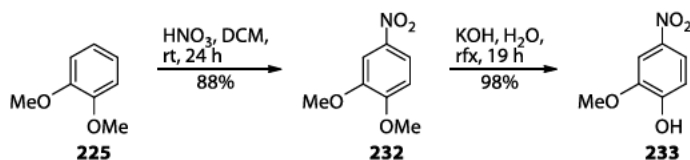
Schema 59: Retrosyntheschema von Azalamellarin D (**166**) ausgehend von Isovanillin (**41**).

dieses die längste zusammenhängende Sequenz an linearen Syntheseschritten bildete und später als Grundlage zur Berechnung der Ausbeute dienen würde. Eine kritische Operation bei der Synthese des Cumarins **170** könnte die Verseifung des Formiats **226** sein. Es galt, sich die geringere Stabilität des Ameisensäureesters zu Nutze zu machen und eine Base von geeigneter Stärke zu ermitteln, welche das Formiat vollständig spaltet, während sie den *meta*-ständigen Essigsäureester unversehrt hinterlässe. Weiterhin dürfte bei der geplanten Veretherung des Diols **227** nur die zum Keton *para*-ständige Hydroxygruppe durch die Schutzgruppe maskiert werden, die freie Hydroxygruppe in *ortho*-Position ist für die nachfolgende Claisen-Kondensation<sup>[283]</sup> dringend erforderlich. Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese des Bausteins A **172** sollte dieser in einer nucleophilen aromatischen Substitution mit Baustein B **223** (im Schema in blau unterlegt) zu Intermediat **228** umgesetzt werden. Durch Reduktion (Struktur **229**) und Alkylierung könnte dann das

Diamin **230** erhalten werden, welches mit Baustein C **224** (im Schema in grün unterlegt) zum Amid **231** kondensiert. Durch eine Pomeranz-Fritsch-Reaktion<sup>[284-285]</sup> könnte nachfolgend der Ringschluss zum B-Ring bewerkstelligt werden. Final sollte das Azalamellarin **222** durch den Einsatz einer Lewis-Säure deblockiert werden. Die vorgestellte Synthese ist aufgrund der benötigten Schutzgruppenoperationen um drei lineare Stufen länger als die Synthese des Trimethylether-Derivats **183** (vergleiche Schema 39). Bei dem Versuch der Übertragung der für Lamellarin G-trimethylether (**38**) entwickelten Methodik auf die Synthese von Lamellarin D (**4**) (siehe Kapitel 3.3), konnten erhebliche Unterschiede im Reaktionsverhalten zwischen den Intermediaten der beiden Lamellarine festgestellt werden. Der Austausch einer einzigen Methoxygruppe gegen eine Isopropylether hatte einen erstaunlich großen Einfluss auf das chemische Verhalten der Zwischenstufen. Ob ähnliches für die Übertragung der Methodik von Azalamellarin D-trimethylether (**183**) auf Azalamellarin D (**166**) gilt, sollte sich im Verlauf der Synthese zeigen.

#### 4.3.2 Synthese von Baustein B und C

In Vorbereitung auf die Kernsequenz der Synthese wurde zunächst mit der Herstellung des Ammoniumchlorids **223** und des Säurechlorids **224** begonnen. Um die Aminogruppe in das Vertarolgerüst zu etablieren, war es nötig, dieses zu nitrieren. Gemäß eines Patentes von Mulcair et al.<sup>[300]</sup> wurde Veratrol (**225**) in Dichlormethan gelöst und mit Salpetersäure versetzt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt und lieferte das Nitroveratrol **232** in einer Ausbeute von 88% (siehe Schema 60).

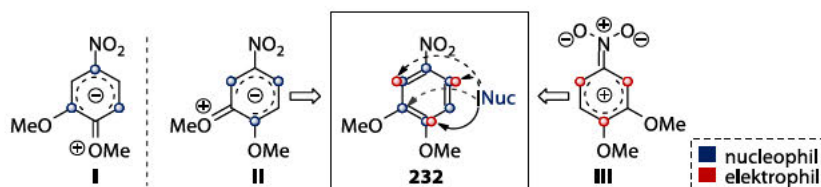


Schema 60: Synthese von Phenol **233** ausgehend von Veratrol (**225**).

Die darauffolgende Demethylierung erfolgte nach Nelson et al.<sup>[301]</sup> in wässriger Kaliumhydroxidlösung unter Rückfluss. Durch den Einsatz dieser harschen Reaktionsbedingungen konnte das 4-Hydroxy-Derivat **233** nach 19 Stunden mit einer Ausbeute von 98% erhalten werden (vergleiche Schema 60). Diese hohe Ausbeute verdiente genauere Betrachtung, da im 4-Nitroveratrol (**232**) zwei Methoxygruppen vorhanden waren und die Umsetzung mit Kalilauge in der selektiven Spaltung des Methoxyethers in *para*-Position resultierte. Diese Beobachtung wurde erstmal 1915 von den Herren Cardwell und Robinson<sup>[302]</sup> dokumentiert. Bei der durchgeführten Reaktion handelte es sich um eine nucleophile aromatische Substitution, die Regioselektivität hing somit unmittelbar von den elektronenziehenden beziehungsweise elektronenschiebenden Effekten der Substituenten ab. Die Ethergruppen erhöhten die Elektronendichte an jeweils drei Positionen im Ring. Da die beiden Methoxygruppen in *ortho*-Position zueinander standen hatte dies die gleichmäßige Erhöhung der Elektronendichte an allen Ringatomen zur Folge (siehe Schema 61). Die Nitrogruppe am C4-Atom verringerte die

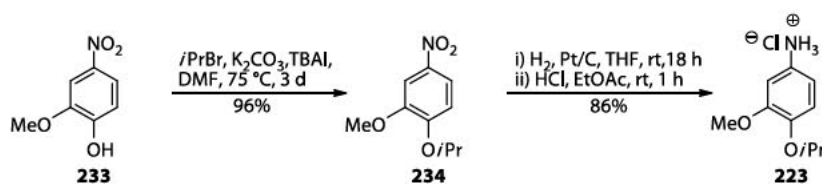


Elektronendichte in 1,3,5-Position und wirkte somit dem Effekt der Methoxygruppe in 1-Position direkt entgegen. Die ausgeprägte Regioselektivität des nucleophilen Angriffs zeigte die Dominanz des elektronenziehenden Effekts der Nitrogruppe, der nicht nur in der Lage war den elektronenschiebenden Effekt der Methoxygruppe auszugleichen sondern die Elektronendichte darüber hinaus soweit verringerte, dass an dieser Position ein nucleophiler Angriff in fast quantitativer Ausbeute erfolgen konnte.



Schema 61: Vorherrschende mesomere Effekte im 4-Nitroveratrol (**232**). Nucleophile Reaktionszentren sind blau unterlegt, elektrophile Reaktionszentren sind rot unterlegt.

Die Veretherung der neu entstandenen Hydroxygruppe wurde abermals nach der bewährten Methode von George et al.<sup>[240]</sup> realisiert. Das Phenol **233** wurde in Dimethylformamid gelöst mit Kaliumcarbonat, Isopropylbromid, TBAI versetzt und auf 75 °C erhitzt. Nach drei Tagen wurde die Reaktion beendet. Nach einem einfachen Waschvorgang mit destilliertem Wasser und der Entfernung des Lösungsmittels blieb nur das Produkt **234** mit einer Ausbeute von 96% zurück. Zuletzt wurde die Nitrogruppe unter Einwirkung von Wasserstoff und Platin auf Kohlenstoff zur Aminogruppe reduziert. Entsprechend des Protokolls von Moody et al.<sup>[303]</sup> wurde die Nitroverbindung **234** in trockenem Tetrahydrofuran gelöst und zusammen mit Platin auf Kohlenstoff 28 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Durch Zugabe von Salzsäure und darauffolgendem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Amin in das komplementäre Hydrochlorid **223** überführt. (siehe Schema 62).

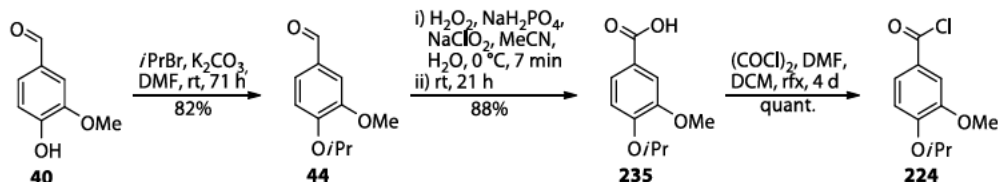


Schema 62: Synthese des Ammoniumchlorids **223** ausgehend von Phenol **233**.

Die Synthese von Baustein C **224** begann mit der Maskierung der Hydroxygruppe des Vanillins (**40**) als Isopropylether (siehe Schema 63). Für diese Reaktion wurde dasselbe Verfahren angewendet wie bei der Synthese des Enons **151** im Zuge der Versuche zur Herstellung von Lamellarin D (**4**) (siehe Kapitel 3.3.2). Der Aldehyd **40** wurde nach einer Vorschrift von Beauchemin et al.<sup>[274]</sup> in Dimethylformamid gelöst und mit Kaliumcarbonat versetzt. Nach der Zugabe von Isopropylbromid wurde die Suspension 71 Stunden bei



Raumtemperatur gerührt, der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Das geschützte Vanillin **44** wurde in einer Acetonitril/Wasser-Mischung gelöst, welcher Wasserstoffperoxid und Natriumdihydrogenphosphat zugesetzt wurden. Eine wässrige Natriumchloritlösung wurde bei 0 °C hinzugegeben, im Anschluss



Schema 63: Synthese des Bausteins C **224** in drei Stufen ausgehend von Vanillin (**40**).

wurde 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Diese Oxidation nach einer abgeänderten Vorschrift von Nan et al.<sup>[304]</sup> lieferte die Säure **235** als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 88%. Die Reaktionssequenz zur Synthese wurde mit Überführung der Säure **235** in das entsprechende Säurechlorid **224** beendet. Dazu wurde die Vanillinsäure **235** in Dichlormethan suspendiert, mit einer katalytischen Menge Dimethylformamid und Oxalylchlorid als Chlorierungsmittel vermengt und unter Rückfluss erhitzt. Da das Säurechlorid **224** aufgrund seiner ausgeprägten Hydrolysetendenz nicht zur Detektion mittels ESI-HPLC-MS geeignet war, erfolgte die Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie. Nach vier Tagen war der Umsatz vollständig, nach Entfernung des überschüssigen Oxalylchlorids im Hochvakuum blieb das Produkt **224** in quantitativer Ausbeute zurück und bedurfte keiner weiteren Reinigung. Das Säurechlorid **224** für die spätere Amidkondensation konnte aus Vanillin (**40**) in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 72% erhalten werden (siehe Schema 63). Nach der erfolgreichen Synthese der beiden kleineren Synthesebausteine B **223** und C **224** wurde mit der Herstellung des Baustein A **172** begonnen.

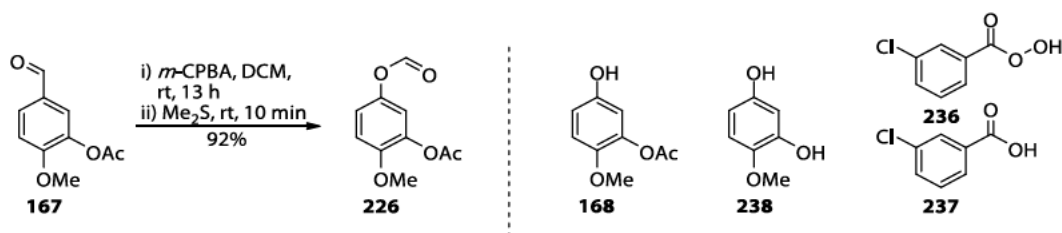
#### 4.3.3 Synthese von Baustein A

Die Synthese des benötigten Chlornitrocumarins **172** begann mit der Acetylierung von Isovanillin (**41**) nach einer Vorschrift von Takaya et al.<sup>[305]</sup>. Unter Einwirkung von Triethylamin als Hilfsbase wurde der Aldehyd **41** in Dichlormethan mit Acetanhydrid umgesetzt. Bereits nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur konnte anhand von Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Die Reaktion wurde beendet und der Ester **167** konnte als beiger Feststoff mit einer Ausbeute von 98% erhalten werden (vergleiche Schema 64).



Schema 64: Acetylierung von Isovanillin (**41**).

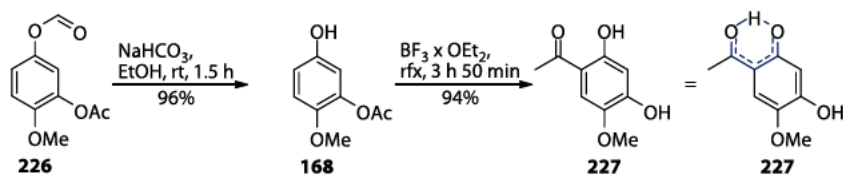
Zur Überführung des Aldehyds **41** in das Formiat **226** wurde die während der Synthese des Lamellarin G-trimethylethers (**38**) etablierte Methode nach Tummatorn et al.<sup>[238]</sup> genutzt. Zu einer Lösung des Edukts **167** in Dichlormethan wurde bei 0 °C mit *meta*-Chlorperoxybenzoesäure gegeben und bei Raumtemperatur gerührt (siehe Schema 65 links). Analog zu den Versuchen mit Veratrumaldehyd (**110**) wurde die Lösung mit Dimethylsulfid versetzt, mit gesättigter wässriger Natriumsulfidlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Bei der Analyse des erhaltenen Feststoffes zeigte sich jedoch, dass diese Prozedur nicht zielführend für die Reinigung des Produktes **226** war. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wies signifikante Spuren von *meta*-Chlorperoxybenzoesäure (**236**) sowie der entsprechenden Benzoesäure **237** auf, welche als Nebenprodukt bei der Reaktion entstand (siehe Schema 65, rechts). Derartige Verunreinigungen waren bei der Synthese des Formiats **130** aus Veratrumaldehyd (**110**) nicht aufgetreten, es schien als würde die Acetylergruppe der Verbindung **226** die Löslichkeit der beiden Säuren in der organischen Phase erhöhen. Zur Optimierung der Ausbeute wurden daher verschiedene Prozeduren zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung getestet. Als ideales Verfahren zur Reinigung der Mischung erwies



Schema 65: Umsetzung des Aldehyds **167** in einer Bayer-Villiger-Oxidation zum Formiat **226** (links). Observierte Komponenten des Reaktionsgemisches vor und während der verschiedenen Reinigungsprozeduren des Reaktionsgemisches (rechts).

sich, das Reaktionsgemisch 10 Minuten mit Dimethylsulfid zu rühren, um die gesamte überschüssige *meta*-Chlorperoxybenzoesäure (**235**) zur Säure **237** zu reduzieren und anschließend mit wässriger Natriumthiosulfatlösung, Natriumacetatlösung, Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung zu waschen, um die Säure **237** aus der organischen Phase zu entfernen. Durch diese Aufarbeitung konnte das gewünschte Formiat **226** nach 13 Stunden Reaktionszeit in einer Ausbeute von 92% erhalten werden. Auch wurde wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung als basische Waschlösung getestet, was zwar zur vollständigen Entfernung der Säure **237** aus der organischen Phase führte, aber wiederum mit der Verseifung des Formiats und des Acetylesters einherging. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum waren anschließend Spuren des Phenols **168** und des Resorcins **238** zu erkennen (siehe Schema 65, rechts). Da die Behandlung des Formiats **226** mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, wie oben beschrieben, zur Verseifung beider Estergruppen führen kann, wurde zur Vermeidung der Spaltung des Essigsäureesters die nachfolgende Verseifung des Ameisensäureesters engmaschig mittels Dünnschichtchromatographie überwacht. Gemäß einer Vorschrift von Botting et al.<sup>[306]</sup> wurde zu einer ethanolischen Lösung des Edukts **226** wässrige

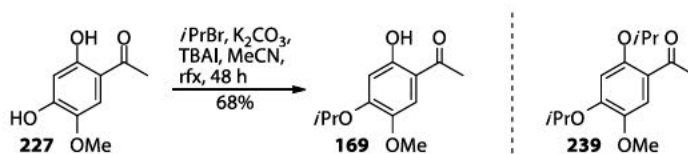
Natriumhydrogencarbonatlösung getropft. Das Phenol **168** konnte nach eineinhalb Stunden Reaktionszeit in einer Ausbeute von 96% erhalten werden und bedurfte keiner weiteren Reinigung (siehe Schema 66).



Schema 66: Verseifung des Formiats **226** zum Phenol **168**, nachfolgende Umlagerung des Acetylesters **227**.

Die Umlagerung des Arylesters **168** zum Arylketon **227** im Sinne einer Fries-Umlagerung<sup>[282]</sup> erfolgte nach einer Vorschrift von Botting et al.<sup>[306]</sup>. Der Ester **168** wurde zusammen mit Bortrifluorid-diethyletherat rund vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Arylketon **227** wurde auf diese Weise in einer Ausbeute von 94% erfolgreich synthetisiert und bedurfte keiner weiteren Reinigung. Nun galt es, die in der Fries-Verschiebung<sup>[282]</sup> deblockierte Hydroxygruppe für den weiteren Verlauf der Synthese zu schützen, während die Hydroxygruppe in 2-Position als solche verbleiben sollte. Von entscheidender Bedeutung für die Selektivität der Veretherung sollten die verschiedenen Reaktivitäten der Hydroxygruppen gegenüber des elektrophilen Agens sein. Die Hydroxygruppe in *ortho*-Position zur Acylgruppe müsste eine deutlich geringer ausgeprägte Nucleophilie aufweisen. Grundlage für diese Überlegung war die Wasserstoffbrückenbindung zwischen den beiden Substituenten. Die tautomeren Bindungsverhältnisse führen zu einer cyclischen Delokalisierung und so zu einer Verringerung der Elektronen an der Hydroxygruppe (siehe Schema 66 rechts). Basierend auf diesen Überlegungen wurde das Acetophenon **227** nach einer modifizierten Vorschrift von George et al.<sup>[240]</sup> in Dimethylformamid gelöst, mit festem Kaliumcarbonat und Isopropylbromid versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie und ESI-MS-HPLC-Messungen verfolgt. Die Reaktion wurde nach 17 Stunden beendet. Um nicht umgesetztes Resorcin **227** zurück zu gewinnen, wurde nach beendeter Reaktion die organische Phase mit wässriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Das Resorcin **227** ging dadurch komplett in die wässrige Phase über, während das Hydroxyacetophenon **169** in der organischen Phase verblieb. Die erhaltene wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von ungefähr 1 eingestellt, anschließend wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, nach Entfernung des Lösungsmittels blieb das Resorcin **227** zurück. Auf diese Weise konnte der Isopropylether **169** in einer Ausbeute von 55% erhalten werden. Da der Umsatz der Reaktion nicht vollständig war, wurde bei der erneuten Durchführung die Reaktionszeit auf 43 Stunden verlängert. Auch hierdurch konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden, weswegen Tetrabutylammoniumiodid als Phasentransferkatalysator hinzugegeben wurde. Nach fünf Stunden ließ sich keinerlei Edukt **227** mehr im Reaktionsgemisch nachweisen und die Reaktion wurde beendet (siehe Schema 67). Zwar konnte mit dieser Reaktionsführung eine Ausbeute um 13% gesteigert werden, allerdings

kam es auch zur gehäuften Bildung des Diisopropylethers **239** (siehe Schema 67, rechts). Da der Diisopropylether **239** nicht durch einen einfachen Waschvorgang vom Produkt **169**



Schema 67: Schützung der Hydroxygruppe des Acetophenons **227** mit Isopropylbromid.

abgetrennt werden konnte, wurde die säulenchromatographische Reinigung des Gemisches erforderlich. Während der säulenchromatographischen Reinigung zeigten die verschiedenen Komponenten eine massive Neigung zur Selbstaggregation, was die Trennung erheblich komplizierte. Der Einfluss des Phasentransferkatalysators auf den Reaktionsverlauf wurde anschließend in einem vergleichenden Experiment untersucht. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie überwacht. Für jede im Reaktionsgemisch enthaltene Komponente, das Resorcin **227**, den Isopropylether **169** und Diisopropylether **239** wurde ein repräsentatives Signal im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ausgewählt, bei welchem ein Integral von  $I = 1.00$  zu erwarten wäre. Die Summe der Integrale wurde auf einen Wert von  $\Sigma(I_{1-3}) = 1.00$  normiert, so dass die erhaltenen Integrale einen unmittelbaren Rückschluss auf den Anteil der jeweiligen Komponente an der Gesamtzusammensetzung zuließen. Diese Anteile wurden dann gegen den Zeitpunkt der jeweiligen Probenentnahme aufgetragen, um einen Eindruck vom quantitativen Reaktionsverlauf zu erhalten (siehe Abbildung 38). Der Kurvenverlauf zeigt, dass unter Zugabe des Phasentransferkatalysators bereits nach einer Stunde Reaktionszeit die annähernd maximale Menge des gewünschten Produktes **169** erreicht war. Im weiteren Verlauf der Reaktion war eine stetige Abnahme der Menge an Isopropylether **169** zu beobachten bei gleichzeitiger Vermehrung des Diisopropylethers **239**. Diese Korrelation

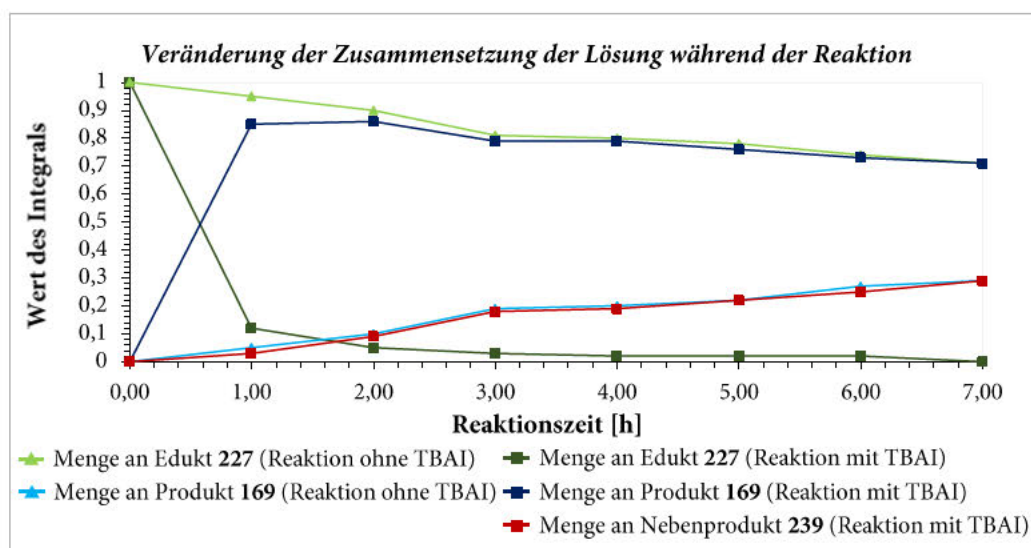
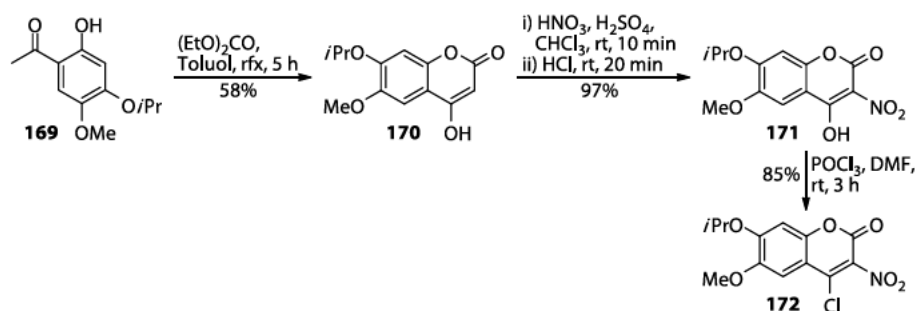


Abbildung 38: Veränderung der Mengen an Resorcin **227** (Edukt, hellgrün und dunkelgrün), Isopropylether **169** (Produkt, blau und dunkelblau), Diisopropylether **239** (Nebenprodukt, rot), im Verlauf der Reaktion mit Phasentransferkatalysator (quadratische Datenpunkte) und ohne Phasentransferkatalysator (dreieckige Datenpunkte).

lässt vermuten, dass das Nebenprodukt **239** durch erneute Veretherung aus dem Produkt **169** entsteht. Wurde das Experiment ohne TBAI durchgeführt, so stellte sich die maximale Menge an gewünschtem Produkt erst nach sieben Stunden ein. Der Anteil des Produktes am Reaktionsgemisch betrug allerdings nur 29%, dies entspricht einem Drittel des unter Zugabe von TBAI erreichten Anteils. Gemäß des erhaltenen quantitativen Reaktionsverlaufes wäre es ideal, die Reaktion unter Zugabe von TBAI nach einer Stunde zu beenden, dies würde theoretisch die maximale Menge an Isopropylether **169** bei möglichst geringer Verunreinigung durch den Diisopropylether **239** liefern.

Das 2-Hydroxyacetophenon **169** wurde im Anschluss einer Claisen-Kondensation<sup>[283]</sup> nach einer Vorschrift von Bryce et al.<sup>[307]</sup> unterzogen. Eine Lösung des Edukts **169** in Toluol wurde zu einer Suspension von Natriumhydrid in Diethylcarbonat gegeben und unter Rückfluss erhitzt (siehe Schema 68). Der Verlauf der Reaktion wurde mit Dünnschichtchromatographie überwacht, nach fünf Stunden wurde die Reaktion beendet, nach der säulenchromatographischen Reinigung wurde das Cumarin **170** mit einer Ausbeute von 58% erhalten. Die Nitrierung des Cumarins **170** im Sinne einer elektrophilen aromatischen Substitution erfolgte nach einer Vorschrift von Yang et al.<sup>[147]</sup>. Die Ausgangsverbindung **170** wurde in Chloroform gelöst, vorsichtig mit Nitriersäure versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung konnte das nitrierte Produkt **171** mit einer Ausbeute von 97% isoliert werden (siehe Schema 68). Zu einer Mischung aus Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid wurde unter Rühren eine Lösung des Nitrocumarins **171** in Dimethylformamid hinzugegeben. Die Reaktion wurde nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur beendet und das Gemisch problemlos säulenchromatographisch gereinigt. Das gewünschte Produkt **172** ging aus der Chlorierung gemäß des Protokolls von Yang et al.<sup>[147]</sup> mit einer Ausbeute von 85% hervor (siehe Schema 68). Der Chlornitrocumarin-Baustein **172** konnte in acht Stufen ausgehend

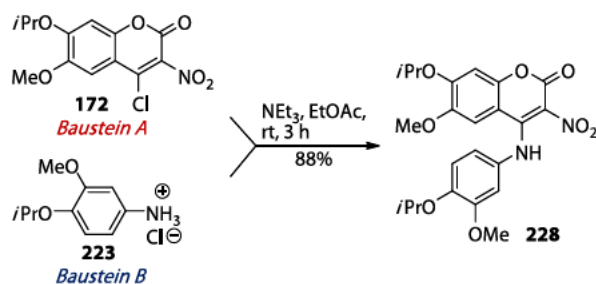


Schema 68: Synthese des Chlornitrocumarins **172** in drei Stufen ausgehend vom 2-Hydroxyacetophenon **169**.

von Isovanillin (**41**) mit einer Gesamtausbeute von 26% erhalten werden. Im darauffolgenden Abschnitt der Synthese galt es, die einzelnen bis dahin hergestellte Bausteine miteinander zu verknüpfen. Der Bindungsaufbau zwischen dem Chlornitrocumarin **172** mit dem Amin **223** erfolgte in einer nucleophilen aromatischen Substitution (siehe Schema 70), im Zuge dessen wurde das Chloratom in 4-Position des Cumarins **172** durch einen Anilinrest **223** ersetzt. Entsprechend einer Methode von

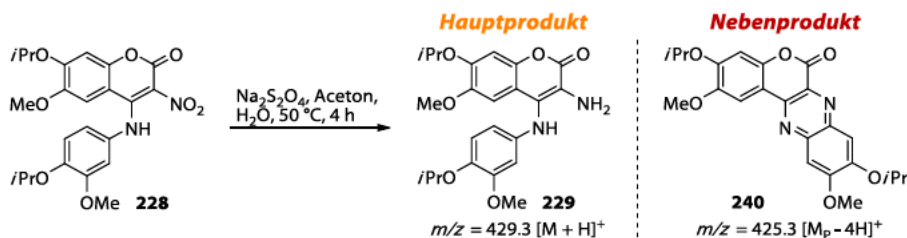


Vukicevic et al.<sup>[308]</sup> wurde das Cumarin **172** und das Hydrochlorid **223** (Baustein B) in Ethylacetat gelöst. Der Lösung wurde Triethylamin als Hilfsbase zum Abfangen des entstehenden Chlorwasserstoffes zugegeben und die Mischung zum Sieden erhitzt. Bei diesen Bedingungen konnten nach drei Stunden nur noch Spuren des Edukts **172** mittels ESI-HPLC-MS nachgewiesen werden. Durch säulenchromatographische Trennung der Rohmischung konnte das Substitutionsprodukt **228** mit einer Ausbeute von 88% isoliert werden.



Schema 69: Nucleophile aromatische Substitution zwischen dem Chlornitrocumarin **172** und dem Ammoniumchlorid **223**.

In Vorbereitung auf die geplante Amidkondensation mit dem Säurechlorid **224** (Baustein C), musste die Nitrogruppe an der Cumarinstruktur **228** zunächst zu einer Aminogruppe reduziert werden. In Anlehnung an die Durchführung einer solchen Reduktion von Hamel et al.<sup>[309]</sup> wurde die Nitroverbindung **228** zusammen mit Natriumdithionit als Reduktionsmittel in einer Aceton/Wasser-Mischung suspendiert und bei einer Temperatur von 50 °C gerührt (siehe Schema 70). Nach vier Stunden Reaktionszeit zeigte das Massenspektrum der Reaktionsmischung zwei Spezies, eine entsprach der Masse des gewünschten Produktes **229** mit  $m/z = 429.3$   $[M + H]^+$ , die andere entsprach der Masse des Produktes **229** abzüglich der Masse von vier Protonen  $m/z = 425.3$   $[M_p - 4H]^+$ . Ähnliches wurde bereits bei Reaktionen des Amins **191** zur Synthese des Azalamellarin D-trimethylethers (**183**) beobachtet (siehe Abschnitt 4.2.3). Eine Analyse der Zusammensetzung des Gemisches ergab, dass es sich bei der unbekanntenen Spezies **240** um das Resultat einer Selbstreaktion handelte, diese Art der Reaktion wäre aufgrund der hinreichenden Ähnlichkeit der Strukturen auch beim Amin **229** denkbar (siehe Schema 70).



Schema 70: Reduktion des Nitrats **228** zum Produkte **229** und möglichem Nebenprodukt **240**.



Von der erhaltenen Rohmischung wurde ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gemessen, in diesem waren zwei definierte Verbindungen zu erkennen (siehe Abbildung 39).

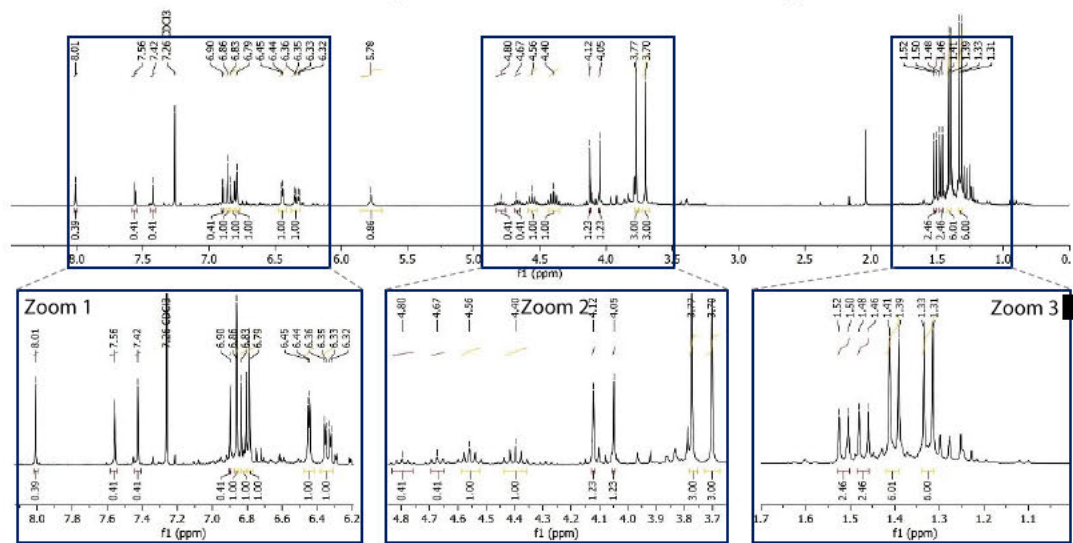


Abbildung 39:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) der Rohmischung der Reduktion der Nitroverbindung **228**. Integrale, die zum gewünschten Produkt **229** gehören sind orange unterlegt, Integrale, die zum unbekanntem Nebenprodukt **240** gehören sind in Rot unterlegt.

Entsprechend der Größe der Integrale wurden jeweils alle Signale, die in einem ganzzahligen Verhältnis zueinander standen, einer Spezies zu geordnet.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigte alle für das Amin **229** zu erwartenden Signale:

- zwei Singulets, die Protonen des A-Rings ( $\delta_{\text{A}}$  [ppm] = 6.86 (s, 1H), 6.79 (s, 1H)).
- charakteristische Multipletts eines 1,3,4-trisubstituierten Aromaten ( $\delta_{\text{A}}$  [ppm] = 6.82 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $^4J = 2.4$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H)).
- ein stark verbreitertes Singulett ( $\delta_{\text{A}}$  [ppm] = 5.78 (1H, NH)).
- zwei Singulets im Hochfeld bei denen es sich um die Methoxygruppen handeln könnte ( $\delta_{\text{A}}$  [ppm] = 3.77 (s, 3H) und ( $\delta_{\text{A}}$  [ppm] = 3.70 (s, 3H)).
- die für die Protonen einer Isopropylgruppe zu erwartenden Multipletts ( $\delta_{\text{A}}$  [ppm] = 4.56 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 4.40 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 1.40 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 6H), 1.32 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 6H)).

Die übrigen Signale standen in einem ganzzahligen Verhältnis zueinander, wobei das kleinste bestimmte Integral  $I = 0.39$  war, für die folgende Betrachtung der Signale wurden daher alle rot unterlegten Integrale durch den Faktor 0.39 geteilt.

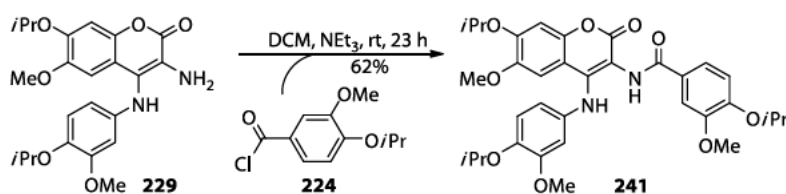
Dieser Logik zu Folge, ließen sich dem unbekanntem Nebenprodukt **240** die folgenden Signale zuordnen:

- vier aromatische Protonen auf ( $\delta_{\text{NP}}$  [ppm] = 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H)).

- zwei Singulett bei denen es sich um Signale zweier Methoxygruppen handeln könnte ( $\delta_{\text{NP}}$  [ppm] = 4.12 (s, 3H), 4.05 (s 3H)).
- zwei Gruppen von Signalen bei denen es sich um die Protonen zweier Isopropylgruppen handeln könnte ( $\delta_{\text{NP}}$  [ppm] = 4.80 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 4.67 (sept,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H)) ( $\delta_{\text{NP}}$  [ppm] = 1.51 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 6H), 1.47 (d,  $^3J = 6.0$  Hz, 6H)).

Das in Abbildung 39 gezeigte  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stand somit im Einklang mit der Theorie, dass es sich bei der zweiten unbekanntten Komponente um das Kondensationsprodukt **240** handelte. Setzt man jeweils die beiden kleinsten Integrale der beiden Verbindungen zueinander ins Verhältnis, so ergibt sich daraus ein Verhältnis des Diamins **229** zum Nebenprodukt **240** von 70:30. Interessanterweise kam es während der Reduktion des anderen Amins **191** (vergleiche Abschnitt 4.2.2) nicht zur Bildung an erwähnenswerten Mengen des Nebenproduktes **207**, dieses trat erst bei späteren Synthesestufen auf.

Da das aus der Reduktion erhaltene Amin **229** wie sein Tetramethoxy-Derivat **191** eine ausgeprägte Tendenz zur Selbstreaktion und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber verschiedener Säulenmaterialien zeigte, wurde es ohne Reinigung in der Folgereaktion weiter umgesetzt. Da sich zu diesem Zeitpunkt die Alkylierung des Tetramethoxy-Amins **191** bereits als problematisch erwies (vergleiche Abschnitt 4.2.3), wurde die Synthese in Richtung des Amids **241** weiter fortgeführt. Gemäß des von Linton et al.<sup>[299]</sup> verfassten Protokolls wurde das Säurechlorid **224** in trockenem Dichlormethan gelöst. Eine Lösung des Reaktionsgemisches der Reduktion in Dichlormethan und Triethylamin als Hilfsbase wurden hinzugegeben (siehe Schema 71). Nach 23 Stunden Rühren bei

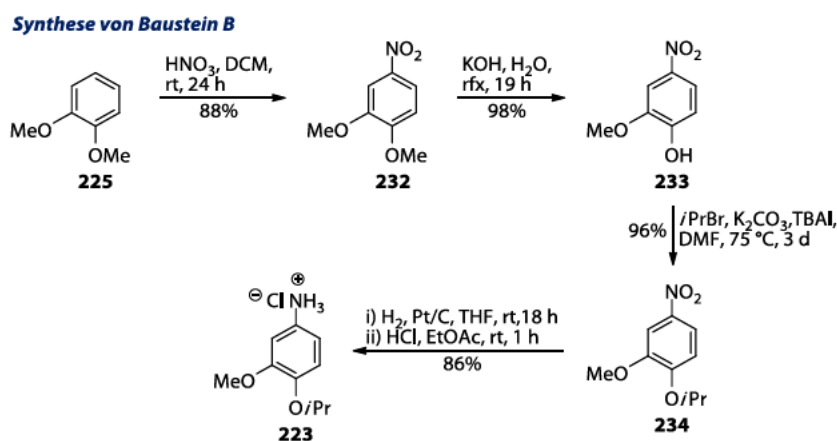


Schema 71: Amidkondensation des Amins **229** mit dem Säurechlorid **224**.

Raumtemperatur wurde die Reaktion beendet und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Amid **241** mit einer Ausbeute von 62% erhalten werden. An diesem Punkt wurde das praktische Arbeiten dieser Dissertation und somit auch die Synthesen zu diesem Projekt beendet.

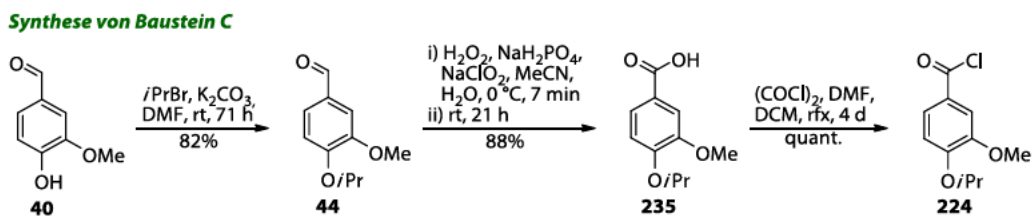
#### 4.3.4 Zusammenfassung der Versuche zur Azalamellarin D-Synthese

Die Strategie zur Synthese von Azalamellarin D (**166**) basierte auf der Unterteilung der Struktur in drei wesentliche Bausteine, welche zunächst individuell synthetisiert und später zum Lamellaringerüst zusammengefügt werden sollten. Ausgangspunkt der drei Synthesen waren stets günstige, kommerziell erhältliche Naturstoffe. So konnte der Baustein B (4-Isopropoxy-3-methoxy-aniliniumchlorid) (**223**) erfolgreich in vier Stufen ausgehend



Schema 72: Synthese von Baustein B **223** ausgehend von Veratrol (**225**).

von Veratrol (**225**) mit einer Gesamtausbeute 71% von gewonnen werden (vergleiche Schema 72). Die Synthese des Bausteins C **224** ausgehend von Vanillin (**40**) gestaltete sich in gleichem Maße als sehr effizienten Synthese. In drei Stufen konnte das angestrebte Säurechlorid **224** mit einer Gesamtausbeute von 72% aufgebaut werden (siehe Schema 73).

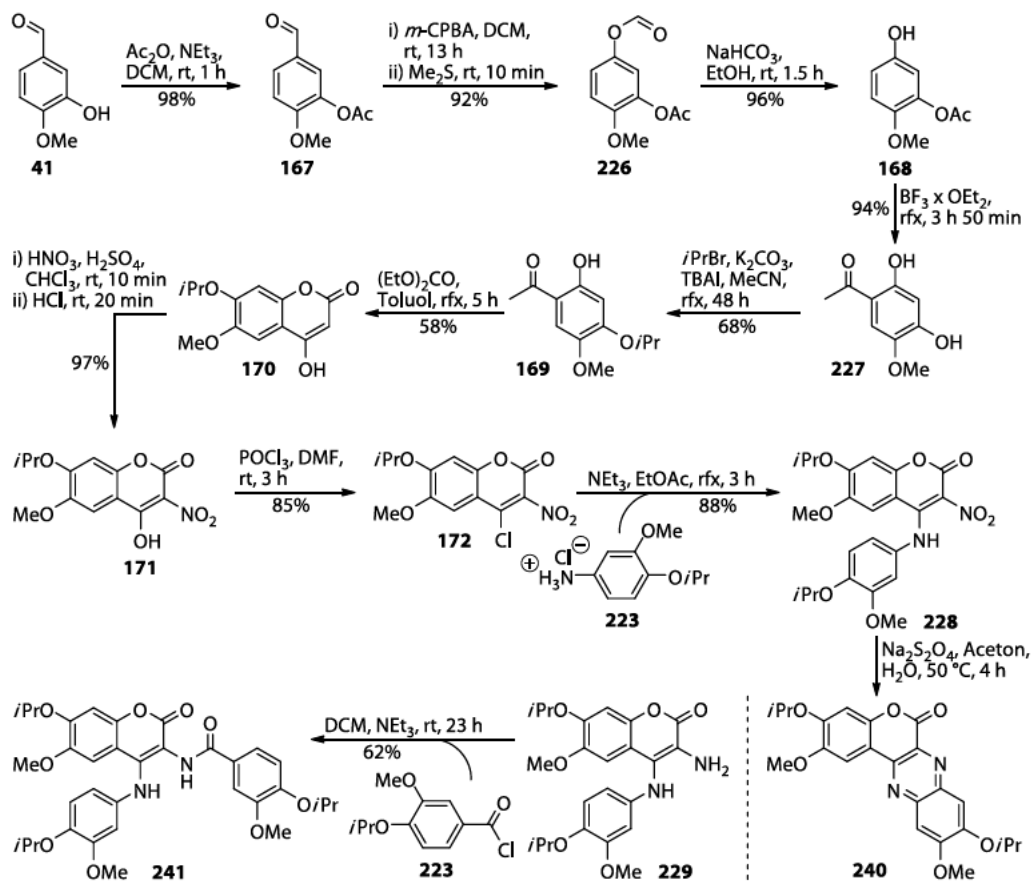


Schema 73: Synthese des Bausteins C **224** in drei Stufen ausgehend von Vanillin (**40**).

Die längste Sequenz in der geplanten Totalsynthese war die Herstellung von Baustein A. Der Aufbau des Chlornitrocumarins **172** erfolgte in acht linearen Stufen beginnend mit der Acetylierung von Isovanillin (**41**) und lieferte das gewünschte Produkt mit einer Gesamtausbeute von 26%. Im Zuge dessen war die Claisen-Kondensation<sup>[283]</sup> des 2-Hydroxyacetophenons **169** mit 58% der Schritt mit der geringsten Ausbeute und bedürfte somit weiterer Optimierung. Die nucleophile Substitution des Chloratoms des Nitrocumarins **172** durch das Aniliniumhydrochlorid **223** bildete den ersten Verbindungspunkt zwischen den drei Synthesen. Das Resultat war die Vereinigung von Baustein A und B mit einer Ausbeute von 88%. Bei der Reduktion der Verbindung **229** kam es zur Bildung eines unerwünschten Nebenproduktes **240**, welches bei der nachfolgenden

Amidkondensation mit Baustein C **224** erneut als Konkurrenzprodukt auftrat. Die Synthese des Amides **241** war dennoch erfolgreich und konnte in 11 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 14% realisiert werden (siehe Schema 74).

**Synthese von Baustein A**



Schema 74: Synthese des Amides **241** in 11 Stufen ausgehend von Isovanillin (**41**).

#### 4.4 Ausblick

In den Kapiteln 4.2 und 4.3 konnte eingehend gezeigt werden, dass die Synthese des Amins **191/229** als Schlüsselintermediates sowohl für das Azalamellarin D (**166**) als auch dessen Trimethylether **183** möglich ist, jedoch litten die Ausbeuten beider Synthesen unter der Bildung von unerwünschten Nebenprodukten. Eine Evaluierung der biologischen und chemischen Eigenschaften der erhaltenen Benzopyranochinooxalinone **207/240** könnte sich lohnen. Beide Verbindungen weisen eine hinreichende strukturellen Ähnlichkeit zu den Shim et al.<sup>[310-311]</sup> synthetisierten Pyrazinopsoralen **242–245** auf (vergleiche Abbildung 40), welche vielerlei interessante photochemische Besonderheiten besitzen.

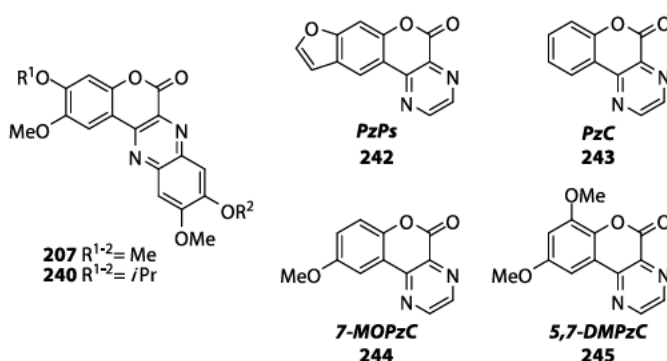
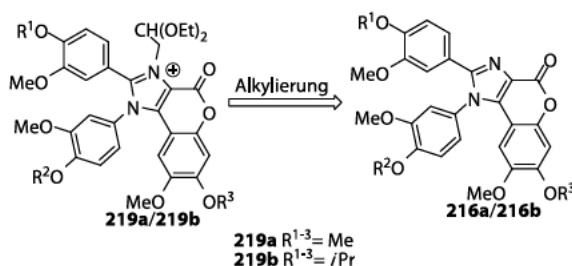


Abbildung 40: Vergleich der Strukturen der erhaltenen Nebenprodukte **207** und **240** und der von Shim et al. synthetisierten monofunktionalisierten Psoralen-Derivate **242–245**.

Der Aufbau des B-Rings konnte nicht realisiert werden, da die zugrunde liegenden Alkylierungen des Stickstoffes der Zwischenstufen **191/213** scheiterte (siehe Kapitel 4.2.3). Zur Umgehung dieser Problematik wäre nun denkbar, den Fokus beider Synthesen auf die Alkylierung des Stickstoffes einer stabilen Imidazolstruktur **216a/216b** zu verlagern (siehe Schema 75). Da eine solche *N*-Alkylierung von Imidazolen oftmals die Basis für die Synthese von ionischen Flüssigkristallen mit Imidazolkern oder von NHC-Liganden bildet, finden sich hierfür in der Literatur eine ganze Reihe von erfolgreichen Beispielen.<sup>[312-316]</sup>



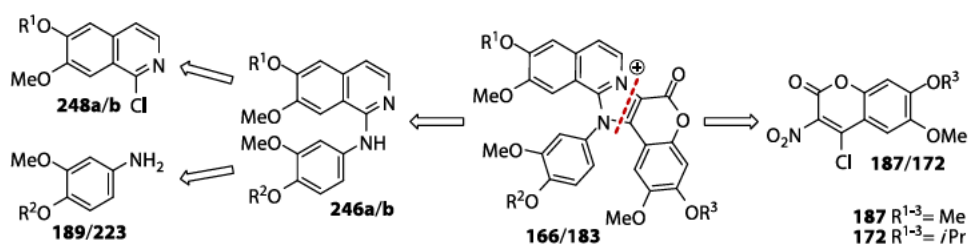
Schema 75: Retrosyntheschema der *N*-Alkylierung der Imidazol **216a/b** Zwischenstufe.

Die Alkylierung der Imidazole **216a/b** wäre die Weiterführung der bisher verwendeten Syntheseroute, die als eines der zentralen Elemente das Amin **191/229** beinhaltet. Sollte die *N*-Alkylierung der Heterocyclen **216a/b** nicht möglich sein, wären die Möglichkeiten, diese



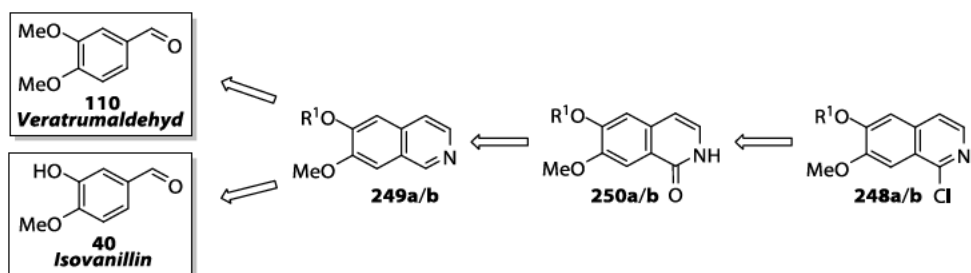
Synthese auf dieser Route zu beenden, ausgeschöpft. An diesem Punkt wäre die Entwicklung eines neuen Synthesekonzepts nötig. Im nächsten Abschnitt sollen kurz drei mögliche Alternativen zur aktuellen Synthesestrategie beschrieben werden, wobei sich die ersten beiden dicht am ursprünglichen retrosynthetischen Konzept orientieren.

In Anlehnung an eine Lamellarinsynthese von Yang et al. aus dem Jahr 2016<sup>[147]</sup> lässt die Azalamellarinstruktur **166/183** in zwei Untereinheiten aufteilen, das Chlornitrocumarin **188/172** und *N*-Phenyl-1-aminoisochinolin **246a/b**. Dass die Synthese des Chlornitrocumarins **188/172** mit verschiedenen Substitutionsmustern möglich ist, wurde in dieser Arbeit bereits hinreichend gezeigt. Damit würde sich das Hauptaugenmerk



Schema 77: Retrosyntheschema der potentiellen, zukünftigen Syntheseroute.

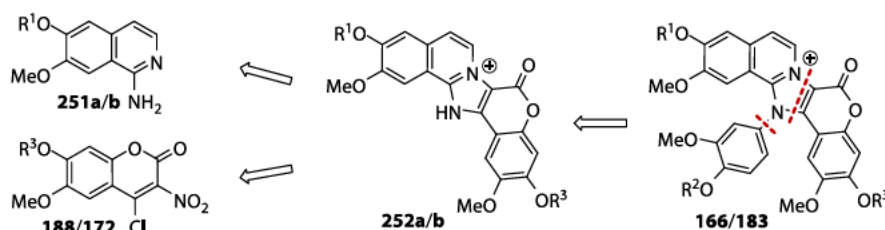
der neuen Syntheseroute auf den Aufbau des Stickstoff-Papaverin-derivates **247a/b** richten, dessen Struktur sich entsprechend der Literatur<sup>[317]</sup> aus dem Chlor-Isochinolin **248a/b** und dem Anilin **189/223** aufbauen lässt. Für die Chlorierung bietet es sich an, das Isochinolin **249a/b** zunächst zum entsprechenden Isochinolin-1-on **250a/b** zu oxidieren<sup>[318]</sup> und anschließend durch die Verwendung von Phosphorylchlorid das Chloratom in 1-Position einzubringen<sup>[319]</sup> (siehe Schema 76). Das zugrunde liegende Isochinolin **249a/b** könnte nach einer abgewandelten Methode der in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Synthese hergestellt werden, erneut wären Isovanillin (**40**) und Veratrumaldehyd (**110**) die Ausgangssubstanzen für beide Syntheserouten. Sollte sich die Bindungsknüpfung zwischen des Stickstoff-Papaverin-Derivates **246a/b** und dem Chlornitrocumarin **248a/b** als sterisch zu anspruchsvoll erweisen, bestünde auch die Möglichkeit, das Papaverin **246a/b** in der Reaktion durch das deutlich kleinere 1-Aminoisochinolin **251a/b** zu ersetzen und den F-Ring nachfolgend durch *N*-Alkylierung des Imidazoylisochinolins **252a/b** einzubringen<sup>[320]</sup>. Das 1-Aminoisochinolin **251a/b** könnte durch eine klassische Tschitschibabin-Reaktion<sup>[321]</sup> mit Natriumamid oder durch



Schema 76: Retrosyntheschema zur Synthese des 1-Chlordihydroisochinolins **248a/b**.

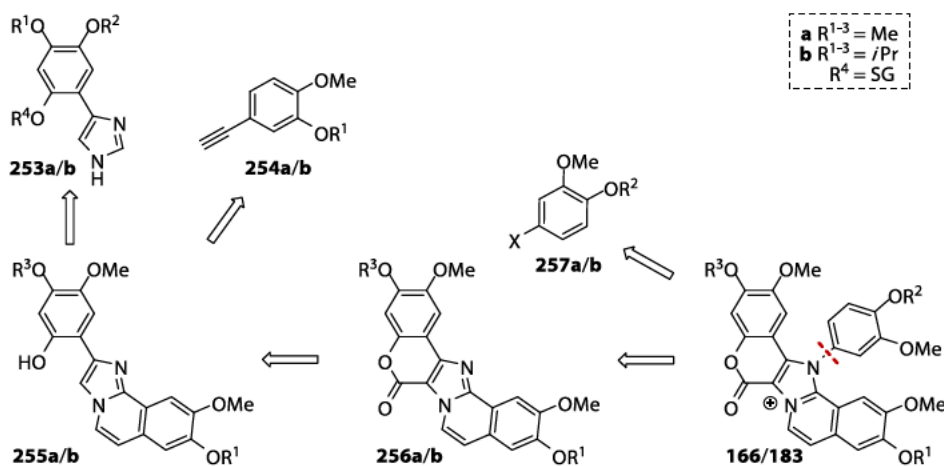


kupferkatalysierte C-H-Aminierung nach Uchiyama et al.<sup>[318]</sup> hergestellt werden (vergleiche Schema 79).



Schema 79: Retrosyntheseschema der Azalamellarinsynthese ausgehend vom 1-Aminoisochinolin **251a/b**.

Auch simple Imidazolderivate **253a/b** könnten attraktive Ausgangspunkte für die Synthese von Azalamellarinen **166/183** darstellen. Die Hydroaminierung eines entsprechenden Acetylens **254a/b** mit dem Stickstoffheterocyclus **253a/b**, gefolgt von einer palladiumkatalysierten C-H-Aktivierung, könnte so in Form einer Eintopfreaktion nach dem Protokoll von Zhu et al.<sup>[320]</sup>, das gewünscht Imidazoloisochinolin-Grundgerüst **255a/b** liefern (vergleiche Schema 78). Nach der Deblockierung der Hydroxygruppe des E-Rings, könnte die Lactonisierung durch direkte C-H-Aktivierung unter Einsatz von Kohlenstoffdioxid realisiert werden (Struktur **256a/b**).<sup>[322]</sup> Die nachfolgende N-Arylierung mit **257a/b** würde Verbindung **166/183** liefern, der finale Schritt wäre im Fall des Azalamellarin Ds (**166**) die lewis saure Abspaltung der Isopropylgruppen.



Schema 78: Retrosyntheseschema der Syntheseroute ausgehend von Imidazol **253a/b**.

Die in den Retrosyntheseschemata vorgestellten Strategien zur Vervollständigung der Totalsynthesen zeigen lediglich einen Bruchteil der spannenden Möglichkeiten zum Aufbau dieser interessanten Heterocyclen, zu deren zukünftiger weitreichender Erforschung und Charakterisierung diese Arbeit eine solide Grundlage bieten soll.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Messgeräte

#### 5.1.1 Lösungsmittel und Chemikalien

Zur Trocknung der verwendeten Lösungsmittel wurden die im Folgenden geschilderten Methoden verwendet. Diethylether und Tetrahydrofuran wurden unter Argonatmosphäre mit elementarem Natrium und Benzophenon als Indikator versetzt. Die Suspension wurde so lange zum Rückfluss erhitzt bis sich eine deutliche Blaufärbung einstellte. Dichlormethan wurde zusammen mit Calciumhydrid unter Argonatmosphäre mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Ethanol wurde zusammen mit Natrium unter Argonatmosphäre mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend wurde Phthalsäurediethylester hinzugefügt und erneut einige Stunden erhitzt. Methanol wurde zusammen mit Magnesium unter Argonatmosphäre mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Alle Lösungsmittel wurden über eine Vigreux-Kolonnen destilliert und unter Argonatmosphäre in ein entsprechendes ausgeheiztes, mit aktiviertem Molekularsieb 3 Å bestücktes Schlenkgefäß abgefüllt. Zur Aktivierung wurde das verwendete Molekularsieb in einem Schlenkgefäß im Feinvakuum mit einem Quarz-Infrarotstrahler mehrere Stunden erhitzt. Dimethylformamid wurde nicht selbstständig getrocknet, sondern bereits trocken kommerziell erworben (99.8 %, ExtraDry, AcroSeal™, ACROS Organics™). In späteren Synthesen wurden trockenes Dichlormethan, Acetonitril, Tetrahydrofuran und Toluol verwendet, die unter Stickstoffatmosphäre von einer Lösungsmittel-trocknungsanlage (SPS 5 von MBraun®) entnommen wurden. Die Lösungsmittel wurden im Ultraschallbad entgast, wobei ein milder Argonstrom durch die Flüssigkeit geleitet wurde. Die zur *flash*-Chromatographie verwendeten Lösungsmittel Cyclohexan und Ethylacetat wurden mit technischem Reinheitsgrad gekauft und vor der Verwendung über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Für die *reversed-phase*-Chromatographie wurde Acetonitril (>99.9%, HPLC-Reinheitsgrad, Fisher Chemical) und destilliertes Wasser verwendet, das vor Verwendung durch eine Reinstwasseranlage (Omnia Pure UV, Stakpure GmbH) zusätzlich gereinigt wurde. Das für die NMR-Spektren-Messungen verwendete deuterierte Chloroform wurde, um Spuren von Säure im Lösungsmittel abzufangen, über basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe 1 gelagert. Alle weiteren Chemikalien wurden, sofern nicht anders angegeben, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

#### 5.1.2 Reaktionsführung unter Feuchtigkeitsausschluss und Inertgas

Reaktionen, die Luft- und Feuchtigkeitsausschluss bedurften, wurden mittels Standard-Schlenk-Techniken unter einer Argonatmosphäre oder einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Hierfür wurden die Schlenkreaktionsgefäße mittels Norprene® A-60-G Schläuchen mit der Schlenklinie verbunden und unter Vakuum ausgeheizt. Darauf folgend wurde mit Argon belüftet und danach erneut evakuiert, dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt. Das benötigte Feinvakuum für alle Reaktionen unter Standard-Schlenk-Technik wurde mittels einer RZ6 Drehschieberpumpe der Firma *vacuubrand*® erzeugt. Des

Weiteren wurden Reaktionen unter Zuhilfenahme eines Inertgas-Systems von *MBraun*<sup>®</sup>, Glovebox MB200 MOD, durchgeführt. Innerhalb der Inertgas-Box herrschte Stickstoffatmosphäre ( $\text{H}_2\text{O} < 0.1 \text{ ppm}$ ,  $\text{O}_2 < 0.1 \text{ ppm}$ ).

### 5.1.3 Chromatographie

#### 5.1.3.1 Dünnschichtchromatographie

Zur Reaktionskontrolle mittels analytischer Dünnschichtchromatographien wurden DC-Fertigfolien (Kieselgel 60 F<sub>254</sub> auf Aluminium, mit Fluoreszenzindikator, *Merck*<sup>®</sup>) verwendet. Die Auswertung erfolgte unter UV-Licht mit zwei verschiedenen Wellenlängen ( $\lambda = 254 \text{ nm}$  und  $\lambda = 365 \text{ nm}$ ). Bei Bedarf wurden Nachweisreagenzien zum Anfärben der DC-Fertigfolien verwendet:

- *Ninhydrin-Reagenz*:  
0.3 g Ninhydrin, 2 mL Essigsäure (100%) und 100 mL Ethanol.
- *2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz*:  
1.0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 25 mL Ethanol, 8 mL Wasser und 5 mL Schwefelsäure (>95%).
- *Kaliumpermanganat-Reagenz*:  
3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 mL wässrige Natriumhydroxid-lösung (5%) und 300 mL Wasser.
- *Seebach-Reagenz*:  
10 g Cer(IV)sulfat, 25 g Phosphormolybdänsäure, 940 mL Wasser und 60 mL Schwefelsäure (>95%).
- *Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz*:  
1.0 g Vanillin, 100 mL Methanol, 12 mL Essigsäure (100%) und 4 mL Schwefelsäure (>95%).

Die DC-Fertigfolien wurden mit dem jeweiligen Nachweisreagenz benetzt und anschließend mit Hilfe eines Heißluftföhns entwickelt.

#### 5.1.3.2 Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung von Substanzen erfolgte durch *flash*-Chromatographie an Kieselgel unter Stickstoffdruck. Als Säulenmaterial wurde für Normalphase-Chromatographie Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35–70  $\mu\text{m}$  der Firma *AcrosOrganics* verwendet, für *reversed-phase*-Chromatographie wurde C<sub>18</sub>-Kieselgel mit einer Partikelgröße von 25  $\mu\text{m}$  von der Firma *Biotage* verwendet. Die *flash*-Chromatographie erfolgte mit Hilfe eines Säulenautomaten mit integriertem UV-Detektor (*Isolera*<sup>™</sup> One, *Biotage*) unter Verwendung der entsprechenden Kartuschen

(SNAP KP-Sil 10 g/25 g/100 g, SNAP Ultra C<sub>18</sub> 12 g). Bei den angegebenen Laufmittelverhältnissen handelt es sich immer um Volumenverhältnisse.

#### 5.1.3.3 Analytische HPLC

Zur Analyse von komplexeren Trennproblemen wurde ein analytisches HPLC-System eingesetzt; 1260 *Infinity* II HPLC-System der Firma *Agilent Technologies* mit integrierter binärer Pumpe und UV-Diodenarraydetektor. Als stationäre Phase wurde eine ACE3-C<sub>18</sub> PFP-Säule (Partikelgröße: 3 µm, Länge: 15 cm, Durchmesser: 4.6 mm) der Firma *Advanced Chromatography Technologies* eingesetzt. Die Trennungen wurden bei einer Säulenofentemperatur von 40 °C und mit einer Flussrate von 1 mL/Min durchgeführt.

#### 5.1.3.4 Präparative HPLC

Für besonders anspruchsvolle Trennprobleme kam ein präparatives HPLC-System zur Reinigung von Proben im Milligramm-Maßstab zum Einsatz. Es wurde das *Smartline* HPLC-System der Firma *Knauer* mit zwei K-1800 Lösungsmittelpumpen (Acetonitril, >99.9%, HPLC-Reinheitsgrad und Millipore-Wasser), einer Hochdruckgradientenschaltung, einem S-2600-Diodenarraydetektor und einer 5 mL-Probenschleife verwendet. Als stationäre Phase wurde eine ACE5-C<sub>18</sub> PFP-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 15 cm, Durchmesser: 30 mm) von *Advanced Chromatography Technologies* benutzt. Alle präparativen Trennungen wurden in einem klimatisierten Messraum bei 21 °C Umgebungstemperatur und einer Flussrate von 37.5 mL/Min durchgeführt.

### 5.1.4 Massenspektroskopie

#### 5.1.4.1 HPLC-ESI-MS

Massenspektroskopische Untersuchungen von Reinsubstanzen und zur Reaktionskontrolle wurden mit Hilfe der 1200-Series-HPLC von *Agilent Technologies* mit binärer Pumpe, integriertem UV-Diodenarraydetektor und angekoppeltem LC/MSD Trap XCT-Massenspektrometer durchgeführt. Als stationäre Phase kam die Ascentis Express C<sub>18</sub>-Säule (Partikelgröße: 2.7 µm, Länge: 3 cm, Durchmesser: 2.1 mm) von *Supelco* zum Einsatz. Während allen Messungen wurde der Säulenofen auf 40 °C temperiert. Als Laufmittel wurden (Acetonitril, Optima™, LC-MS-Gütegrad, *Fisher Chemical*) und Wasser (Wasser, Optima™ LC-MS-Qualität, *Fisher Chemical*) unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure verwendet. Mit den oben genannten Laufmitteln wurden ebenfalls die Probelösungen für die Messungen vorbereitet. Aus den Proben wurden Lösungen mit einer Konzentration von 1 mg/mL in reinem Acetonitril oder einer 1:1-Mischung Wasser/Acetonitril hergestellt. Die Flussrate bei jeder Messung betrug 1 mL/Min.

#### 5.1.4.2 HR-ESI-MS

Zur vollständigen Charakterisierung einiger Substanzen wurden hochaufgelöste Massenspektren durch die Abteilung für Massenspektrometrie des Instituts der

Organischen Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen. HR-ESI-MS-Experimente wurden mit einem Micromass Q-TOF-Ultima-3-Massenspektrometer der Firma *Waters* mit LockSpray-Interface durchgeführt. Später wurde für die ESI-MS-Experimente das 6545 QTOF-Instrument von *Agilent Technologies* genutzt.

### 5.1.5 NMR-Spektroskopie

Alle Spektren wurden an folgenden Geräten der Firma *Bruker* in deuteriertem Lösungsmittel gemessen:

- *Avance III HD 300* (300 MHz für  $^1\text{H}$ -NMR, COSY, 75 MHz für  $^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC).
- *Avance II 400* (400 MHz für  $^1\text{H}$ -NMR, COSY, NOESY, 101 MHz für  $^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC).
- *Avance III HD 400* (400 MHz für  $^1\text{H}$ -NMR, COSY, 101 MHz für  $^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC).
- *Avance III 600* (600 MHz für  $^1\text{H}$ -NMR, COSY, NOESY, 151 MHz für  $^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC).

Bei den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurde eine  $^1\text{H}$ -Breitbandentkopplung vorgenommen. Alle HSQC-Experimente wurden phasensensitiv durchgeführt (CH und  $\text{CH}_3$  positiv,  $\text{CH}_2$  negativ). Die chemische Verschiebung  $\delta$ , angegeben in ppm, in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurden auf das jeweilige verwendete deuterierte Lösungsmittel relativ zu Tetramethylsilan (TMS) referenziert. Die chemischen Verschiebungen der Referenzlösungsmittel wurden entsprechend der von A. Nudelman et al.<sup>[323]</sup> und Roman et al.<sup>[324]</sup> veröffentlichten Daten definiert:

Tabelle 14: chemische Verschiebung der Referenzlösungsmittel.

| Lösungsmittel                  | chemische Verschiebung $\delta$ |                           |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
|                                | $^1\text{H}$ -Spektrum          | $^{13}\text{C}$ -Spektrum |
| $\text{CDCl}_3$                | 7.26 ppm                        | 77.16 ppm                 |
| $\text{DMSO-}d_6$              | 2.50 ppm                        | 36.52 ppm                 |
| $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$     | 2.05 ppm                        | 29.84 ppm                 |
| $\text{CD}_3\text{CN}$         | 1.94 ppm                        | 1.32 ppm                  |
| $\text{C}_6\text{D}_6$         | 7.16 ppm                        | 128.06 ppm                |
| $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ | 8.74 ppm                        | 150.35 ppm                |

Zusätzlich zur Art des Multipletts wurden die jeweiligen Kopplungskonstanten  $J$  in Hertz (Hz) und die Anzahl der Bindungen, über welche die Kerne miteinander koppeln angegeben. Alle Spektren wurden mit der NMR-Software MestReNova 11.0 der Firma *Mestrelab Research* ausgewertet und prozessiert.

### 5.1.6 Schmelzbereiche

Von allen kristallinen Feststoffen wurden Schmelzbereiche in Rotilab<sup>®</sup>-Schmelzpunktröhrchen der Firma *Roth* an einem Schmelzpunktmessgerät des Typs KSP1N der Firma *A. Krüss Optronic* gemessen.

### 5.1.7 IR-Spektroskopie

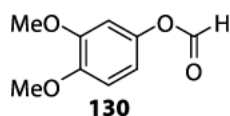
Die Messung der IR-Spektren erfolgte an einem *Bruker Tensor 27* Serie-FT-IR Spektrometer mit Diamant-ATR-Einheit. Feststoffe wurden als solche vermessen, Öle wurden in Chloroform aufgetragen, das Chloroform wurde anschließend verdampft.



## 5.2 Lamellarin-Synthesen über eine von Miller-Plöchl-Pyrrol-Synthese

### 5.2.1 Synthese von Lamellarin G-trimethylether über Synthese-Route 1

#### 3,4-Dimethoxyphenylformiat



Nach einer modifizierten Vorschrift von Roengsumran et al.<sup>[238]</sup>

Kommerziell erhältlicher Veratrumaldehyd **110** (5.00 g, 30.1 mmol) wurde unter Rühren in Dichlormethan (80 mL) gelöst. Es erfolgte die portionsweise Zugabe von *meta*-Chlorperoxybenzoesäure (70%, 8.90 g, 36.1 mmol, 1.20 Äq.), die resultierende Suspension wurde bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Dimethylsulfid (2 mL) beendet. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter wässriger Natriumsulfitlösung (2 × 60 mL), Wasser (1 × 80 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1 × 80 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde separiert und über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, es blieb ein gelbes Öl zurück (5.32, 29.2 mmol, 97%). Das Produkt **130** konnte ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.<sup>2</sup>

**Habitus:** gelbes Öl.

**Ausbeute:** 5.32 g (29.2 mmol, 97%).

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 182.17 g/mol.

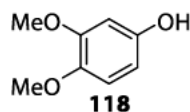
**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2940, 1733, 1507, 1264, 1230, 1187, 1154, 1127, 1094, 764.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 8.24 (s, 1H, CHO), 6.83–6.80 (m, 1H, H-5), 6.67–6.64 (m, 1H, H-6), 6.64–6.63 (m, 1H, H-2), 3.83 (s, 3H, C4-OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, C3-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 159.7 (CHO), 149.6 (C3), 147.2 (C4), 143.5 (C1), 112.4 (C6), 111.2 (C5), 105.2 (C2), 56.2 (C4-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (C3-OCH<sub>3</sub>).

<sup>2</sup> Die gezeigte Methode wurde im Zuge der vorangegangenen Masterarbeit (siehe Masterarbeit, Vanessa Carolin Colligs, 2016, Johannes Gutenberg-Universität) erarbeitet und im Rahmen der Dissertation *optimiert*.

**3,4-Dimethoxyphenol**

Nach einer Vorschrift von Roengsumran et al.<sup>[238]</sup>

Zu einer Lösung des Ameisensäureesters **130** (1.00 g, 5.49 mmol) in Methanol (15 mL) wurde portionsweise festes Kaliumcarbonat (1.52 g, 11.0 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben. Die resultierende Suspension wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten gerührt. Nachfolgend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (66 mL) aufgenommen mit Wasser (1 × 36 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1 × 16 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde separiert, die wässrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure (37%) auf einen pH-Wert von ca. 1 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert (2 × 30 mL). Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein braunes Öl zurück, das über mehrere Tage zu einem farblosen Feststoff **118** (762 mg, 4.94 mmol, 90%) auskristallisierte.<sup>3</sup>

**Habitus:** farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 762 mg (4.94 mmol, 90%), Lit.:<sup>[238]</sup> 96% (über zwei Stufen).

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>.

**Molekulargewicht:** 154.16 g/mol.

R<sub>f</sub> = 0.11 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 5:1).

**Schmelzbereich:** 76.1–77.0 °C, Lit.:<sup>[238]</sup> 80–82 °C.

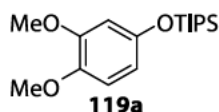
**ESI-MS:** *m/z* = 155.2 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3421, 2964, 1507, 1290, 1222, 1192, 1151, 1127, 1022, 804.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 6.73 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 1H, H-5), 6.47 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.8 Hz, 1H, H-2), 6.34 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.8 Hz, 1H, H-6), 4.54 (s, 1H, OH), 3.85 (s, 3H, C3-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, C4-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 150.1 (C-1), 150.1 (C3), 143.4 (C4), 112.4 (C5), 105.9 (C6), 100.7 (C2), 56.7 (C4-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (C3-OCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[238]</sup> überein.

**Triisopropyl-(3,4-dimethoxyphenoxy)silan**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Marzi et al.<sup>[239]</sup>

Zu einer Lösung des Phenols **118** (500 mg, 3.24 mmol) und Imidazol (551 mg, 8.10 mmol, 2.50 Äq.) in trockenem Dichlormethan (80 mL) wurde Triisopropylsilylchlorid (99%, 708 µL, 3.24 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend mit Wasser (1 × 10 mL), wässriger Natriumhydroxidlösung (10%, 1 × 10 mL) und Wasser (1 × 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Überschüssige Reaktionskomponenten wurden im Vakuum abdestilliert (85 °C, 4.1 mbar), es blieb ein braunes Öl **119a** (0.913 g, 2.94 mmol, 91%) zurück.

**Habitus:** braunes Öl.

**Ausbeute:** 0.913 g (2.94 mmol, 91%), Lit.:<sup>[325]</sup> 99%.

**Summenformel:** C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si.

**Molekulargewicht:** 310.50 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.68 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

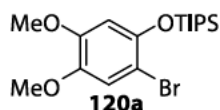
**ESI-MS:** *m/z* = 311.3 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2944, 2866, 1507, 1463, 1226, 1200, 978, 844, 827, 673.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ [ppm] = 6.70 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, H-5), 6.48 (d, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 1H, H-2), 6.40 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 1H, H-6), 3.83 (s, 3H, C3-OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, C4-OCH<sub>3</sub>), 1.34–1.16 (m, 3H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.10 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 18H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ [ppm] = 150.2 (C1), 149.4 (C3), 143.5 (C4), 111.7 (C5), 110.3 (C6), 104.8 (C2), 56.3 (C4-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C3-OCH<sub>3</sub>), 17.9 (6C, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 12.6 (3C, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[325]</sup> überein.

**Triisopropyl-(2-brom-4,5-dimethoxyphenoxy)silan**

Nach einer veränderten Vorschrift von George et al.<sup>[240]</sup>

In einem Schlenkrohr wurde der Arylbaustein **119a** (500 mg, 1.61 mmol) unter Argonatmosphäre in trockenem Tetrahydrofuran (2.5 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Aceton/Trockeneis-Bad auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, bei dieser Temperatur wurde *N*-Bromsuccinimid (315 mg, 1.77 mmol, 1.10 Äq.) hinzugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , wurde das Kältebad entfernt und die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde drei Stunden und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und als Rohprodukt wurde ein orangenes Öl erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 50 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 0%→17% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Als Produkt wurde ein farbloses Öl **120a** (359 mg, 0.922 mmol, 57%) erhalten.

**Habitus:** farbloses Öl.

**Ausbeute:** 359 mg (0.922 mmol, 57%).

**Summenformel:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{BrO}_3\text{Si}$ .

**Molekulargewicht:** 389.41 g/mol.

$R_f = 0.69$  (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

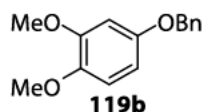
**ESI-MS:**  $m/z = 389.4$  (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{BrO}_3\text{Si}]^+$ :  $m/z = 389.1142$ , gefunden:  $m/z = 389.1144$ .

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 2944, 2867, 1504, 1439, 1385, 1205, 995, 851, 676, 587$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  [ppm] = 6.96 (s, 1H, H-3), 6.50 (s, 1H, H-5), 3.81 (s, 3H, C4-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, C5-OCH<sub>3</sub>), 1.41–1.20 (m, 3H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.13 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 18H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  [ppm] = 148.7 (C5), 146.9 (C1), 143.8 (C-4), 115.8 (C3), 104.5 (C6), 103.9 (C2), 56.5 (C4-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (C5-OCH<sub>3</sub>), 18.1 (6C, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 13.0 (3C, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

**4-Benzyloxy-1,2-dimethoxybenzen**

Nach einer Vorschrift von Roengsumran et al.<sup>[238]</sup>

Das Phenol **118** (2.19 g, 14.2 mmol) wurde in Aceton (55 mL) gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wurde festes Kaliumcarbonat (3.09 g, 15.6 mmol, 1.10 Äq.) und Benzylbromid (2.67 g, 15.6 mmol, 1.10 Äq.) hinzugegeben. Die Suspension wurde 29 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (60 mL) beendet, anschließend wurde mit Ethylacetat (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen (2 × 50 mL) und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein brauner Feststoff zurück, der mittels *flash*-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 5:1) gereinigt wurde. Als Produkt wurde der farblose Feststoff **199b** (3.01 g, 12.3 mmol, 87%) erhalten.<sup>1</sup>

**Habitus:** farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 3.01 g (12.3 mmol, 87%), Lit.:<sup>[238]</sup> 96%, farbloser Feststoff.

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>.

**Molekulargewicht:** 244.29 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 5:1).

**Schmelzbereich:** 48.1–52.0 °C, Lit.<sup>[238]</sup>: 43.5 °C.

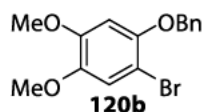
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2956, 1594, 1512, 1459, 1292, 1195, 1122, 1024, 814, 762.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.47–7.31 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 6.78 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 1H, H-6), 6.60 (d, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 1H, H-3), 6.47 (dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz, 1H, H-5), 5.02 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.85 (s, 3H, C2-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, C1-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 153.5 (C4), 150.0 (C2), 143.8 (C1), 137.3 (C1'), 128.7 (2C, H<sub>ar</sub>), 128.1 (1C, H<sub>ar</sub>), 127.7 (2C, H<sub>ar</sub>), 111.8 (C6), 104.2 (C5), 101.4 (C3), 70.8 (-CH<sub>2</sub>-), 56.6 (-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[238]</sup>

<sup>1</sup> Die gezeigte Methode wurde im Zuge der vorangegangenen Masterarbeit (siehe Masterarbeit, Vanessa Carolin Colligs, 2016, Johannes Gutenberg-Universität) erarbeitet und fand während der Dissertation unverändert erneut Anwendung.

**4-Benzoyloxy-5-brom-1,2-dimethoxybenzen**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Iwao et al.<sup>[133]</sup>

Eine Lösung des Benzylethers **119b** (1.77 g, 7.25 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 mL) wurde mit *N*-Bromsuccinimid (1.39 g, 7.83 mmol, 1.08 Äq.) und Trifluoressigsäure (0.14 mL, 0.21 g, 1.2 mmol, 0.25 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 38 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde Wasser (25 mL) hinzugegeben und die entstandenen Phasen separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1 × 80 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 × 80 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, als Produkt wurde blieb ein hellbrauner Feststoff (2.23 g, 6.90 mmol, 95%) zurück.<sup>1</sup>

**Habitus:** hellbrauner Feststoff.

**Ausbeute:** 2.23 g (6.90 mmol, 95%).

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub>.

**Molekulargewicht:** 323.18 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1).

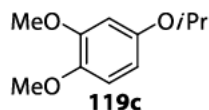
**Schmelzbereich:** 76.5–76.8 °C.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2973, 1504, 1374, 1227, 1265, 1212, 1011, 999, 844, 728.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.51–7.29 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.04 (s, 1H, H-6), 6.56 (s, 1H, H-3), 5.10 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.83 (s, 3H, C1-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, C2-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 149.4 (C4), 149.0 (C2), 144.5 (C1), 136.9 (C1'), 128.7 (2C, H<sub>ar</sub>), 128.2 (1C, H<sub>ar</sub>), 127.6 (2C, H<sub>ar</sub>), 116.2 (C6), 102.7 (C5), 101.8 (C3), 72.8 (-CH<sub>2</sub>-), 56.7 (s, 3H, C1-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (s, 3H, C2-OCH<sub>3</sub>).



**1,2-Dimethoxy-4-(propan-2-yloxy)benzol**

Nach einer modifizierten Vorschrift von George et al.<sup>[240]</sup>

Zu einer Lösung von 3,4-Dimethoxyphenol (**118**) (300.0 mg, 1.950 mmol) in trockenem Dimethylformamid (6 mL) wurden festes Kaliumcarbonat (591.7 mg, 4.28 mmol, 2.20 Äq.), 2-Brompropan (527 mg, 4.28 mmol, 2.20 Äq.) und Tetrabutylammoniumbromid (58.0 mg, 0.16 mmol, 8mol%) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 94 Stunden auf 75 °C erhitzt. Zur erkalteten Reaktionsmischung wurden Ethylacetat (6 mL) und Wasser (6 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde separiert und über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt blieb ein braunes Öl **119c** (340.4 mg, 1.730 mmol, 89%) zurück, das ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wurde.

**Habitus:** braunes Öl.

**Ausbeute:** 340.4 mg (1.730 mmol, 89%).

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>.

**Molekulargewicht:** 196.24 g/mol.

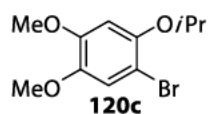
**R<sub>f</sub>** = 0.59 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:** *m/z* = 197.0 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3019, 2977, 2936, 2835, 1510, 1222, 1198, 1026, 989, 748.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 6.75 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 1H, H-6), 6.49 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.8 Hz, 1H, H-3), 6.39 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.8 Hz, 1H, H-5), 6.04 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, C2-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, C1-OCH<sub>3</sub>), 1.30 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 152.3 (C4), 149.9 (C2), 143.4 (C1), 111.8 (C6), 105.8 (C5), 102.4 (C3), 70.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.4 (C1-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C2-OCH<sub>3</sub>), 22.2 (2C, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**1-Brom-4,5-dimethoxy-2-(propan-2-yloxy)benzol**

Nach einer modifizierten Vorschrift von George et al.<sup>[240]</sup>

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde 1,2-Dimethoxy-4-(propan-2-yloxy)benzol (**119c**) (934 mg, 4.76 mmol) unter Argonatmosphäre in Tetrahydrofuran (2.5 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde im Aceton/Trockeneis-Bad auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, bei dieser Temperatur wurde *N*-Bromsuccinimid (847 mg, 4.76 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt. Nach 15 Minuten wurde das Kältebad entfernt, so dass sich die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Die Lösung wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Im Kolben verblieb ein brauner Feststoff, der mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 100 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 0%→31% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt wurde. Arylbromid **120c** wurde in Form eines braunen Öls (1.17 g, 4.25 mmol, 89%) erhalten.

**Habitus:** braunes Öl.

**Ausbeute:** 1.17 g (4.25 mmol, 89%), Lit.<sup>[326]</sup> quantitativ.

**Summenformel:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ .

**Molekulargewicht:** 275.14 g/mol.

$R_f = 0.59$  (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

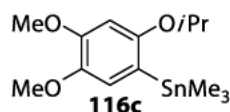
**ESI-MS:**  $m/z = 196.1$  (100%,  $[\text{M} - \text{Br} + \text{H}]^+$ ),  $275.0$  (21%)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 2975, 2932, 2841, 1502, 1383, 1257, 1210, 1200, 991, 753$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  [ppm] = 7.00 (s, 1H, H-6), 6.57 (s, 1H, H-3), 4.42 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.83 (s, 3H, C4- $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H, C5- $\text{OCH}_3$ ), 1.37 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  [ppm] = 148.9 (C2), 148.8 (C4), 144.7 (C5), 115.9 (C6), 104.5 (C1), 104.1 (C3), 74.4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.6 (C4- $\text{OCH}_3$ ), 56.3 (C5- $\text{OCH}_3$ ), 22.3 (2C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[326]</sup> überein.

**(2-Isopropoxy-4,5-dimethoxyphenyl)-trimethylstannan**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Ducki et al.<sup>[242]</sup>

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde Arylbromid **120c** (30.0 mg, 109  $\mu\text{mol}$ ) unter Argonatmosphäre in trockenem Diethylether (0.3 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Aceton/Trockeneis-Bad auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Mit einer Spritze wurde eine Lösung aus *tert*-Butyllithium in Pentan (0.13 mL, 1.70 M, 218  $\mu\text{mol}$ , 2.00 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, danach wurde unter Argongegenstrom Trimethylzinnchlorid (26.1 mg, 131  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) hinzugegeben. Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (1 mL) beendet. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ( $3 \times 30\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es blieb ein farbloses Öl mit einem stechenden Geruch zurück. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1, isokratisch) gereinigt. Als Produkt wurde ein farbloses Öl **116c** (18.0 mg, 50.1  $\mu\text{mol}$ , 46%) erhalten.

**Habitus:** farbloses Öl.

**Ausbeute:** 18.0 mg (50.1  $\mu\text{mol}$ , 46%).

**Summenformel:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Sn}$ .

**Molekulargewicht:** 359.05 g/mol.

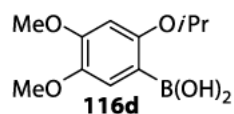
$R_f = 0.25$  (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1).

**ESI-MS:**  $m/z = 360.1$  (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 2921, 2854, 2362, 2341, 1219, 1073, 769, 461, 435, 425$ .

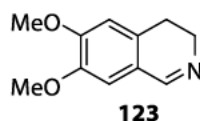
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.86 (s, 1H, H-6), 6.48 (s, 1H, H-3), 4.50 (sept,  $^3J = 6.0\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.87 (s, 3H, C4- $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H, C5- $\text{OCH}_3$ ), 1.30 (d,  $^3J = 6.0\text{ Hz}$ , 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.25 (s, 9H,  $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ ).**

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 156.4 (C2), 150.7 (C4), 143.5 (C5), 120.5 (C1), 119.7 (C6), 97.5 (C3), 69.5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.9 (C5- $\text{OCH}_3$ ), 56.2 (C4- $\text{OCH}_3$ ), 22.2 (2C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), -8.8 (3C,  $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ ).**

**[4,5-Dimethoxy-2-(propan-2-yloxy)phenyl]boronsäure**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Iwao et al.<sup>[133]</sup>

In einem Schlenkrohr wurde 1-Brom-4,5-dimethoxy-2-(propan-2-yloxy)benzol (**120c**) (117.0 mg, 425.4  $\mu\text{mol}$ ) unter Argonatmosphäre in trockenem Tetrahydrofuran (1.7 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Aceton/Trockeneis-Bad auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt, eine Lösung aus *tert*-Butyllithium in Pentan (0.50 mL, 1.70 M, 851  $\mu\text{mol}$  2.00 Äq.) wurde mit einer Spritze hinzugegeben. Die Lösung wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  eine Stunde gerührt, dann wurde Borsäuretrimethylester (73.0  $\mu\text{L}$ , 638  $\mu\text{mol}$ , 1.50 Äq.) hinzugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , wurde das Kältebad entfernt, so dass die Mischung sich auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Bei dieser Temperatur wurde weitere vier Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von wässriger Ammoniumchloridlösung (3 mL) beendet. Die wässrige Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 12 mL) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, als Produkt **116d** blieb ein gelbes Öl zurück, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

**6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin**

Nach einer modifizierten Vorschrift von J. Robinson et al.<sup>[230]</sup>

Kommerziell erhältliches HomoHomoveratrylamin (**112**) (14.3 mL, 15.0 g, 82.8 mmol) wurde zusammen mit Ethylformiat (22.7 mL, 273 mmol, 3.30 Äq.) 23 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie überwacht, als sich kein Edukt mehr nachweisen lies wurde die Reaktion beendet. Das überschüssige Ethylformiat wurde am Rotationsverdampfer entfernt, es blieb ein brauner Feststoff zurück. Der Feststoff wurde ohne weitere Reinigung in Dichlormethan (100 mL) aufgenommen und über einen Zeitraum von 40 Minuten zu einer Suspension aus Phosphorpentachlorid (20.7 g, 99.3 mmol, 1.20 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde auf eine Mischung aus Eis (50 g) und Hexan (20 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde separiert und die organische Phase wurde mit Wasser (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden durch portionsweise Zugabe von festem Kaliumhydroxid auf einen pH-Wert von ca. 12 eingestellt und nachfolgend mit Dichlormethan (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, es wurde ein braunes Öl **123** (15.8 g, 82.6 mmol, quant.) erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden konnte.<sup>1</sup>

**Habitus:** braunes Öl.

**Ausbeute:** 15.8 g (82.6 mmol, quantitativ), Lit.:<sup>[228]</sup> 86%, rotes Öl.

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molekulargewicht:** 191.23 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:** *m/z* = 192.0 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

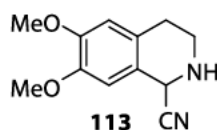
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3002, 2937, 2835, 1515, 1321, 1277, 1264, 1238, 1116, 777, 749.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 8.19 (s, 1H, H-1), 6.77 (s, 1H, H-8), 6.63 (s, 1H, H-5), 3.88 (s, 3H, C6-OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, C7-OCH<sub>3</sub>), 3.72–3.66 (*pseudo-t*, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 2H, H-3), 2.67–2.61 (*pseudo-t*, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 2H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 159.6 (C1), 151.2 (C6), 147.8 (C7), 129.9 (C8<sub>a</sub>), 121.6 (C4<sub>a</sub>), 110.33 (C5), 110.28 (C8), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 47.4 (C3), 24.8 (C4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur<sup>[228]</sup> überein.

<sup>1</sup> Die gezeigte Methode wurde im Zuge der vorangegangenen Masterarbeit (siehe Masterarbeit, Vanessa Carolin Colligs, 2016, Johannes Gutenberg-Universität) erarbeitet und fand während der Dissertation unverändert erneut Anwendung.

**6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonitril**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Opatz et al.<sup>[228]</sup>

Dihydroisochinolin **123** (4.00 g, 20.9 mmol) wurden in Methanol (10 mL) gelöst und die Lösung wurde im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus Kaliumcyanid (5.06 g, 77.7 mmol, 3.70 Äq.) in Wasser (22 mL) wurde hinzugegeben. Anschließend wurde konzentrierte Salzsäure (37%, 16 mL) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde ein schwacher Stickstoffstrom durch die Reaktionslösung geleitet um überschüssigen Cyanwasserstoff auszutreiben. Unter starkem Rühren wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben bis sich ein pH-Wert von ca. 8 einstellte. Die wässrige Lösung wurde mit Dichlormethan (5 × 70 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1 × 70 mL), Wasser (1 × 70 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, währenddessen wurde eine Badtemperatur von 40 °C nicht überschritten, da andernfalls die Freisetzung von Cyanwasserstoff aus der Substanz drohte. Das gewünschte Produkt wurde als rötliches Öl **113** (4.13 g, 18.9 mmol, 91%) erhalten und ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.<sup>2</sup>

**Habitus:** rötliches Öl.

**Ausbeute:** 4.13 g (18.9 mmol, 91%), Lit.:<sup>[228]</sup> 60%, gelber Feststoff.

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Molekulargewicht:** 218.25 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = - (Zersetzung auf Kieselgel).

**ESI-MS:** *m/z* = 192.0 (100%, [M - CN]<sup>+</sup>).

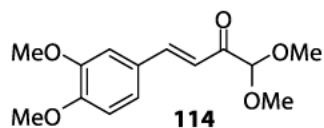
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3214, 2973, 2941, 2920, 1518, 1262, 1227, 1105, 1014, 845, 770.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 6.66 (s, 1H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-5), 4.96 (s, 1H, H-1), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23–3.04 (m, 2H, H-3), 2.85–2.71 (m, 1H, H-4), 2.60 (dt, *J<sub>d</sub>* = 16.4 Hz, *J<sub>t</sub>* = 3.7 Hz, 1H, H-4), 2.13 (sb, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 149.3 (C6), 148.0 (C7), 127.1 (C4<sub>a</sub>), 121.1 (C8<sub>a</sub>), 120.4 (CN), 112.1 (C5), 109.5 (C8), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 48.2 (C1), 41.0 (C3), 28.0 (C4).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur<sup>[228]</sup> überein.



**(3E)-4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,1-dimethoxybut-3-en-2-on**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Tsukida et al.<sup>[232]</sup>

Kommerziell erhältlicher Veratrumaldehyd (**110**) (4.00 g, 24.1 mmol) wurde in Methanol (100 mL) gelöst. Zur Lösung wurden 1,1-Dimethoxyaceton (**125**) (15 mL, 0.12 mmol, 5.0 Äq.) und Piperidin (7.15 mL, 72.2 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde fünf Stunden unter Rühren auf eine Temperatur von 65 °C erhitzt, anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 100 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 12%→34% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Als Produkt wurde ein gelbes hochviskoses Öl erhalten, das über mehrere Stunden zu gelben Kristallen **114** (5.23 g, 19.6 mmol, 82%) auskristallisierte.<sup>2</sup>

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 5.23 g (19.6 mmol, 82%), Lit.:<sup>[232]</sup> 73%, hellgelber Feststoff.

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>.

**Molekulargewicht:** 266.29 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1).

**Schmelzbereich:** 52.0–52.8 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 207.1 (100%, [M – 2 × OMe + 3H]<sup>+</sup>), 289.1 (68%, [M + Na]<sup>+</sup>).

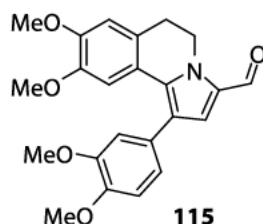
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2947, 2838, 1695, 1590, 1579, 1259, 1136, 1086, 1036, 790.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 16.0 Hz, 1H, H-4), 7.18 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 7.12 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 16.0 Hz, 1H, H-3), 6.87 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 4.74 (s, 1H, H-1), 3.92 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 6H, C1-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 193.7 (C2), 151.8 (C4'), 149.3 (C3'), 145.4 (C4), 127.6 (C1'), 124.0 (C6'), 118.5 (C3), 111.1 (C5'), 109.9 (C2'), 104.0 (C1), 56.1 (2C, Ar-OCH<sub>3</sub>), 54.6 (2C, C1-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur<sup>[232]</sup> überein.

<sup>2</sup> Die gezeigte Methode wurde im Zuge der vorangegangenen Masterarbeit (siehe Masterarbeit, Vanessa Carolin Colligs, 2016, Johannes Gutenberg-Universität) erarbeitet und im Rahmen der Dissertation *optimiert*.

**1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-3-carbaldehyd**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Opatz et al.<sup>[228]</sup>

Eine Lösung des  $\alpha$ -Aminonitrils **113** (2.50 g, 11.5 mmol, 1.14 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (100 mL) wurde im Aceton/Trockeneis-Bad auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine frisch hergestellte Lösung aus Kaliumhexamethyldisilazid (2.74 g, 13.7 mmol, 1.40 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (25 mL) hinzugegeben. Nach 15 Minuten wurde eine Lösung des Enons **114** (2.68 g, 10.1 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (25 mL) hinzugegeben, anschließend wurde die Lösung weitere 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer Methanol/Essigsäure/Wasser-Mischung (64 mL, 5:1:7) beendet und weitere 90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer auf ein Volumen von 40 mL eingengt. Die erhaltene wässrige Phase wurde mit Ethylacetat ( $3 \times 80\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung ( $3 \times 60\text{ mL}$ ) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung ( $1 \times 60\text{ mL}$ ) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und als Produkt blieb ein braunes Öl zurück. Das Rohprodukt wurde mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 100 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 12% $\rightarrow$ 37% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Verbindung **115** wurde als gelber Feststoff erhalten (2.97 g, 7.55 mmol, 75%).<sup>1</sup>

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 2.97 g (7.55 mmol, 75%).

**Summenformel:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ .

**Molekulargewicht:** 393.44 g/mol.

$R_f = 0.28$  (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 122.1–123.0  $^{\circ}\text{C}$ .

**ESI-MS:**  $m/z = 394.2$  (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

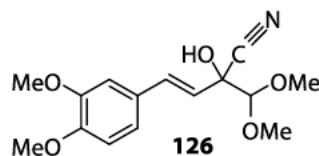
**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_5]^+$ :  $m/z = 394.1654$ , gefunden:  $m/z = 394.1654$

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3021, 2836, 1657, 1424, 1394, 1231, 1146, 1121, 805, 744.

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 9.53 (s, 1H, CHO), 7.00 (dd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1H, H-6'), 6.96 (d,  $^4J$  = 1.9 Hz, 1H, H-5'), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 1H, H-2'), 6.89 (s, 1H, H-10), 6.74 (s, 1H, H-7), 4.64 (t,  $^3J$  = 6.6 Hz, 2H, H-5), 3.91 (s, 3H, C-4'-OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, C-8-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, C-3'-OCH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 3H, C-9-OCH<sub>3</sub>), 3.03 (t,  $^3J$  = 6.6 Hz, 2H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 179.2 (CHO), 149.0 (C8), 149.0 (C3'), 148.3 (C4'), 147.5 (C9), 134.4 (C10<sub>b</sub>), 129.8 (C3), 128.7 (C1'), 127.0 (C6<sub>a</sub>), 125.7 (C2), 123.2 (C1), 121.8 (C6'), 120.1 (C10<sub>a</sub>), 112.7 (C2'), 111.4 (C5'), 111.0 (C7), 109.1 (C10), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 42.6 (C5), 28.9 (C6).

**(3E)-2-(Dimethoxymethyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxybut-3-enitril**



Das Cyanhydrin **126** wurde als Nebenprodukt der Umsetzung des Enons **114** in der von Miller-Plöchl-Pyrrol-Synthese<sup>[220]</sup> erhalten, es handelt sich um ein braunes Öl. (Reaktionsbedingungen siehe Reaktionsführung Dihydroisochinolin **115**)

**Habitus:** braunes Öl.

$R_f$  = 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Molekulargewicht:** 275.30 g/mol.

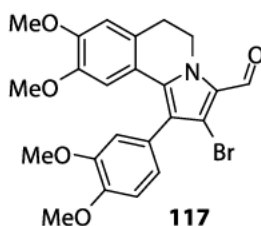
**ESI-MS:**  $m/z$  = 323.1 (100%,  $[\text{M} - \text{CN} + \text{H}_2\text{O} + \text{K}]^+$ ).

IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3499, 2937, 2837, 1512, 1260, 1076, 1025, 974, 804, 751.

$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY (400 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$  [ppm] = 7.07 (d,  $^4J$  = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.01 (dd,  $^3J$  = 8.3 Hz,  $^4J$  = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.95 (d,  $^3J$  = 15.9 Hz, 1H, H-4), 6.93 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 6.51 (d,  $^3J$  = 15.9 Hz, 1H, H-3), 4.91 (s, 1H, H-1''), 3.83 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 3H, C1''-OCH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, C1''-OCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$  [ppm] = 150.6 (C4'), 150.5 (C3'), 134.6 (C4), 130.5 (C1'), 122.5 (C3), 120.7 (C6'), 112.7 (C5'), 110.9 (C2'), 106.9 (C1''), 106.3 (C1), 85.5 (C2), 57.6 (C1''-OCH<sub>3</sub>), 56.6 (C1''-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (C-OCH<sub>3</sub>).

**1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-brom-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-3-carbaldehyd**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Handy et al.<sup>[195]</sup>

Zu einer Lösung des Aldehyds **115** (116.0 mg, 0.295 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 mL), wurde bei 0 °C *N*-Bromsuccinimid (70.9 mg, 0.984 mmol, 1.12 Äq.) portionsweise hinzugegeben. Über Nacht wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt, es wurden Wasser (10 mL) und Dichlormethan (10 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde separiert und mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung (3 × 10 mL), Wasser (1 × 10 mL), gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1 × 10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt blieb ein grünes Öl zurück. Das Rohprodukt wurde mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 100 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 10%→61% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Die Verbindung **117** wurde als gelber Feststoff erhalten (125.0 mg, 0.265 mmol, 90%).<sup>2</sup>

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 125.0 mg (0.265 mmol, 90%).

**Summenformel:** C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub>.

**Molekulargewicht:** 472.34 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 165.2–165.4 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 473.2 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

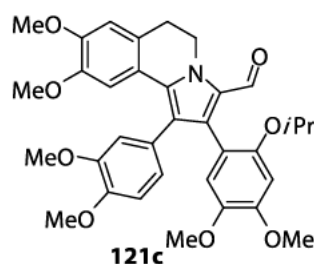
**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>; *m/z* = 472.0762, gefunden: *m/z* = 472.0776.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2937, 2838, 1653, 1462, 1425, 1256, 1337, 1220, 1179, 821.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 9.77 (s, CHO), 6.98 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.94 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H-6'), 6.89 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H-2'), 6.72 (s, 1H, H-7), 6.62 (s, 1H, H-10), 4.67 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H, H-5), 3.92 (s, 3H, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, C8-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, C9-OCH<sub>3</sub>), 3.03 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 179.6 (CHO), 149.4 (C8), 149.2 (C3'), 148.9 (C4'), 147.6 (C9), 134.5 (C10<sub>b</sub>), 126.9 (C6<sub>a</sub>), 126.2 (C1'), 125.2 (C2), 123.4 (C6'), 122.6 (C1), 119.2 (C10<sub>a</sub>), 114.7 (C3), 113.9 (C2'), 111.4 (C5'), 111.0 (C7), 109.2 (C10), 56.2 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (C4'-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (C8-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C9-OCH<sub>3</sub>), 42.5 (C-5), 28.5 (C-6).

**1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[4,5-dimethoxy-2-(propan-2-yloxy)phenyl]-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-3-carbaldehyd**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Alvarez et al.<sup>[130]</sup>

Die Boronsäure **120d** (101.6 mg, 423.4  $\mu\text{mol}$ , 2.00 Äq.) wurde in ein 10 mL-Schlenkrohr überführt, um eine Reaktion unter Ausschluss von Sauerstoff zu ermöglichen wurden fünf Argon/Vakuum-Zyklen durchgeführt. Im Argongegenstrom wurden das Arylbromid **117** (100.0 mg, 211.7  $\mu\text{mol}$ ), eine wässrige Kaliumphosphatlösung (359.5 mg, 1.694 mmol, 4.00 Äq. in 0.42 mL Wasser) und trockenes Dimethylformamid (3.3 mL) hinzugefügt. Um unerwünschten Sauerstoff aus dem Gemisch auszutreiben, wurde im Ultraschallbad 10 Minuten ein milder Argonstrom durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde der sauerstoffempfindliche Katalysator, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (48.9 mg, 42.3  $\mu\text{mol}$ , 0.20 Äq.) unter Argonatmosphäre hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 72 Stunden auf 110 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde über eine Kieselgelfritte filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt wurde ein braunes Öl erhalten, das mittels *flash*-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1, isokratisch) gereinigt wurde. Das gewünschte Produkt **121c** (121.8 mg, 207.3  $\mu\text{mol}$ , 98%) wurde als gelber Schaum erhalten.

**Habitus:** gelber Schaum.

**Ausbeute:** 121.8 mg (207.3  $\mu\text{mol}$ , 98%).

**Summenformel:**  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ .

**Molekulargewicht:** 587.66 g/mol.

$R_f$  = 0.23 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 588.5 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

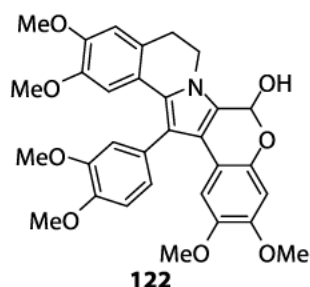
ESI-HRMS: berechnet für  $[C_{34}H_{38}BrNO_5]^+$ :  $m/z = 588.2597$ , gefunden:  $m/z = 588.2593$ .

IR (ATR,  $cm^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3013, 2931, 2837, 1643, 1421, 1260, 1212, 1162, 864, 752$ .

$^1H$ -NMR, COSY (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.07 (s, 1H, CHO), 7.07 (s, 1H, H-10), 6.78 (s, 1H, H-2''), 7.00–6.98 (m, 2H, H-2', H-6') 6.48 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, H-5'), 6.42 (s, 1H, H-6''), 6.30 (s, 1H, H-7), 4.98–4.57 (m, 2H, H-5), 4.19–4.10 (sept, 1H,  $^3J = 6.06$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 3.41 (s, 3H,  $C5''-OCH_3$ ), 3.35 (s, 3H,  $C8-OCH_3$ ), 3.343 (s, 3H,  $C3'-OCH_3$ ), 3.337 (s, 3H,  $C4''-OCH_3$ ), 3.30 (s, 3H,  $C4'-OCH_3$ ), 3.20 (s, 3H,  $C9-OCH_3$ ), 2.65–2.40 (m, 2H, H-6), 1.11 (d,  $^3J = 6.06$  Hz, 3H,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.02 (d,  $^3J = 6.06$  Hz, 3H,  $CH(CH_3)_2$ ).

$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  [ppm] = 180.6 (CHO), 150.2 ( $C2''$ ), 150.0 ( $C5''$ ), 149.7 ( $C3'$ ), 149.4 (C8), 148.7 ( $C4'$ ), 148.2 (C9), 143.9 ( $C4''$ ), 134.8 ( $C1''$ ), 133.1 ( $C10_b$ ), 128.3 ( $C1'$ ), 126.9 (C3), 126.8 ( $C6_a$ ), 123.2 ( $C6'$ ), 122.3 (C1), 120.4 ( $C10_a$ ), 117.5 ( $C3''$ ), 115.2 (C2), 115.0 ( $C5''$ ), 112.0 ( $C5'$ ), 111.5 (C7), 109.9 (C10), 102.0 ( $C6''$ ), 71.0 ( $CH(CH_3)_2$ ), 55.9 ( $C4''-OCH_3$ ), 55.5 ( $C5''-OCH_3$ ), 55.2 ( $C4'-OCH_3$ ), 55.2 ( $C3'-OCH_3$ ), 55.1 ( $C8-OCH_3$ ), 54.7 ( $C9-OCH_3$ ), 42.3 (C5), 28.5 (C6), 21.9 ( $CH(CH_3)_2$ ), 21.8 ( $CH(CH_3)_2$ ).

**14-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3,11,12-tetramethoxy-8,9-dihydro-6H-chromeno[4',3':4,5]pyrrolo[2,1-a]isochinolin-6-ol**

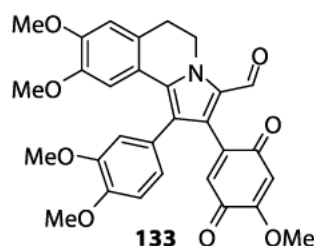


Nach einer modifizierten Vorschrift von Banwell et al.<sup>[138]</sup>

In einem 10 mL-Schlenkrohr wurde Verbindung **121c** (496.9 mg, 845.5  $\mu$ mol) unter Argonatmosphäre in trockenem Dichlormethan (130 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde im Aceton/Trockeneis-Bad auf  $-78$  °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von Bortrichlorid (7.61 mL, 1M, 7.61 mmol, 9.00 Äq.) in Dichlormethan unter Rühren hinzugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, so dass die Reaktionslösung sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Nach sechs Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (82 mL) beendet. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $3 \times 30$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (80 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, es blieb ein braunes Öl **122** zurück, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.



**1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-2-(4-methoxy-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-3-carbaldehyd**



Das Chinon **133** wurde als prominentes Nebenprodukt der Oxidation des Lactols **122** erhalten (Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 11). Es handelt sich um ein rotes Öl.

**Habitus:** rotes Öl.

**Summenformel:** C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub>.

**Molekulargewicht:** 529.55 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.12 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 530.4 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 552.1629, gefunden:  $m/z$  = 552.1627.

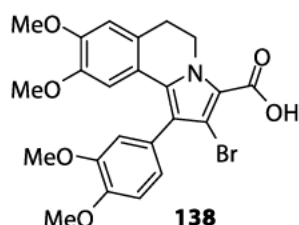
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2925, 2853, 2360, 2031, 1711, 1649, 1232, 1181, 1160, 1139.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 9.41 (s, 1H, CHO), 6.88 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.81 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-6'), 6.79 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.75 (s, 1H, H-7), 6.63 (m, 2H, H-10, H-2''), 5.95 (s, 1H, H-5''), 4.71 (s, 2H, H-5), 3.88 (s, 3H, C8-OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, C4''-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 3H, C9-OCH<sub>3</sub>), 3.07 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 186.2 (C6''), 181.5 (C3''), 178.6 (CHO), 158.7 (C4''), 149.2 (C3'), 148.6 (C4'), 147.5 (C9), 141.7 (C1''), 134.5 (C2''), 134.1 (C2), 128.5 (C10<sub>b</sub>), 127.6 (C3), 126.9 (C6<sub>a</sub>), 126.5 (C1'), 123.2 (C6'), 122.7 (C1), 119.5 (C10<sub>a</sub>), 113.6 (C2'), 111.4 (C5), 110.9 (C7), 109.0 (C10), 107.9 (C5''), 56.5 (C4''-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (C8-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (C4'-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C9-OCH<sub>3</sub>), 42.7 (C5), 28.6 (C6).

## 5.2.2 Synthese von Lamellarin G-trimethylether Synthese-Route 2

## 2-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-3-carbonsäure



Nach einer modifizierten Vorschrift von Jia et al.<sup>[140]</sup>

Das Dihydroisochinolin **117** (137.0 mg, 0.2901 mmol) gelöst in einer *tert*-Butanol/Tetrahydrofuran-Mischung (1:1, 13.8 mL) wurde auf 10 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde 2-Methyl-but-2-en (0.270 mL, 163 mg, 2.33 mmol, 8.00 Äq.) hinzugegeben. Mit einer Spritze wurde eine wässrige Lösung (1.92 mL) aus Natriumchlorit (78.7 mg, 0.870 mmol, 3.00 Äq.) und Natriumdihydrogenphosphat (104 mg, 0.870 mmol, 3.00 Äq.) langsam hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 19 Stunden bei einer Temperatur von 10 °C gerührt, wobei der Reaktionsfortschritt mit Hilfe von HPLC-MS überwacht wurde. Nach einer Zeit schied sich ein gelber Feststoff aus der Lösung ab. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (15 mL) beendet. Das Lösungsmittelgemisch wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein Feststoff zurück, der mit kaltem Tetrahydrofuran nach gewaschen wurde. Die erhaltene Substanz wurde im Vakuum getrocknet. Als Produkt wurde ein gelber Feststoff **138** (140.3 mg, 0.2873 mmol, 99%) erhalten.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 140.3 mg (0.2873 mmol, 99%).

**Summenformel:** C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>6</sub>.

**Molekulargewicht:** 488.33 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.04 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 181.0–185.0 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 490.1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 488.0703, gefunden: *m/z* = 488.0695.

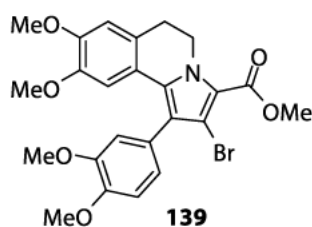
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3647, 2991, 2963, 2933, 2833, 1650, 1457, 1241, 1229, 1134, 1039, 867.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 12.89 (s, 1H, COOH), 7.07 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 6.91 (s, 1H, H-7), 6.86 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.82 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz,

$^4J = 2.0$  Hz, 1H, H-6'), 6.44 (s, 1H, H-10), 4.51 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H, H-5), 3.79 (s, 3H, C-3'-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, C8-OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.19 (s, 3H, C9-OCH<sub>3</sub>), 2.99 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 161.9 (COOH), 149.3 (C3'), 148.8 (C4'), 148.7 (C8), 147.2 (C9), 131.4 (C10<sub>b</sub>), 127.2 (C1'), 126.6 (C6<sub>a</sub>), 123.6 (C6'), 122.0 (C1), 119.7 (C10<sub>a</sub>), 119.2 (C3), 114.9 (C2'), 112.6 (C6<sub>a</sub>), 112.0 (C7), 108.8 (C10), 106.9 (C2), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 43.6 (C4), 28.3 (C5).

**2-Brom-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-3-carbonsäuremethylester**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Jia et al.<sup>[140]</sup>

Zu einer Suspension der Säure **138** (120.0 mg, 0.2457 mmol) in einer Methanol/Benzol-Mischung (1:3, 3.3 mL) wurde Trimethylsilyldiazomethan (56.1 mg, 0.491 mmol, 2.00 Äq.) mit einer Spritze hinzugegeben. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur gerührt, der Reaktionsverlauf wurde hierbei durch HPLC-MS überwacht. Des Weiteren ließ sich der Reaktionsfortschritt an der zunehmenden Homogenisierung des Reaktionsgemisches abschätzen. Nach drei Stunden blieb eine klare gelbe Lösung zurück, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es blieb ein farbloser Feststoff **139** (122.2 mg, 0.2432 mmol, 99%) zurück, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden konnte.

**Habitus:** farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** (122.2 mg, 0.2432 mmol, 99%).

**Summenformel:** C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>6</sub>.

**Molekulargewicht:** 502.36 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 230.0 °C (Zersetzung).

**ESI-MS:**  $m/z = 504.1$  (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

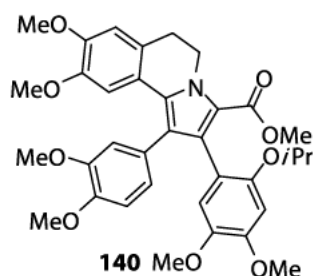
**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>6</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 524.0679$ , gefunden:  $m/z = 524.0688$ .

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu} = 2951, 2837, 1695, 1547, 1517, 1499, 1462, 1249, 1214, 1198, 1026$ .

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.97 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, H-5'), 6.94 (dd,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, H-6'), 6.89 (d,  $^4J = 1.9$  Hz, 1H, H-2'), 6.69 (s, 1H, H-7), 6.55 (s, 1H, H-10), 4.61 (*pseudo-t*,  $^3J = 6.1$  Hz, 2H, H-5), 3.93 (s, 3H,  $\text{C}4'\text{-OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{C}8\text{-OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{C}3'\text{-OCH}_3$ ), 3.32 (s, 3H,  $\text{C}9\text{-OCH}_3$ ), 3.03 (t,  $^3J = 6.1$  Hz, 2H, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 161.4 ( $\text{COOCH}_3$ ), 149.0 ( $\text{C}3'$ ), 148.5 (C8), 148.4 ( $\text{C}4'$ ), 147.3 (C9), 132.0 ( $\text{C}10_b$ ), 127.2 ( $\text{C}1'$ ), 125.8 ( $\text{C}6_a$ ), 123.4 ( $\text{C}6'$ ), 122.4 (C1), 119.9 ( $\text{C}10_a$ ), 118.5 (C3), 114.0 ( $\text{C}2'$ ), 111.2 ( $\text{C}5'$ ), 110.6 (C7), 108.5 (C10), 107.7 (C2), 56.0 (2C,  $\text{C}3'/4'\text{-OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{C}8\text{-OCH}_3$ ), 55.2 ( $\text{C}9\text{-OCH}_3$ ), 51.3 ( $\text{COOCH}_3$ ), 43.5 (C5), 28.8 (C6).

**1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[4,5-dimethoxy-2-(propan-2-yloxy)phenyl]-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-3-carbonsäuremethylester**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Alvarez et al.<sup>[130]</sup>

Die frisch hergestellte Boronsäure **116d** (102.1 mg, 0.4254 mmol, 2.00 Äq.) wurde in ein 10 mL-Schlenkrohr überführt, um im Weiteren sauerstofffrei arbeiten zu können, wurden fünf Argon/Vakuum-Zyklen durchgeführt. Im Argongegenstrom wurden das Arylbromid **139** (120.0 mg, 0.2127 mmol), wässrige Kaliumphosphatlösung (202.8 mg, 9.555 mmol, 4.00 Äq. in 0.47 mL) und trockenes Dimethylformamid (3.7 mL) hinzugegeben. Um den im Lösungsmittel gelösten Sauerstoff aus der Lösung zu verdrängen wurde im Ultraschallbad 10 Minuten ein Argonstrom durch die Lösung geleitet. Abschließend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (55.2 mg, 47.8  $\mu\text{mol}$ , 0.20 Äq.) unter Argonatmosphäre hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 72 Stunden unter Rühren auf 110 °C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt blieb ein braunes Öl zurück, dieses wurde mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 100 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 10% $\rightarrow$ 64% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Als Produkt **140** wurde ein farbloser Schaum (109.4 mg, 0.1770 mmol, 83%) erhalten.

**Habitus:** farbloser Schaum.

**Ausbeute:** 109.4 mg (0.1770 mmol, 83%).

**Summenformel:** C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>9</sub>.

**Molekulargewicht:** 617.70 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 94.0–99.0 °C.

**ESI-MS:**  $m/z = 618.4$  (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

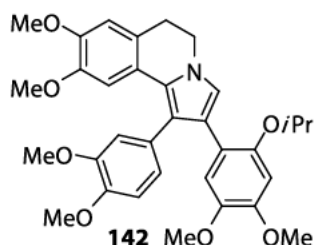
**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>9</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z = 640.2517$ , gefunden:  $m/z = 640.2520$ .

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu} = 2946, 2903, 2836, 1691, 1532, 1438, 1258, 1241, 1213, 1197$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**  $\delta$  [ppm] = 6.86 (s, 1H, H-7), 6.85 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 6.73 (m, 1H, H-2''), 6.72 (m, 1H, H-6''), 6.60 (s, 1H, H-10), 6.52 (s, 1H, H-6''), 6.51 (s, 1H, H-3''), 4.50 (m, 2H, H-5), 4.27 (sept, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, C8-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, C5''-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3H, C4''-OCH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 3H, C9-OCH<sub>3</sub>), 3.01 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H, H-6), 1.11 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.04 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**  $\delta$  [ppm] = 163.1 (COOCH<sub>3</sub>), 150.9 (C2''), 149.9 (C3'), 149.4 (C4'), 149.3 (C8), 149.1 (C5''), 148.3 (C9), 143.6 (C4''), 131.3 (C10<sub>b</sub>), 129.5 (C1'), 128.9 (C1''), 127.1 (C6<sub>a</sub>), 124.3 (C2''), 122.4 (C1), 121.7 (C10<sub>a</sub>), 120.3 (C3), 119.1 (C2), 117.2 (C6''), 115.7 (C6'), 112.3 (C5'), 109.6 (C10), 102.9 (C3''), 72.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.8 (C4''-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 55.5 (C9-OCH<sub>3</sub>), 51.3 (COOCH<sub>3</sub>), 43.8 (C5), 29.5 (C6), 22.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-[4,5-dimethoxy-2-(propan-2-yloxy)phenyl]-8,9-dimethoxy-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isochinolin**



Die Verbindung **142** wurde als Nebenprodukt der Deblockierung des Propylethers **140** und bei der Kreuzkupplung von Arylhalogenid **139** erhalten (siehe Kapitel 3.2.7).

**Habitus:** gelber kristalliner Feststoff.

**Summenformel:** C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>7</sub>.

**Molekulargewicht:** 559.66 g/mol.

$R_f = 0.29$  (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 108.1–110.0 °C.

**ESI-MS:**  $m/z = 560.4$  (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>7</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 560.2643$ , gefunden:  $m/z = 560.2654$ .

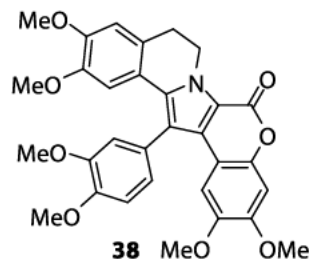
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu} = 2939, 2834, 1505, 1488, 1462, 1240, 1211, 1022, 864, 816$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**  $\delta$  [ppm] = 6.98 (s, 1H, H-3), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 6.81 (s, 1H, H-7), 6.80 (d, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 6.77 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-6'), 6.64 (s, 1H, H-10), 6.57 (s, 1H, H-3''), 6.51 (s, 1H, H-6''), 4.40 (sept, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.06 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, H-5), 3.77 (s, 3H, C8-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, C4''-OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, C5''-OCH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 3H, C9-OCH<sub>3</sub>), 2.99 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, H-6), 1.18 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)**  $\delta$  [ppm] = 150.2 (C3'), 150.0 (C2''), 148.9 (C4'), 148.4 (C9), 148.3 (C4''), 147.9 (C8), 143.7 (C5''), 131.1 (C1'), 125.8 (C10<sub>b</sub>), 125.5 (C6<sub>a</sub>), 124.1 (C6''), 123.2 (C10<sub>a</sub>), 121.5 (C3), 120.3 (C1), 120.3 (C2), 118.9 (C1''), 116.4 (C6''), 115.8 (C2'), 113.0 (C5'), 112.8 (C7), 108.4 (C10), 103.3 (C2''), 72.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.5 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C5''-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 55.5 (C9-OCH<sub>3</sub>), 45.2 (C5), 29.9 (C6), 22.3 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



## Lamellarin G-trimethylether



### Prozedur 1

Nach einer modifizierten Vorschrift von Ruchirawat et al.<sup>[177]</sup>

Unter Argonatmosphäre wurde das Rohprodukt **122** (30.0 mg, 55.0  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Dimethylformamid (2.38 mL) gelöst. Ein milder Argonstrom wurde 20 Minuten durch die entstandene Lösung geleitet. Im Argongegenstrom wurden festes Kaliumcarbonat (8.36 mg, 60.5  $\mu\text{mol}$ , 1.10 Äq.), Palladium(II)-acetat (3.70 mg, 16.5  $\mu\text{mol}$ , 0.300 Äq.), Triphenylphosphan (8.65 mg, 33.0  $\mu\text{mol}$ , 0.600 Äq.) und Phenylbromid (11.6  $\mu\text{L}$ , 66.0  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 13 Stunden auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und es blieb ein grünes Öl zurück. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC ( $\text{C}_{18}$ -PFP, Acetonitril/ $\text{H}_2\text{O}$ , 50:50, isokratisch) gereinigt. Als Produkt wurde ein farbloser Feststoff **38** (13.5 mg, 24.8  $\mu\text{mol}$ , 45%, Lit.:<sup>[177]</sup> 80%) erhalten.

### Prozedur 2

Nach einer modifizierten Vorschrift von Alvarez et al.<sup>[130]</sup>

Das Produkt der Suzuki-Kupplung,<sup>[165]</sup> Dihydroisochinolin **140** (260.0 mg, 0.4209 mmol), wurde in ein ausgeheiztes 10 mL-Schlenkrohr überführt, um Sauerstoff und Wasser von der Reaktion auszuschließen, wurden fünf Argon/Vakuum-Zyklen durchgeführt. Unter Argongegenstrom wurde trockenes Dichlormethan (3 mL) hinzugegeben. Zur resultierenden Lösung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise wasserfreies Aluminiumchlorid (568.9 mg, 4.267 mmol, 10.14 Äq) hinzugegeben. Vor jeder erneuten Zugabe von Aluminiumchlorid wurde der Reaktionsfortschritt mittels HPLC-MS überprüft, insgesamt wurden sechs Portionen zugegeben.

Nach vier Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung (4 mL) und Dichlormethan (7 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde separiert und die organische Phase mit Wasser ( $1 \times 10$  mL) sowie gesättigter wässriger Natriumchloridlösung ( $1 \times 10$  mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt wurde ein brauner Feststoff erhalten, welcher aus Methanol umkristallisiert wurde. Das gewünschte Produkt **38** (205.7 mg, 0.3785 mmol, 90%) wurde als grauer Feststoff erhalten.

**Habitus:** grauer Feststoff.

**Ausbeute:** 205.7 mg (0.3785 mmol, 90%).

**Summenformel:** C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub>.

**Molekulargewicht:** 543.57 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1).

**Schmelzbereich:** 231.0–233.0 °C, Lit.:<sup>[175]</sup> 235 °C.

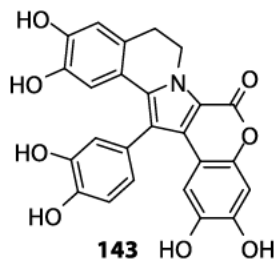
**ESI-MS:**  $m/z = 544.3$  (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu} = 2954, 2922, 2853, 1703, 1485, 1462, 1262, 1241, 1027, 758$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.11 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1H, H-16), 7.09 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, H-15), 7.05 (d, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, H-12), 6.89 (s, 1H, H-22), 6.76 (s, 1H, H-7), 6.71 (s, 1H, H-10), 6.66 (s, 1H, H-19), 4.85–4.73 (m, 2H, H-5), 3.95 (s, 3H, C14-OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, C8-OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, C21-OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, C13-OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, C20-OCH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, C9-OCH<sub>3</sub>), 3.12 (m, 2H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 155.7 (CO), 149.9 (C13), 149.1 (C8), 149.0 (C14), 148.9 (C21), 147.6 (C9), 146.2 (C18), 145.6 (C20), 136.1 (C10<sub>b</sub>), 128.3 (C17), 128.1 (C11), 126.8 (C6<sub>a</sub>), 123.8 (C16), 120.2 (C10<sub>a</sub>), 114.9 (C1), 114.1 (C12), 113.4 (C3), 112.0 (C15), 111.1 (C7), 110.4 (C2), 108.8 (C10), 104.6 (C19), 100.6 (C22), 56.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.2 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (C-OCH<sub>3</sub>), 55.6 (C20-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (C9-OCH<sub>3</sub>), 42.6 (C6), 28.8 (C5).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur<sup>[175]</sup> überein.

**Lamellarin A4**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Jia et al.<sup>[140]</sup>

Der Ether **38** (68.0 mg, 0.125 mmol) wurde in ein Schlenkrohr überführt, um Feuchtigkeit und Sauerstoff von der Reaktion auszuschließen wurden fünf Argon/Vakuum-Zyklen durchgeführt. Unter Argonatmosphäre wurde der Ether **38** in trockenem Dichlormethan (12.9 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Aceton/Trockeneis-Bad auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und unter starkem Rühren wurde frische Bortribromid-Lösung (2.25 mL, 1M, 2.25 mmol, 18.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Nach einer Stunde und zehn Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol (12.9 mL) beendet. Das Volumen der Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (20 mL) und Wasser (20 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert ( $5 \times 50\text{ mL}$ ). Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert. Nach der Trocknung im Vakuum blieb das Produkt **143** als farbloser Feststoff (50.8 mg, 0.111 mmol, 89%) zurück.

**Habitus:** farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 50.8 mg (0.111 mmol, 89%).

**Summenformel:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NO}_8$ .

**Molekulargewicht:** 459.41 g/mol.

$R_f = 0.11$  (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:5).

**Schmelzbereich:**  $> 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**ESI-MS:**  $m/z = 460.2$  (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NO}_8]^+$ :  $m/z = 460.1027$ , gefunden  $m/z = 460.1011$ .

**IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\tilde{\nu} = 3121, 2954, 2789, 1666, 1595, 1421, 1278, 1148, 1020, 971$ .

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm] =** 9.59 (s, 1H, C20-OH), 9.38 (s, 1H, C8-OH), 9.12 (s, 1H, C15-OH), 9.10 (s, 1H, C14-OH), 8.84 (s, 1H, C21-OH), 8.64 (s, 1H, C9-OH), 6.90 (d,  $^3J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H, H-13), 6.73 (s, 1H, H-19), 6.69 (d,  $^4J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H, H-16),

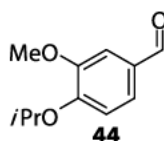
6.68 (s, 1H, H-7), 6.62 (dd,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^4J = 2.1$  Hz, 1H, H-12), 6.53 (s, 1H, H-22), 6.46 (s, 1H, H-10), 4.61 (dt,  $^2J = 13.0$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, H-5), 4.52 (dt,  $^2J = 13.3$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, H-5), 2.94 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H, H-6).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 154.9 (CO), 146.5 (C8), 146.4 (C15), 146.3 (C20), 145.6 (C14), 145.1 (C18), 144.0 (C9), 142.4 (C21), 136.4 (C10<sub>b</sub>), 127.9 (C2), 126.2 (C6<sub>a</sub>), 125.8 (C11), 121.7 (C12), 118.9 (C10<sub>a</sub>), 117.9 (C16), 117.2 (C13), 115.5 (C7), 115.1 (C1), 113.9 (C10), 112.6 (C3), 109.7 (C17), 109.3 (C22), 103.7 (C19), 42.4 (C5), 28.3 (C6).**

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur<sup>[25]</sup> überein.

### 5.2.3 Versuche zur Synthese der Schlüsselintermediate von Lamellarin D

#### 4-(Propan-2-yloxy)-3-methoxy-vanillin



Nach einer modifizierten Vorschrift von Beauchemin et al.<sup>[274]</sup>

Unter Argonatmosphäre wurde Vanillin **40** (10.00 g, 65.72 mmol) in Dimethylformamid (50 mL) gelöst. Zur Reaktionslösung wurden Kaliumcarbonat (9.45 g, 68.4 mmol, 1.04 Äq.) und Isopropylbromid (9.50 mL, 101 mol, 1.54 Äq.) hinzugegeben. Nach drei Tagen Reaktionszeit wurde die Suspension in Wasser (50 mL) gegossen. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Natriumhydroxidlösung (5%, 1 × 50 mL) gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt blieb ein orangenes Öl **44** (10.73 g, 55.24 mmol, 84%) zurück.

**Habitus:** orangenes Öl.

**Ausbeute:** 10.73 g (55.24 mmol, 84%), Lit.:<sup>[274]</sup> quantitativ.

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>.

**Molekulargewicht:** 194.23 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

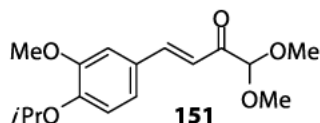
**ESI-MS:** *m/z* = 195.2 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2937, 2833, 1681, 1582, 1504, 1262, 1132, 1106, 1031, 729.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 9.83 (s, 1H, CHO), 7.46–7.42 (m, 2H, H-2, H-6), 6.97 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, H-5), 4.88 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 191.0 (CHO), 153.2 (C4), 150.5 (C3), 129.8 (C1), 126.8 (C2), 112.9 (C5), 109.7 (C6), 71.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 22.0 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[274]</sup> überein.

**(3E)-1,1-Dimethoxy-4-[3-methoxy-4-(propan-2-yloxy)phenyl]-but-3-en-on**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Tsukida et al.<sup>[232]</sup>

Eine Lösung des Aldehyds **44** (3.00 g, 15.5 mmol), 1,1-Dimethoxyaceton (**125**) (9.40 mL, 77.2 mmol, 5.00 Äq.) und Piperidin (4.60 mL, 46.3 mmol, 3.00 Äq.) in Methanol (60 mL) wurde fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt blieb ein orangenes Öl zurück. Das Rohprodukt wurde mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 50 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 12%→37% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Als Produkt wurde ein gelbes Öl erhalten, das über mehrere Wochen zu einem gelben Feststoff **151** (2.36 g, 8.02 mmol, 52%) erstarrte.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 2.36 g (8.02 mmol, 52%).

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>.

**Molekulargewicht:** 294.35 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.54 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 57.3–58.0 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 295.1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

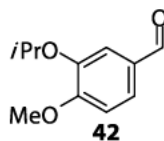
**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 295.1540, gefunden: *m/z* = 295.1532.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2978, 2954, 1591, 1574, 1506, 1304, 997, 804, 724, 533.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 16.0 Hz, 1H, H-4), 7.18 (dd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H-6'), 7.14 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 16.0 Hz, 1H, H-3), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H, H-5), 4.74 (s, 1H, H-1), 4.64 (sept, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 6H, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 193.6 (C2), 150.3 (C4'), 150.2 (C3'), 145.4 (C4), 127.3 (C1'), 123.7 (C6'), 118.3 (C3), 114.2 (C5'), 110.6 (C2'), 103.8 (C1), 71.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.1 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 54.4 (2C, CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.0 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



**3-(Propan-2-yloxy)-4-methoxy-vanillin**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Carbonnelle et al.<sup>[275]</sup>

Unter Argonatmosphäre wurde Isovanillin (**41**) (10.00 g, 65.73 mmol) in Dimethylformamid (50 mL) gelöst. Zur Lösung wurden festes Kaliumcarbonat (9.45 g, 68.4 mmol, 1.04 Äq.) und Isopropylbromid (9.50 mL, 101 mmol, 1.54 Äq.) hinzugegeben. Die resultierende Suspension wurde drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (50 mL) gegeben und anschließend mit Dichlormethan (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wässriger Natriumhydroxidlösung (5%, 50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt blieb ein gelbliches Öl zurück, das langsam zu einem beigen Feststoff **42** (10.36 g, 53.34 mmol, 81%) erstarrte.

**Habitus:** beigen Feststoff.

**Ausbeute:** 10.36 g (53.34 mmol, 81%), Lit.:<sup>[275]</sup> 89%.

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>.

**Molekulargewicht:** 194.23 g/mol.

$R_f$  = 0.56 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 34.4–35.0 °C.

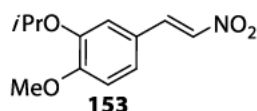
**ESI-MS:**  $m/z$  = 195.2 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3017, 2975, 1678, 1579, 1256, 1238, 1130, 998, 815, 640.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 9.83 (s, 1H, CHO), 7.44 (dd, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.41 (d, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.97 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 4.64 (sept, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.39 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 191.0 (CHO), 155.6 (C4), 147.9 (C3), 130.0 (C1), 126.5 (C6), 112.6 (C2), 110.9 (C5), 71.3 ((CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 21.9 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[275]</sup> überein.

**1-Methoxy-4-[(E)-2-nitroethenyl]-2-(propan-2-yloxy)-benzol**

Nach einer Vorschrift von Kristensen et al.<sup>[276]</sup>

Eine Lösung des Aldehyds **42** (6.80 g, 35.0 mmol, 1.00 Äq.), Nitromethan (6.11 mL, 112 mmol, 3.20 Äq.), Ammoniumacetat (6.75 g, 87.5 mmol, 2.50 Äq.) in Essigsäure (106 mL) wurde drei Stunden unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (50 mL) hinzugefügt. Die saure wässrige Lösung wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 50 mL), gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 × 50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt wurden 7.57 g eines braunen Feststoffs erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol (20 mL) umkristallisiert, es blieb ein gelber Feststoff **153** (4.89 g, 20.6 mmol, 59%) zurück.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 4.89 g (20.6 mmol, 59%), Lit.:<sup>[276]</sup> 51%.

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 237.26 g/mol.

$R_f$  = 0.65 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 110.0–114.5 °C.

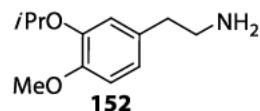
**ESI-MS:**  $m/z$  = 283.3 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3110, 2932, 1512, 1491, 1258, 1229, 1137, 972, 957, 804.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13.6 Hz, 1H, H-1'), 7.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13.6 Hz, 1H, H-2'), 7.17 (dd, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H-5), 7.04 (d, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H-3), 6.91 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, H-6), 4.57 (sept, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.39 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 154.2 (C1), 147.8 (C2), 139.5 (C1'), 135.1 (C2'), 124.6 (C5), 122.7 (C4), 114.9 (C3), 111.9 (C6), 71.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 22.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[276]</sup> überein.

**2-(3-Propan-2-yloxy-4-methoxyphenyl)-1-ethylamin**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Kristensen et al.<sup>[276]</sup>

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Lithiumaluminiumhydrid (2.92 g, 76.9 mmol, 3.81 Äq.) in Diethylether (117 mL) suspendiert. Innerhalb von 45 Minuten wurde eine Lösung des Nitrostyrols **153** (4.80 g, 20.2 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (100 mL) hinzugegotft. Die Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei 80 °C gerührt und nachfolgend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Im Eisbad wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt, bei dieser Temperatur wurde Wasser (11.7 mL) und wässrige Natriumhydroxidlösung (15%, 2.9 mL) hinzugegeben. Es wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die trübe Suspension wurde abgesaugt und der Filterkuchen wiederholt mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1 × 50 mL), Wasser (2 × 50 mL), gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 × 50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein rotes Öl zurück. Das erhaltene Öl **152** (3.73 g, 17.8 mmol, 88%) konnte ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.

**Habitus:** rotes Öl.

**Ausbeute:** 3.73 g (17.8 mmol, 88%), Lit.:<sup>[276]</sup> 99%.

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molekulargewicht:** 209.29 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.01 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

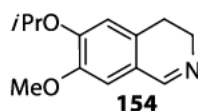
**ESI-MS:** *m/z* = 210.1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3371, 2974, 2932, 1509, 1442, 1257, 1234, 1137, 1109, 1026.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 6.78 (s, 3H, H-2', H-5', H-6'), 4.52 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 2H, H-1), 3.03 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 2H, H-2), 1.34 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 149.8 (C4'), 147.5 (C3'), 128.8 (C1'), 121.5 (C6'), 116.9 (C2'), 112.5 (C5'), 71.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 41.6 (C1), 33.7 (C2), 22.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[276]</sup> überein.

**7-Methoxy-6-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisochinolin**

Nach einer modifizierten Vorschrift von J. Robinson et al.<sup>[230]</sup>

Eine Lösung aus Amin **152** (3.60 g, 17.2 mmol) und Triethylamin (2.62 mL, 18.9 mmol, 1.10 Äq.) in Ethylformiat (4.62 mL, 56.8 mmol, 3.30 Äq.) wurde unter Rühren einen Tag auf 70 °C erhitzt. Im Nachfolgenden wurde überschüssiges Ethylformiat am Rotationsverdampfer destillativ entfernt.

Das so gewonnene Formiat (braunes Öl, 1.63 g, 6.87 mmol, 40%) wurde in trockenem Dichlormethan (3 mL) gelöst und zu einer Suspension aus Phosphorpentachlorid (1.71 g, 8.23 mmol, 1.20 Äq.) in Dichlormethan (5 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach auf eine Eis/Hexan-Mischung (5 g Eis, 5 mL Hexan) gegossen. Die wässrige Phase wurde separiert, die organische Phase wurde mit Wasser (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden durch portionsweise Zugabe von festem Kaliumhydroxid auf einen pH-Wert von ca. 12 eingestellt. Die alkalisierte wässrige Lösung wurde daraufhin mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein gelbes Öl zurück, welches über Tage hinweg langsam zu einem gelben Feststoff **154** (1.01 g, 4.61 mmol, 67%) erstarrte.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 1.01 g (4.61 mmol, 27% über zwei Stufen).

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>.

**Molekulargewicht:** 219.28 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.04 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1, markante blaue Fluoreszenz).

**Schmelzbereich:** 56.9–58.0 °C.

**ESI-MS:**  $m/z = 220.1$  (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 220.1332$ , gefunden:  $m/z = 220.1333$ .

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu} = 2975, 2947, 2834, 1507, 1319, 1281, 1267, 1110, 850, 777$ .

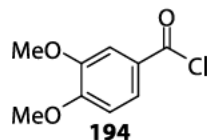
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 8.22 (t, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, H-1), 6.81 (s, 1H, H-8), 6.67 (s, 1H, H-5), 4.60 (sept, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 2H, H-3), 2.66 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 2H, H-4), 1.39 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ [ppm] = 159.9 (C1), 150.0 (C6), 149.1 (C7), 129.9 (C4<sub>a</sub>), 121.6 (C8<sub>a</sub>), 113.9 (C5), 111.4 (C8), 71.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 47.4 (C3), 24.9 (C4), 22.2 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### 5.3 Azalamellarinsynthesen

#### 5.3.1 Versuche zur Synthese von Azalamellarin G-trimethylether

##### Veratrumsäurechlorid



Nach einer Vorschrift von Glorius et al.<sup>[298]</sup>

Zu einer Lösung aus Veratrumsäure **221** (364 mg, 2.00 mmol) in trockenem Dichlormethan (5 mL) wurde Oxalylchlorid (206  $\mu$ L, 2.40 mmol, 1.20 Äq.) und zwei Tropfen trockenes Dimethylformamid hinzugegeben. Die Lösung wurde zwei Stunden und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein beiger Feststoff **194** (402 mg, 2.00 mmol, quantitativ) zurück.

**Habitus:** beiger Feststoff.

**Ausbeute:** 402 mg (2.00 mmol, quantitativ).

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub>.

**Molekulargewicht:** 200.63 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 68.5–70.0 °C, Lit.:<sup>[327]</sup> 69–71 °C.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 183.2 (100%, [M – Cl + OH]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3003, 2964, 2838, 2625, 1672, 1296, 1232, 1022, 757, 630.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.85 (dd, <sup>4</sup>J = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, 1H, H-6), 7.54 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, H-2), 6.94 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, H-5), 3.98 (s, 3H, C4-OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, C3-OCH<sub>3</sub>).

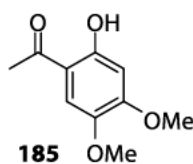
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 167.5 (CO), 155.3 (C4), 149.1 (C3), 127.4 (C6), 125.6 (C1), 112.9 (C2), 110.5 (C5), 56.5 (C4-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C3-OCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[328]</sup> überein.



### 5.3.1.1 Synthese des Cumarins

#### 2-Hydroxy-4,5-dimethoxyacetophenon



Nach einer modifizierten Vorschrift von Tamariz et al.<sup>[329]</sup>

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3,4-Dimethoxyphenol (**118**) (2.00 g, 13.0 mmol) und Acetanhydrid (2.45 mL, 26.0 mmol, 2.00 Äq.) in einem ausgeheizten 10 mL-Schlenkrohr vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt. Im Stickstoffgegenstrom wurde Bortrifluorid-diethyletherat (98%, 1.67 mL, 13.0 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Nach zwei Stunden und 50 Minuten ließ sich das Edukt mittels Dünnschichtchromatographie nicht mehr nachweisen. Die Reaktion wurde beendet, indem die Reaktionslösung auf Eis/Wassergemisch (40 mL) gegeben wurde. Unter starkem Rühren wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben, bis ein neutraler pH-Wert erreicht wurde. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 100 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 10%→74% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Die Titelverbindung **185** (1.90 g, 9.68 mmol, 74%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

**Habitus:** hellgelber Feststoff.

**Ausbeute:** 1.90 g (9.68 mmol, 74%), Lit.:<sup>[329]</sup> 82%, farbloser Feststoff.

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 196.20 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 112.0–113.4 °C, Lit.:<sup>[329]</sup> 107–108 °C.

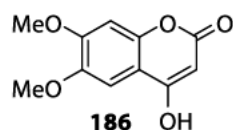
**ESI-MS:** *m/z* = 197.1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3010, 2969, 2843, 1630, 1508, 1202, 1190, 837, 806, 569.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 12.65 (s, 1H, OH), 7.04 (s, 1H, H-6), 6.44 (s, 1H, H-3), 3.91 (s, 3H, C4-OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, C5-OCH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 202.2 (CO), 160.2 (C2), 156.9 (C4), 142.0 (C5), 111.8 (C1), 111.7 (C6), 100.7 (C3), 56.8 (C5-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C4-OCH<sub>3</sub>), 26.5 (CO-CH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[329]</sup> überein.

**4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2H-chromen-2-on**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Bryce et al.<sup>[307]</sup>

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Natriumhydrid (60%, 6.12 g, 153 mmol, 5.00 Äq) in Diethylcarbonat (111 mL, 917 mmol, 30.0 Äq) suspendiert. Eine Lösung von Acetophenon **185** (6.00 g, 30.6 mmol) in trockenem Toluol (90 mL) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde fünf Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die erhaltene Mischung durch Zugabe von 2N Salzsäure auf pH-Wert von ca. 2 eingestellt, wobei ein Feststoff ausfiel. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 100 g, Dichlormethan/Methanol, Gradient 0%→7% Methanol, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Die Titelverbindung **186** (6.08 g, 27.4 mmol, 90%) wurde als rosafarbener Feststoff erhalten.

**Habitus:** rosafarbener Feststoff.

**Ausbeute:** 6.08 g (27.4 mmol, 90%), Lit.:<sup>[307]</sup> 54%, farbloser Feststoff.

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>.

**Molekulargewicht:** 222.20 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 9:1).

**Schmelzbereich:** 263.4–271.1 °C (Zersetzung), Lit.:<sup>[330]</sup> 278 °C (Zersetzung).

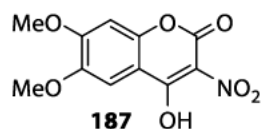
**ESI-MS:** *m/z* = 223.2 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3137, 2970, 1708, 1488, 1383, 1311, 1292, 1194, 1033, 857.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.17 (s, 1H, H-5), 7.02 (s, 1H, H-8), 5.46 (s, 1H, H-3), 3.85 (s, 3H, C7-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, C6-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 166.0 (C4), 162.5 (C2), 153.1 (C7), 149.4 (C8<sub>a</sub>), 145.8 (C6), 107.6 (C4<sub>a</sub>), 103.4 (C5), 100.1 (C8), 88.7 (C3), 56.2 (C7-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C6-OCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[307]</sup> überein.

**4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-3-nitro-2H-chromen-2-on**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Yang et al.<sup>[147]</sup>

Zu einer Suspension des Cumarins **186** (100 mg, 0.450 mmol) in Chloroform (11 mL) wurde eine Mischung aus Salpetersäure (65%, 79.6  $\mu$ L, 2.50 Äq.) und konzentrierter Schwefelsäure (95%, 79.6  $\mu$ L, 3.00 Äq.) zu getropft. Es wurde zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, nachfolgend Salzsäure (30%, 10 mL) hinzugegeben und weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Chloroform (100 mL) beendet, danach wurde die wässrige Phase verworfen. Die organische Phase wurde mit Wasser (1  $\times$  30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt blieb ein gelber Feststoff **187** (107 mg, 0.400 mmol, 89%) zurück, der ohne Reinigung weiter umgesetzt werden konnte.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 107 mg (0.400 mmol, 89%), Lit.:<sup>[147]</sup> 87%.

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>7</sub>.

**Molekulargewicht:** 267.19 g/mol.

$R_f$  = 0.07 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 9:1).

**Schmelzbereich:** 206.2–208.0 °C (heftige Zersetzung), Lit.:<sup>[147]</sup> >220 °C.

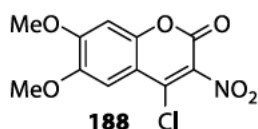
**ESI-MS:**  $m/z$  = 268.1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3475, 2972, 2902, 1613, 1572, 1261, 1049, 996, 790, 651.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.27 (s, 1H, H-5), 6.78 (s, 1H, H-8), 3.81 (s, 3H, C7-OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, C6-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 168.0 (C4), 158.1 (CO), 152.5 (C7), 147.7 (C8<sub>a</sub>), 145.2 (C6), 119.9 (C3), 114.2 (C4<sub>a</sub>), 106.1 (C5), 99.6 (C8), 56.0 (C7-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (C6-OCH<sub>3</sub>).

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

**4-Chlor-6,7-dimethoxy-3-nitro-2H-chromen-2-on**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Yang et al.<sup>[147]</sup>

Im Eisbad wurde Dimethylformamid (324  $\mu\text{L}$ , 4.18 mmol, 2.20 Äq.) auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde vorsichtig Phosphoroxychlorid (391  $\mu\text{L}$ , 4.18 mmol, 2.20 Äq.) hinzugegeben, die resultierende Mischung wurde 15 Minuten gerührt. Nachfolgend wurde das Kältebad entfernt und weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Mit einer Spritze wurde eine Lösung des Nitrocumarins **187** (507 mg, 1.90 mmol) in Dimethylformamid (7 mL) hinzugegeben. Nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (11 mL) beendet. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (1  $\times$  4.4 mL), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (1  $\times$  8.8 mL) gewaschen, in Chloroform (100 mL) aufgenommen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein gelber Feststoff **188** (378 mg, 1.32 mmol, 70%) zurück.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 378 mg (1.32 mmol, 70%), Lit.:<sup>[147]</sup> 93%.

**Summenformel:**  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_6$ .

**Molekulargewicht:** 285.64 g/mol.

$R_f$  = 0.42 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 228.0–230.1 °C, Lit.:<sup>[147]</sup> 217–219 °C.

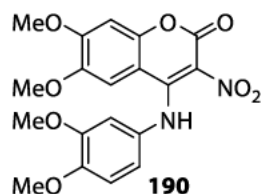
**ESI-MS:**  $m/z$  = 286.0 (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3069, 2923, 2852, 1736, 1530, 1512, 1255, 1005, 756, 630.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  [ppm] = 7.23 (s, 1H, H-5), 6.90 (s, 1H, H-8), 4.02 (s, 3H, C7- $\text{OCH}_3$ ), 3.99 (s, 3H, C6- $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  [ppm] = 156.3 (C7), 152.7 (C2), 148.5 (C4), 148.2 (C6), 142.3 (C8<sub>a</sub>), 134.3 (C3), 108.7 (C4<sub>a</sub>), 106.2 (C5), 100.1 (C8), 57.1 (C- $\text{OCH}_3$ ), 56.7 (C- $\text{OCH}_3$ ).

## 4-[(3,4-Dimethoxyphenyl)amino]-6,7-dimethoxy-3-nitro-2H-chromen-2-on



Nach einer Vorschrift von Vukicevic et al.<sup>[308]</sup>

Zu einer Suspension des Chlornitrocumarins **188** (375 mg, 1.31 mmol) und 3,4-Dimethoxyanilin (**189**) (241 mg, 1.58 mmol, 1.20 Äq.) in Ethylacetat (27 mL) wurde Triethylamin (736  $\mu$ L, 5.24 mmol, 4.00 Äq.) hinzugetropft. Die Suspension wurde vier Stunden und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und es blieb ein gelber Feststoff zurück. Das Produkt **190** (506 mg, 1.26 mmol, 96%) konnte ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 506 mg (1.26 mmol, 96%).

**Summenformel:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>.

**Molekulargewicht:** 402.36 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat/Methanol, 12:7:1).

**Schmelzbereich:** 220.5–222.2 °C.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 403.2 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

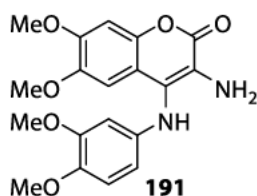
**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 425.0961,

gefunden: [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 425.0965.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3083, 3009, 2940, 2838, 1720, 1615, 1550, 1513, 1264, 1024.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 11.61 (s, 1H), 6.94–6.90 (m, 1H, H-5'), 6.89–6.88 (m, 1H, H-6'), 6.87–6.85 (m, 1H, H-2'), 6.68 (s, 1H, H-8), 6.67 (s, 1H, H-5), 3.91 (s, 3H, C7-OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.29 (s, 3H, C6-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 155.4 (C7), 154.5 (C2), 152.4 (C4), 150.3 (C3'), 150.1 (C8<sub>a</sub>), 149.0 (C4'), 145.2 (C6), 131.3 (C1'), 118.1 (C6'), 116.1 (C3), 111.7 (C5'), 109.2 (C2'), 108.0 (C5), 103.6 (C4<sub>a</sub>), 100.0, (C8), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C6-OCH<sub>3</sub>).

**3-Amino-4-[(3,4-dimethoxyphenyl)amino]-6,7-dimethoxy-2H-chromen-2-on**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Hamel et al.<sup>[309]</sup>

Zu einer Suspension des Nitrocumarins **190** (300 mg, 0.746 mmol) in einem Aceton/Wasser-Gemisches (63 mL, Aceton/Wasser, 3.8:1.0) wurde Natriumdithionit (82%, 1.58 g, 7.46 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben. Die Suspension wurde unter Rühren zwei Stunden auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktion wurden Ethylacetat (300 mL) und gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung (300 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. als Rohprodukt blieb ein brauner Feststoff (267 mg) zurück. Es wurden diverse Versuche unternommen das Rohprodukt zu reinigen. Es wurden Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat), *reversed-phase*-Säulenchromatographie an C<sub>18</sub>-Kieselgel (Acetonitril/Wasser) und Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln (Acetonitril, Wasser, Ethylacetat, Methanol) getestet. Da alle Versuche der Reinigung mit der Zersetzung des Produktes **191** einhergingen, wurde von einer Reinigung abgesehen und das Amin als Rohprodukt weiter umgesetzt.

*Folgende Daten wurden auf Basis des Rohproduktes erhoben:*

**Habitus:** brauner Feststoff.

**Summenformel:** C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.

**Molekulargewicht:** 372.38 g/mol.

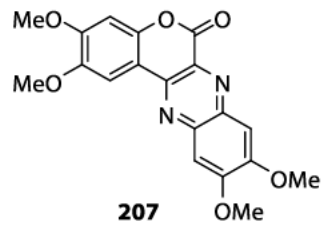
**R<sub>f</sub>** = 0.09 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:** *m/z* = 373.1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>; *m/z* = 373.1394, gefunden: *m/z* = 373.1397.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ [ppm] = 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.91 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, C-OCH<sub>3</sub>).



**2,3,9,10-Tetramethoxy-6H-chromeno[3,4-b]chinoxalin-6-on**

Die Verbindung **207** wurde als Nebenprodukt der Alkylierung des Amins **191** erhalten (siehe Abschnitt 4.2.3.).

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Summenformel:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.

**Molekulargewicht:** 368.35 g/mol.

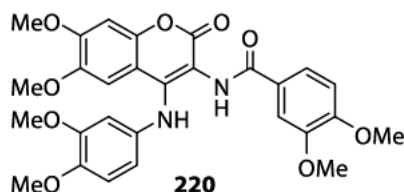
**R<sub>f</sub>** = 0.16 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:** *m/z* = 369.4 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ [ppm] = 8.03 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.16 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.09 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

*Kristallstruktur siehe Anhang.*

**N-[4-{{3,4-Methoxyphenyl}amino}-6,7-dimethoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl]3,4-dimethoxybenzamid**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Linton et al.<sup>[299]</sup>

Zu einer Lösung des Säurechlorids **194** (27.3 mg, 0.136 mmol, 1.10 Äq.) in trockenem Dichlormethan (265 µL) wurde eine Mischung aus Amin **191** (46.2 mg, 0.124 mmol) und Triethylamin (45.2 µL, 0.322 mmol, 2.60 Äq.) in trockenem Dichlormethan (3 mL) hinzugegeben. Die Reaktion wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein braunes Öl zurück, das mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 25 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 0%→96% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt wurde. Als Produkt wurde ein gelber Feststoff **220** (30.3 mg, 0.0565 mmol, 46%) erhalten.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 30.3 mg (0.0565 mmol, 46%).

**Summenformel:** C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>.

**Molekulargewicht:** 536.54 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (Kieselgel, Ethylacetat, 100%).

**Schmelzbereich:** 222.6–223.8 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 537.3 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 537.1868, gefunden: *m/z* = 537.1866.

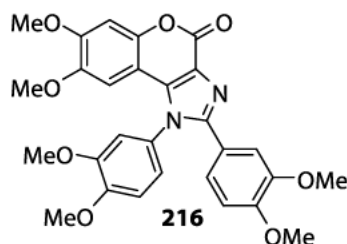
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3271, 3014, 2938, 2837, 1564, 1509, 1263, 1221, 1024, 748.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 8.40 (s, 1H, NHCO), 8.18 (s, 1H, NH), 7.49 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.44 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 6.89 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H, H-5), 6.80 (s, 1H, H-8''), 6.78 (s, 1H, H-5'), 6.73 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 1H, H-5''), 6.64 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H, H-2''), 6.50 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H, H-6''), 3.94 (s, 3H, C4-OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, C3-OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, C7'-OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, C4''-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, C3''-OCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 3H, C6'-OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 167.1 (NHCO), 161.6 (CO), 152.6 (C4), 152.0 (C7'), 149.8 (C3''), 149.2 (C3), 147.5 (C8<sub>a</sub>), 145.8 (C4''), 145.3 (C6'),

143.1 (C4'), 135.3 (C1''), 126.0 (C1), 120.8 (C6), 113.7 (C6''), 111.8 (C5''), 110.7 (C2), 110.5 (C5), 108.1 (C4<sub>a</sub>), 107.5 (C5'), 106.2 (C2''), 106.1 (C3), 99.9 (C8), 56.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (C-OCH<sub>3</sub>), 56.2 (C-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C-OCH<sub>3</sub>).

### 1,2-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxychromeno[3,4-d]imidazol-4-(1H)-on



Nach einer modifizierten Vorschrift von Decker et al.<sup>[331]</sup>

Eine Suspension des Amids **220** (166 mg, 0.309 mmol) in konzentrierter Essigsäure (100%, 16 mL) wurde fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde abgekühlt und mit Wasser (50 mL) und Chloroform (50 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Chloroform (5 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein gelber Feststoff zurück, der mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 25 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 10%→95% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt wurde. Als Produkt wurde ein beiger Feststoff **216** erhalten (112 mg, 0.216 mmol, 70%) erhalten.

**Habitus:** beiger Feststoff.

**Ausbeute:** 112 mg (0.216 mmol, 70%).

**Summenformel:** C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>.

**Molekulargewicht:** 518.52 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (Kieselgel, Ethylacetat, 100%).

**Schmelzbereich:** 260.5–262.1 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 519.3 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 519.1762, gefunden: *m/z* = 519.1767.

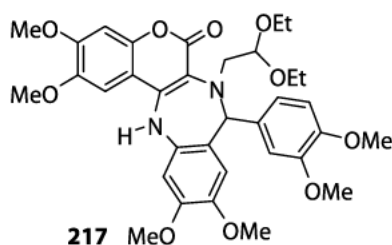
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2994, 2933, 2832, 1732, 1511, 1494, 1257, 1223, 1135, 1018, 768.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.29 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.1 Hz, 1H, H-2'), 7.15 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, 1H, H-2''), 7.13 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, 1H, H-6''), 7.07 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 6.97 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.1 Hz, 1H, H-6'), 6.83 (s, 1H, H-6), 6.64 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz,

$^1\text{H-NMR}$ ,  $^1\text{H}$ , H-5'), 6.11 (s, 1H, H-9), 3.99 (s, 3H, C4''-OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, C3''-OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, C7-OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 3H, C8-OCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 157.7 (CO), 151.2 (C2), 150.6 (C4''), 150.5 (C3''), 150.2 (C4'), 148.6 (C3'), 148.0 (C5<sub>a</sub>), 145.7 (C8), 138.4 (C9<sub>b</sub>), 129.7 (C1''), 124.4 (C3<sub>a</sub>), 121.4 (C1'), 121.4 (C6'), 121.1 (C6''), 111.9 (C2'), 111.7 (C2''), 111.6 (C5''), 110.5 (C5'), 105.0 (C9<sub>a</sub>), 102.0 (C9), 101.1 (C6), 56.7 (C3''-OCH<sub>3</sub>), 56.5 (C4''-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (C7-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C4'-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (C8-OCH<sub>3</sub>).

**7-(2,2-Diethoxyethyl)-8-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,10,11-tetramethoxy-8,13-dihydrochromeno[4,3-b][1,4]benzodiazepine-6(7H)-on**



Die Verbindung **217** wurde als Nebenprodukt des in Kapitel 4.3 beschriebenen Versuches der Alkylierung des Imidazolins **213** erhalten. Das Imidazolin **213** war ausgehend vom Amin **191** (175 mg, 0.470 mmol) hergestellt worden.

**Habitus:** gelbes Öl.

**Ausbeute:** 109.3 mg (0.172 mmol, 37% über zwei Stufen).

**Summenformel:** C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>.

**Molekulargewicht:** 636.70 g/mol.

$R_f$  = 0.08 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:**  $m/z$  = 637.5 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z$  = 637.2759, gefunden:  $m/z$  = 637.2752.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3382, 2933, 1611, 1500, 1234, 1127, 1084, 1025, 1001, 726.

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.70 (d,  $^4J$  = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.30 (s, 1H, NH), 7.17 (s, 1H, H-1), 6.89 (s, 1H, H-12), 6.80 (m, 1H, H-6'), 6.79 (s, 1H, H-9), 6.46 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.42 (s, 1H, H-4), 5.89 (s, 1H, H-8), 5.57 (dd,  $^3J$  = 7.2 Hz,  $^4J$  = 3.6 Hz, 1H, -CH(OEt)<sub>2</sub>), 3.86 (dq,  $^3J$  = 7.1 Hz,  $^4J$  = 6.7 Hz, 1H, -C<sub>a</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82–3.77 (m, 1H, -C<sub>a</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76–3.73 (m, 1H, -C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.64 (dd,

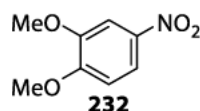
$^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.52 (dq,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 7.0$  Hz, 1H, -C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, C11-OCH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3H, C2-OCH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, C10-OCH<sub>3</sub>), 3.35–3.27 (m, 1H, -NCH<sub>2</sub>-), 3.24 (s, 3H, C4'-OCH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 3H, C3-OCH<sub>3</sub>), 1.20 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, -C<sub>a</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.12 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, -C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 162.6 (CO), 152.5 (C3), 150.1 (C3'), 149.7 (C11), 148.8 (C4'), 147.6 (C4<sub>a</sub>), 146.5 (C2), 144.9 (C10), 143.9 (C13<sub>a</sub>), 136.2 (C1'), 134.2 (C8<sub>a</sub>), 124.1 (C12<sub>a</sub>), 119.9 (C6'), 115.4 (C9), 113.1 (C6<sub>a</sub>), 112.2 (C2'), 111.3 (C5'), 107.9 (C13<sub>b</sub>), 106.0 (C-2), 104.5 (-CH(OEt)<sub>2</sub>), 104.2 (C1), 100.8 (C4), 70.6 (C8), 63.8 (-C<sub>a</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.2 (-C<sub>b</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58.8 (-NCH<sub>2</sub>-), 56.5 (C2-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C3-OCH<sub>3</sub>), 55.2 (C4'-OCH<sub>3</sub>), 16.0 (-CH<sub>2</sub>C<sub>a</sub>H<sub>3</sub>), 15.8 (-CH<sub>2</sub>C<sub>b</sub>H<sub>3</sub>).

### 5.3.2 Versuche zur Synthese von Azalamellarin D

#### 5.3.2.1 Baustein B

##### 3,4-Dimethoxynitrobenzol



Nach einer modifizierten Vorschrift von aus einem Patent von Mulcair et al.<sup>[300]</sup>

Zu einer Lösung von Veratrol **225** (6.40 mL, 50.0 mmol) in Dichlormethan (130 mL) wurde Salpetersäure ( $\geq 65\%$ , 5.20 mL, 80.0 mmol, 1.60 Äq.) hinzugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Dichlormethan (130 mL) und Wasser (50 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde separiert und die organische Phase mit Wasser ( $2 \times 50$  mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt wurde ein gelber Feststoff **232** (8.04 g, 43.9 mmol, 88%) erhalten und bedurfte keiner weiteren Reinigung.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 8.04 g (43.9 mmol, 88%), Lit.:<sup>[300]</sup> 98%.

**Summenformel:**  $C_8H_9NO_4$ .

**Molekulargewicht:** 183.16 g/mol.

$R_f = 0.44$  (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 96.3–97.1 °C, Lit.:<sup>[300]</sup> 90–94 °C.

**ESI-MS:**  $m/z = 184.0$  (100%,  $[M + H]^+$ ).

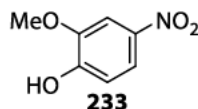
**IR** (ATR,  $cm^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 2969, 2922, 2854, 1497, 1342, 1274, 1234, 1089, 1013, 849$ .

**$^1H$ -NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.92 (dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 2.6$  Hz, H-6), 7.74 (d,  $^4J = 2.6$  Hz, H-2), 6.91 (d,  $^3J = 8.9$  Hz, H-5), 3.98 (C4- $OCH_3$ ), 3.96 (C3- $OCH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 154.5 (C3), 148.9 (C4), 141.5 (C1), 117.8 (C6), 109.8 (C5), 106.4 (C2), 56.5 (C- $OCH_3$ ), 56.3 (C- $OCH_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[300]</sup> überein.



**2-Methoxy-4-nitrophenol**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Nelson et al.<sup>[301]</sup>

Eine Suspension des Nitrobenzols **232** (7.30 g, 39.9 mmol) in wässriger Kaliumhydroxidlösung (145 mL, 14.5 g, 259 mmol, 6.50 Äq.) wurde 19 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (100 mL) und Ethylacetat (100 mL) beendet. Mit konzentrierter Salzsäure (37%) wurde die Reaktionslösung auf einen pH-Wert von ca. 1 gebracht. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige mit Ethylacetat (5 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt blieb ein gelber Feststoff **233** (6.60 g, 39.0 mmol, 98%) zurück, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden konnte.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 6.60 g (39.0 mmol, 98%), Lit.:<sup>[301]</sup> 83%.

**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 169.14 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

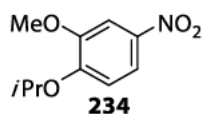
**Schmelzbereich:** 101.2–101.8 °C, Lit.:<sup>[301]</sup> 99.5–101.5 °C.

**ESI-MS:** *nicht gefunden.*

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3347, 3156, 3084, 1501, 1336, 1243, 1089, 1020, 869, 744.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.89 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, H-6), 7.77 (d, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, H-3), 6.99 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, H-5), 6.20 (s, 1H, OH), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 151.8 (C1), 146.2 (C2), 141.3 (C4), 118.8 (C5), 114.1 (C6), 106.5 (C3), 56.6 (OCH<sub>3</sub>).

**1-Isopropoxy-2-methoxy-4-nitrobenzol**

Nach einer modifizierten Vorschrift von George et al.<sup>[240]</sup>

Eine Suspension des Phenols **233** (6.52 g, 38.5 mmol), Isopropylbromid (8.00 mL, 84.8 mmol, 2.20 Äq.), festem Kaliumcarbonat (11.7 g, 84.8 mmol, 2.20 Äq.) und Tetrabutylammoniumbromid (993 mg, 3.08 mmol, 8 mol%) in trockenem Dimethylformamid (130 mL) wurde drei Tage unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Als sich kein Edukt mehr nachweisen ließ wurde die Reaktion im Eisbad abgekühlt und anschließend mit Ethylacetat (650 mL) verdünnt. Die organische Suspension wurde mit Wasser (1 × 650 mL) gewaschen, anschließend wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückgebliebene braune Öl erstarrte innerhalb weniger Sekunden zu einem braunen Feststoff **234** (7.79 g, 36.9 mmol, 96%).

**Habitus:** brauner Feststoff.

**Ausbeute:** 7.79 g (36.9 mmol, 96%).

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 211.22 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 52.3–54.7 °C, Lit.:<sup>[332]</sup> 53 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 212.1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3095, 2970, 2936, 1504, 1334, 1271, 1236, 1093, 1026, 744.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.88 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, H-5), 7.74 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1H, H-3), 6.90 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, 1H, H-6), 4.68 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.43 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 153.3 (C1), 149.7 (C2), 141.2 (C4), 117.8 (C5), 112.3 (C6), 107.1 (C3), 72.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 22.0 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**4-Isopropoxy-3-methoxy-aniliniumchlorid**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Moody et al.<sup>[303]</sup>

Zu einer Lösung des Nitrobenzols **234** (3.00 g, 14.1 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (73 mL) wurde Platin/Aktivkohle (5%, 276 mg, 73.2  $\mu$ mol, 0.5 mol%) hinzugegeben. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre 28 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, aus dem Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trocknung destilliert und der Rückstand in Ethylacetat (40 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit Salzsäure (12N, 1.83 mL, 22.6 mmol, 1.60 Äq.) versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt. Der Rückstand wurde in 40 mL Wasser (40 mL) aufgenommen und mit Ethylacetat (1  $\times$  10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein brauner Feststoff **223** (2.63 g, 12.1 mmol, 86%) zurück.

**Habitus:** brauner Feststoff.

**Ausbeute:** 2.63 g (12.1 mmol, 86%).

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>Cl.

**Molekulargewicht:** 217.69 g/mol.

**Schmelzbereich:** 215.3–215.6 °C.

**ESI-MS:**  $m/z = 182.0$  (100%, [M – Cl + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 181.1181$ ,

gefunden: [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>:  $m/z = 182.1176$ .

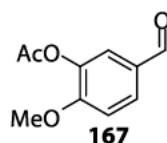
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu} = 3062, 3007, 2623, 2602, 1510, 1267, 1228, 1137, 1030, 934$ .

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 10.18 (s, 3H, NH<sub>3</sub>), 7.04 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H, H-5), 6.97 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H, H-2), 6.88 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 1H, H-6), 4.54 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.24 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 150.3 (C3), 146.2 (C4), 124.7 (C1), 115.7 (C5), 115.0 (C6), 107.5 (C2), 70.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 21.8 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## 5.3.2.2 Baustein A

## 3-Acetyloxy-4-methoxybenzaldehyd



Nach einer modifizierten Vorschrift von Takaya et al.<sup>[305]</sup>

Eine Suspension von Isovanillin **41** (5.00 g, 32.9 mmol) in Dichlormethan (25 mL) wurde im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Es wurden Essigsäureanhydrid (3.73 mL, 39.5 mmol, 1.20 Äq.) und Triethylamin (5.48 mL, 39.5 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und das Eisbad wurde entfernt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden Wasser (30 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (2N, 1 × 15 mL), wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 × 15 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 × 15 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein weißer Feststoff **167** (6.23 g, 32.1 mmol, 98%) zurück, der keiner weiteren Reinigung bedurfte.

**Habitus:** weißer Feststoff.

**Ausbeute:** 6.23 g (32.1 mmol, 98%).

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 194.19 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 85.8–86.9 °C, Lit.:<sup>[333]</sup> 86–88 °C.

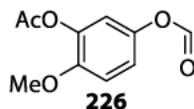
**ESI-MS:** *m/z* = 217.2 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3064, 2862, 1765, 1683, 1270, 1197, 1016, 805, 785, 544.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 9.86 (s, 1H, CHO), 7.75 (dd, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.58 (d, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1H, H-2), 7.07 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H, H-5), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 190.1 (CHO), 168.8 (COCH<sub>3</sub>), 156.4 (C4), 140.3 (C3), 130.3 (C6), 130.1 (C1), 123.5 (C2), 112.1 (C5), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 20.7 (COCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[334]</sup> überein.

**1-Acetyloxy-5-formyloxy-2-methoxybenzol**

Nach einer Vorschrift von Tummatorn et al.<sup>[238]</sup>

Zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung des Iovanillins **167** (1.22 g, 6.28 mmol) in Dichlormethan (12 mL) wurde portionsweise *meta*-Chlorperoxybenzoesäure (70%, 1.86 g, 7.54 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben. Die resultierende Suspension wurde 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Dimethylsulfid (0.28 mL) hinzugegeben und 10 Minuten gerührt, nachfolgend wurde mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfatlösung (3 × 30 mL), gesättigter wässriger Natriumacetatlösung (2 × 30 mL), Wasser (1 × 30 mL) und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1 × 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein farbloses Öl **226** (1.21 g, 5.76 mmol, 92%) zurück, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden konnte. Das erhaltene Formiat zerfällt auch bei kühler dunkler Lagerung innerhalb weniger Tage vollständig zum entsprechenden Phenol **168**.

**Habitus:** farbloses Öl.

**Ausbeute:** 1.21 g (5.76 mmol, 92%).

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>.

**Molekulargewicht:** 210.19 g/mol.

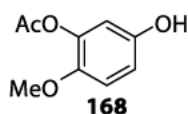
**R<sub>f</sub>** = 0.49 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:** *m/z* = 183.1 (100%, [M – CO]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3015, 2943, 1764, 1736, 1505, 1199, 1180, 1148, 1121, 1013.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 8.25 (s, 1H, CHO), 7.00 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, H-4), 6.95 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, H-3), 6.91 (d, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H, H-6), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 168.8 (COCH<sub>3</sub>), 159.4 (CHO), 149.7 (C2), 143.0 (C5), 140.0 (C1), 119.2 (C4), 116.6 (C5), 112.7 (C3), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 20.8 (COCH<sub>3</sub>).

**3-Acetyloxy-4-methoxyphenol**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Botting et al.<sup>[306]</sup>

Zu einer Lösung des Formiats **226** (1.20 g, 5.71 mmol) in Ethanol (20 mL) wurde langsam unter starkem Rühren wässrige Natriumhydrogencarbonat (5%, 480 mg, 9.12 mL Wasser) hinzugegeben. Die Lösung wurde eine Stunde und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2N Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 5 gebracht. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingedunstet und nachfolgend mit Ethylacetat (5 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1 × 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt wurde ein farbloser Feststoff **168** (997 mg, 5.47 mmol, 96%) erhalten, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden konnte.

**Habitus:** farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 997 mg (5.47 mmol, 96%), Lit.:<sup>[306]</sup> 83%.

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 182.18 g/mol.

R<sub>f</sub> = 0.44 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 105.1–106.0 °C, Lit.:<sup>[335]</sup> 111–112 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 183.1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

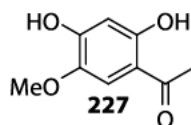
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3415, 3011, 2839, 1741, 1439, 1205, 1181, 1109, 1021, 570.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, H-5), 6.61 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 3.0 Hz, 1H, H-6), 6.53 (d, <sup>4</sup>J = 3.0 Hz, 1H, H-2), 5.25 (s, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 169.8 (COCH<sub>3</sub>), 149.9 (C1), 145.4 (C4), 140.2 (C3), 113.7 (C5), 113.4 (C6), 111.1 (C2), 56.7 (OCH<sub>3</sub>), 21.0 (COCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[306]</sup> überein.



**2,4-Dihydroxy-5-methoxyacetophenon**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Botting et al.<sup>[306]</sup>

Um den Ausschluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit während der Reaktion sicherzustellen wurde das Phenol **168** (900 mg, 4.94 mmol) in ein ausgeheiztes 10 mL-Schlenkrohr überführt, anschließend wurden fünf Argon/Vakuum-Zyklen durchgeführt. Bei moderatem Argongegenstrom wurde unter Rühren Bortrifluoriddiethyletherat (2.22 mL, 13.3 mmol, 3.50 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Vor der Zugabe gesättigter wässriger Natriumacetatlösung (10 mL), wurde die Reaktionslösung im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Der Inhalt des Schlenkrohrs wurde in einen 100 mL Erlenmeyerkolben überführt. Es wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Nachfolgend wurde mit einer Diethylether/Ethylacetatmischung (1:1, 5 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt wurde ein brauner Feststoff **227** (848 mg, 4.65 mmol, 94%) erhalten, der keiner weiteren Reinigung bedurfte.

**Habitus:** brauner Feststoff.

**Ausbeute:** 848 mg (4.65 mmol, 94%), Lit.<sup>[306]</sup> 96%.

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 182.18 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 169.5–170.8 °C.

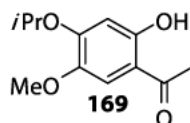
**ESI-MS:** *m/z* = 183.1 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3331, 3016, 2940, 2914, 1510, 1213, 1144, 1020, 678, 566.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 12.58 (s, 1H, C4-OH), 7.05 (s, 1H, H-6), 6.51 (s, 1H, H-3), 6.25 (s, 1H, C2-OH), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 202.0 (COCH<sub>3</sub>), 160.5 (C2), 153.8 (C4), 139.8 (C5), 112.2 (C1), 110.8 (C6), 103.7 (C3), 56.7 (OCH<sub>3</sub>), 26.5 (COCH<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[306]</sup> überein.

**4-(Propan-2-yloxy)-2-hydroxy-5-methoxyacetophenon**

Nach einer modifizierten Vorschrift von George et al.<sup>[240]</sup>

Zu einer Lösung des Acetophenons **227** (846 mg, 6.64 mmol) in Acetonitril (63 mL) wurden Kaliumcarbonat (866 mg, 6.26 mmol, 1.35 Äq.) und Isopropylbromid (100 µL, 9.29 mmol, 2.00 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren 43 Stunden unter Rückfluss erhitzt, dann wurde Tetrabutylammoniumiodid (196 mg, 0.531 mmol, 8 mol%) hinzugegeben. Die Reaktion wurde nach weiteren fünf Stunden beendet. Nach dem Abkühlen wurden Ethylacetat (80 mL) und Wasser (80 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1 × 40 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt blieb ein braunes Öl zurück, das mit Dichlormethan auf Kieselgel aufgezogen wurde und mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 50 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 10%→70% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Als Produkt **169** wurde ein farbloses Öl (1.01 g, 4.52 mmol, 68%) erhalten.

**Habitus:** farbloses Öl.

**Ausbeute:** 1.01 g (4.52 mmol, 68%).

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 224.26 g/mol.

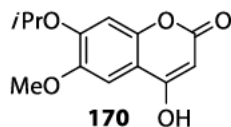
**R<sub>f</sub>** = 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:** *m/z* = 251.3 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2979, 2934, 1627, 1504, 1373, 1331, 1261, 1175, 1110, 829.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 12.61 (s, 1H, OH), 7.07 (s, 1H, H-6), 6.44 (s, 1H, H-3), 4.62 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 202.1 (COCH<sub>3</sub>), 160.2 (C2), 155.8 (C4), 142.6 (C5), 112.9 (C6), 111.6 (C1), 102.1 (C3), 71.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57.2 (OCH<sub>3</sub>), 26.5 (COCH<sub>3</sub>), 21.9 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**4-Hydroxy-6-methoxy-7-(propan-2-yloxy)-2H-chromen-2-on**

Nach einer modifizierten Vorschrift von Bryce et al.<sup>[307]</sup>

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Natriumhydrid (60%, 410 mg, 10.3 mmol, 5.02 Äq.) in Diethylcarbonat (7.45 mL, 61.5 mmol, 30.0 Äq.) suspendiert. Es wurde eine Lösung des Acetophenons **169** (460 mg, 2.05 mmol) in trockenem Toluol (6 mL) hinzugegeben und unter Rückfluss fünf Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung, wurde diese durch Zugabe von 2N Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 2 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde in siedendem Ethylacetat (300 mL) und Wasser (90 mL) gelöst. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und als Rohprodukt wurde ein rötlicher Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan (200 mL) aufgenommen auf Kieselgel aufgezogen und mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 25 g, Dichlormethan/Methanol, Gradient 0%→3% Methanol, Isolera™ One, *Biotage*) gereinigt. Als Produkt wurde ein farbloser Feststoff **170** (297 mg, 1.19 mmol, 58%) erhalten.

**Habitus:** farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 297 mg (1.19 mmol, 58%).

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>.

**Molekulargewicht:** 250.25 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.04 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 234.9–235.6 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 251.3 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

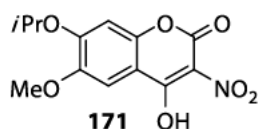
**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 251.0914, gefunden: *m/z* = 251.0916.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2971, 2931, 2830, 2661, 1701, 1520, 1228, 1208, 857, 821.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 12.32 (s, 1H, OH), 7.17 (s, 1H, H-5), 7.02 (s, 1H, H-8), 5.45 (s, 1H, H-3), 4.73 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.30 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 166.0 (C4), 162.6 (CO), 151.1 (C7), 149.4 (C8<sub>a</sub>), 146.2 (C6), 107.4 (C4<sub>a</sub>), 103.7 (C5), 101.6 (C8), 88.7 (C3), 70.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 21.6 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 4-Hydroxy-6-methoxy-3-nitro-7-(propan-2-yloxy)-2H-chromen-2-on



Nach einer modifizierten Vorschrift von Yang et al.<sup>[147]</sup>

Zu einer Suspension des Cumarins **170** (75.0 mg, 300  $\mu\text{mol}$ ) in Chloroform (7.3 mL) wurde Nitriersäure (HNO<sub>3</sub>, 65%, 53.0  $\mu\text{L}$  und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 95%, 50.8  $\mu\text{L}$ ) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, nachfolgend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Salzsäure (30%, 7.5 mL) suspendiert. Es wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit Chloroform (1  $\times$  75 mL) extrahiert und die wässrige Phase verworfen. Die organische Phase mit Wasser (1  $\times$  23 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt wurde ein gelber Feststoff **171** (85.6 mg, 290  $\mu\text{mol}$ , 97%) erhalten, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden konnte.

**Habitus:** gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 85.6 mg (290  $\mu\text{mol}$ , 97%).

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub>.

**Molekulargewicht:** 295.25 g/mol.

$R_f$  = 0.02 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 186.2–186.3 °C.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 296.7 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

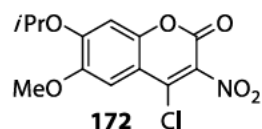
**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>7</sub> + H]<sup>+</sup>;  $m/z$  = 296.0765, gefunden:  $m/z$  = 296.0765.

**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3002, 2984, 1739, 1521, 1451, 1237, 1166, 1024, 874, 779.

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 14.63 (s, 1H, OH), 7.33 (s, 1H, H-5), 6.76 (s, 1H, H-8), 4.74–4.62 (sept, 1H,  $^3J$  = 6.1 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.47 (d,  $^3J$  = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 169.4 (C4), 157.3 (C7), 153.2 (C2), 151.3 (C8<sub>a</sub>), 148.3 (C6), 116.1 (C3), 104.9 (C5), 104.6 (C4<sub>a</sub>), 100.9 (C8), 73.0 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.7 (2C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### 4-Chlor-6-methoxy-3-nitro-7-(propan-2-yloxy)-2H-chromen-2-on



Nach einer modifizierten Vorschrift von Yang et al.<sup>[147]</sup>

Unter Eiskühlung wurde Dimethylformamid (165  $\mu\text{L}$ , 2.13 mmol, 3.00 Äq.) mit Phosphorylchlorid (166  $\mu\text{L}$ , 1.78 mmol, 2.50 Äq.) gemischt und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach der Entfernung des Eisbades wurde die Mischung weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung des Nitrocumarins **171** (210 mg, 711  $\mu\text{mol}$ ) in Dimethylformamid (3.7 mL) wurde bei Raumtemperatur hinzugegeben, anschließend wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsmischung wurde Wasser (4.2 mL) hinzugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (1  $\times$  1.7 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat (2  $\times$  3.3 mL) gewaschen. Der gewaschene Feststoff wurde in Chloroform (100 mL) aufgenommen und die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es blieb ein brauner Feststoff zurück. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan gelöst, auf Kieselgel aufgezogen und mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 25 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 10% $\rightarrow$ 41% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Als Produkt wurde ein orangener Feststoff **172** (189 mg, 603  $\mu\text{mol}$ , 85%) erhalten.

**Habitus:** orangener Feststoff.

**Ausbeute:** 189 mg (603  $\mu\text{mol}$ , 85%).

**Summenformel:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_6$ .

**Molekulargewicht:** 313.69 g/mol.

$R_f$  = 0.48 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 174.3–176.5 °C.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 336.3 (100%,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

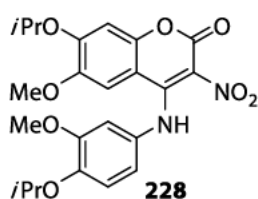
**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_6]^+$ :  $m/z$  = 314.0426, gefunden:  $m/z$  = 314.0427.

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 3008, 2977, 1734, 1538, 1510, 1363, 1235, 1165, 1100, 762.

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.21 (s, 1H, H-5), 6.87 (s, 1H, H-8), 4.76–4.63 (sept, 1H,  $^3J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.47 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 154.9 (C7), 152.9 (C2), 148.8 (C6), 148.5 (C8<sub>a</sub>), 142.4 (C4), 108.2 (C4<sub>a</sub>), 106.5 (C5), 101.4 (C8), 72.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.7 (2C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

**6-Methoxy-4-([3-methoxy-4-(propan-2-yloxy)phenyl]amino)-3-nitro-7-(propan-2-yloxy)-2H-chromen-2-on**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Vukicevic et al.<sup>[308]</sup>

Zu einer Lösung des Nitrocumarins **172** (120.0 mg, 0.3825 mmol) und des Hydrochlorids **223** (100.0 mg, 0.4594 mmol, 1.201 Äq.) in Ethylacetat (3 mL) wurde Triethylamin (215.0  $\mu\text{L}$ , 1.530 mmol, 4.000 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (50 mL) aufgenommen. Die organische Lösung wurde mit Salzsäure (1N, 40 mL), Wasser (40 mL), gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (40 mL) gewaschen und anschließend auf Kieselgel aufgezogen. Das Rohprodukt wurde mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 25 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 10% $\rightarrow$ 95% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Als Produkt **228** wurde ein gelbes Öl (115.2 mg, 0.3385 mmol, 88%) erhalten.

**Habitus:** gelbes Öl.

**Ausbeute:** 155.2 mg (0.3385 mmol, 88%).

**Summenformel:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$ .

**Molekulargewicht:** 458.47 g/mol.

$R_f = 0.33$  (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:**  $m/z = 459.3$  (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

**ESI-HRMS:** berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_8]^+$  :  $m/z = 459.1762$ , gefunden:  $m/z = 459.1759$ .

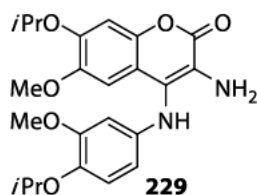


IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu} = 3322, 2978, 2936, 1719, 1613, 1545, 1507, 1232, 1189, 1105$ .

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 11.66 (s, 1H, NH), 6.93 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, H-5'), 6.85 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, H-2'), 6.84–6.80 (m, 1H, H-6'), 6.68 (s, 2H, H-5, H-8), 4.65–4.57 (m, 1H, C7-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.57–4.49 (m, 1H, C4'-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.40 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 6H, C7-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.37 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 6H, C4'-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 154.7 (C2), 154.2 (C7), 152.7 (C8<sub>a</sub>), 151.7 (C3'), 150.2 (C4), 147.4 (C4'), 145.8 (C6), 131.6 (C1'), 118.1 (C6'), 116.1 (C5'), 116.1 (C3), 109.9 (C2'), 108.5 (C<sub>ar</sub>), 103.2 (C4<sub>a</sub>), 101.4 (C<sub>ar</sub>), 72.3 (C7-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 72.0 (C4'-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.5 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C6-OCH<sub>3</sub>), 22.0 (2C, C4'-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.7 (2C, C7-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**3-Amino-6-methoxy-4-{{3-methoxy-4-(propan-2-yloxy)phenyl}amino}-7-(propan-2-yloxy)-2H-chromen-2-on**



Nach einer modifizierten Vorschrift von Hamel et al.<sup>[309]</sup>

Eine Suspension des Nitrocumarins **228** (95.0 mg, 0.207 mmol, 1.00 Äq.) und Natriumdithionit (82%, 440 mg, 2.07 mmol, 10.0 Äq.) in einer Aceton/Wasser-Mischung (15 mL Aceton, 4 mL Wasser) wurde vier Stunden auf 50 °C erwärmt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat (95 mL) und Wasser (95 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde separiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5 × 22 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt (87.2 mg, ca. 68% **229** und ca. 22% **240**) wurde aufgrund der Instabilität der Wunschkomponente **229** ohne Reinigung weiter umgesetzt.

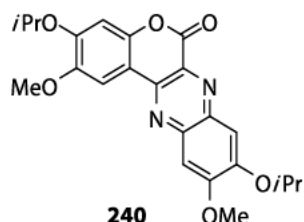
*Zur Reaktionskontrolle wurden Daten erhoben, bei denen sich die folgenden der Komponente **229** der Mischung plausibel zuordnen ließen:*

**ESI-MS:**  $m/z = 429.3$  (100%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.86 (s, 1H), 6.82 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H, H-5'), 6.79 (s, 1H), 6.45 (d,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, H-2'), 6.34 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, H-6'), 5.78 (s, 1H), 4.56 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.40 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.40 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.32 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### 2,10-Dimethoxy-3,9-bis(propan-2-yloxy)-6H-chromeno[3,4-b]chinoxalin-6-on



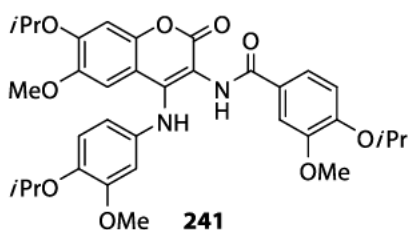
Die Verbindung **240** wurde als Nebenprodukt der Reduktion der Substanz **229** erhalten (siehe Abschnitt 4.3.3).

Zur Reaktionskontrolle wurden Daten erhoben, bei denen sich die folgenden der Komponente **240** der Mischung plausibel zuordnen ließen:

ESI-MS:  $m/z = 425.3$  (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.80 (sept, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.67 (sept, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 4H, OCH<sub>3</sub>), 1.51 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.47 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### 3-Methoxy-N-[6-methoxy-4-{{3-methoxy-4-(propan-2-yloxy)phenyl}amino}-2-oxo-7-(propan-2-yloxy)-2H-chromen-3-yl]4-(propan-2-yloxy)benzamid



Nach einer modifizierten Vorschrift von Linton et al.<sup>[299]</sup>

In einem ausgeheizten 10 mL-Schlenkkolben wurde das Säurechlorid **223** (38.7 mg, 0.169 mmol, 1.73 Äq.) unter Argonatmosphäre in trockenem Dichlormethan (0.40 mL) gelöst. Unter Argongegenstrom wurde eine Lösung des Gemisches des Amins **229** (60.4 mg, 68%, 0.0975 mmol, 1.00 Äq.) und von Triethylamin (51.0 µL, 0.367 mmol, 3.76 Äq.) in trockenem Dichlormethan (3.6 mL) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurde der ausgefallene

farblose Feststoff durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wurde auf Kieselgel aufgezogen und das Rohprodukt mittels *flash*-Chromatographie an Kieselgel (KP-Sil 25 g, Cyclohexan/Ethylacetat, Gradient 10%→64% Ethylacetat, Isolera™ One, Biotage) gereinigt. Als Produkt wurde ein gelbes Öl **241** (38.2 mg, 0.0615 mmol, 63%) erhalten.

**Habitus:** gelbes Öl.

**Ausbeute:** 38.2 mg (0.0615 mmol, 63%).

**Summenformel:** C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>.

**Molekulargewicht:** 620.70 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**ESI-MS:** *m/z* = 621.4 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

**ESI-HRMS:** berechnet für [C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>]<sup>+</sup>: *m/z* = 621.2807, gefunden: *m/z* = 621.2804.

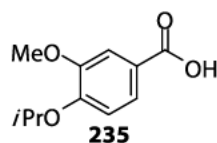
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 3274, 2976, 2932, 1601, 1504, 1261, 1219, 1105, 940, 846.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 8.34 (s, 1H, C3-NH), 8.19 (s, 1H, C4-NH), 7.47–7.45 (m, 1H, H-6'), 7.45 (s, 1H, H-2'), 6.92–6.89 (m, 1H, H-5'), 6.80 (s, 1H, H-8), 6.79–6.78 (m, 1H, H-5), 6.78–6.76 (m, 1H, H-5''), 6.63 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, 1H, H-2''), 6.46 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.6 Hz, 1H, H-6''), 4.64 (sept, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, C4'-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.58 (sept, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, C7-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.39 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, C4''-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, C3'-OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, C3''-OCH<sub>3</sub>), 3.41 (s, 3H, C6-OCH<sub>3</sub>), 1.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 6H, C7-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, 6H, C4'-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 6H, C4''-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 167.2 (NHCO), 161.7 (C2), 151.6 (C3''), 151.2 (C4'), 150.4 (C7), 150.2 (C3'), 147.4 (C8<sub>a</sub>), 146.1 (C6), 143.6 (C4''), 142.9 (C4), 136.1 (C1''), 125.8 (C1'), 120.7 (C6'), 117.7 (C5''), 113.7 (C5'), 113.6 (C6''), 111.4 (C2'), 108.0 (C5), 107.8 (C3), 106.5 (C2''), 106.1 (C4<sub>a</sub>), 101.9 (C8), 72.5 (C4''-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 71.7 (C7-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 71.5 (C4'-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.3 (C3'-OCH<sub>3</sub>), 56.2 (C3''-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (C6-OCH<sub>3</sub>), 22.3 (2C, C4''-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.0 (2C, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.9 (2C, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## 5.3.2.3 Baustein C

## 3-Methoxy-4-(propan-2-yloxy)-benzoesäure



Nach einer modifizierten Vorschrift von Nan et al.<sup>[304]</sup>

Zu einer Lösung des Aldehyds **44** (3.00 g, 15.4 mmol) in Acetonitril (75 mL) und Wasser (22 mL) wurden Wasserstoffperoxid (35%, 1.39 mL, 16.2 mmol, 1.05 Äq.) und Natriumdihydrogenphosphat (554 mg, 4.62 mmol, 30mol%) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde wässrige Natriumchloridlösung (80%, 2.44 g, 21.6 mmol, 1.40 Äq., in 15 mL Wasser) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. In einem Eisbad wurde die Mischung auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Natriumthiosulfatpentahydrat (459 mg, 1.85 mmol, 15mol%) zugegeben. Danach wurde das Eisbad entfernt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (35 mL) verdünnt und mit Ethylacetat (5 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5 × 40 mL) extrahiert. Nachfolgend wurde die wässrige Phase mit 2N Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 2 eingestellt. Es fiel ein farbloser Feststoff aus, der in Ethylacetat (500 mL) aufgenommen wurde. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es blieb ein farbloser Feststoff **235** (2.86 g, 13.6 mmol, 88%) zurück.

**Habitus:** farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 2.86 g (13.6 mmol, 88%).

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>.

**Molekulargewicht:** 210.23 g/mol.

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1).

**Schmelzbereich:** 149.0–149.9 °C, Lit.:<sup>[202]</sup> 120 °C.

**ESI-MS:** *m/z* = 211.2 (100%, [M + H]<sup>+</sup>).

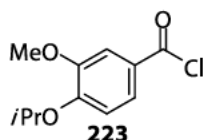
**IR** (ATR, cm<sup>-1</sup>):  $\tilde{\nu}$  = 2969, 2932, 2828, 2648, 1674, 1300, 1270, 1231, 1109, 765, 643.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  [ppm] = 7.74 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.60 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 6.92 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H, H-5), 4.68 (sept, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.42 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 171.9 (COOH), 152.5 (C4), 149.6 (C3), 124.6 (C6), 121.4 (C1), 113.1 (C5), 113.1 (C2), 71.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>[202]</sup> überein.

### 3-Methoxy-4-(propan-2-yloxy)-benzoesäurechlorid



Nach einer modifizierten Vorschrift von Glorius et al.<sup>[298]</sup>

Zu einer Suspension der Säure **235** (2.50 g, 11.9 mmol) und von Oxalylchlorid (2.55 mL, 29.7 mmol, 2.50 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wurden vier Tropfen Dimethylformamid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde vier Tage unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie überwacht. Als sich kein Edukt mehr nachweisen ließ, wurde die Reaktionslösung abgekühlt. Das Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid wurden am Hochvakuumrotationsverdampfer entfernt. Es blieb ein farbloses Öl zurück, das innerhalb von wenigen Sekunden zu einem farblosen Feststoff **223** (2.73 g, 11.9 mmol, quantitativ) erstarrte.

**Habitus:** farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 2.73 g (11.9 mmol, quant.).

**Summenformel:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$ .

**Molekulargewicht:** 228.67 g/mol.

$R_f$  = 0.22 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1).

**Schmelzbereich:** 48.4–49.0 °C.

**ESI-MS:**  $m/z$  = 211.2 (100%,  $[\text{M} - \text{Cl} + \text{H}]^+$ ).

**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  = 2980, 2937, 1747, 1386, 1375, 1263, 1242, 1131, 1104, 756.

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.80 (dd,  $^3J$  = 8.7 Hz,  $^4J$  = 2.2 Hz, 1H, H-6), 7.53 (d,  $^4J$  = 2.2 Hz, 1H, H-2), 6.92 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 1H, H-5), 4.69 (sept,  $^3J$  = 6.0 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.43 (d,  $^3J$  = 6.0 Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 167.4 (COCl), 154.0 (C4), 149.7 (C3), 127.2 (C6), 125.0 (C1), 113.5 (C2), 112.6 (C5), 71.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.9 (2C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] T. L. Simmons, E. Andrianasolo, K. McPhail, P. Flatt, W. H. Gerwick, *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 333-342.
- [2] D. H. Williams, M. J. Stone, P. R. Hauck, S. K. Rahman, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1189-1208.
- [3] R. D. Firn, C. G. Jones, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 382-391.
- [4] R. Macarron, M. N. Banks, D. Bojanic, D. J. Burns, D. A. Cirovic, T. Garyantes, D. V. S. Green, R. P. Hertzberg, W. P. Janzen, J. W. Paslay, U. Schopfer, G. S. Sittampalam, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 188-195.
- [5] D. Howe, M. Costanzo, P. Fey, T. Gojobori, L. Hannick, W. Hide, D. P. Hill, R. Kania, M. Schaeffer, S. St Pierre, S. Twigger, O. White, S. Y. Rhee, *Nature* **2008**, *455*, 47-50.
- [6] Z.-Q. Xiong, J.-F. Wang, Y.-Y. Hao, Y. Wang, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 700-717.
- [7] R. Tohme, N. Darwiche, H. Gali-Muhtasib, *Molecules* **2011**, *16*, 9665-9696.
- [8] K. L. Rinehart, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 1-27.
- [9] A. B. da Rocha, R. M. Lopes, G. Schwartzmann, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2001**, *1*, 364-369.
- [10] M. D. Vera, M. M. Joullié, *Med. Res. Rev.* **2002**, *22*, 102-145.
- [11] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- [12] R. J. Andersen, D. J. Faulkner, C. H. He, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.
- [13] N. Lindquist, W. Fenical, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4570-4574.
- [14] A. Carroll, B. Bowden, J. Coll, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 489-501.
- [15] S. Urban, M. Butler, R. Capon, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1919-1924.
- [16] S. Urban, L. Hobbs, J. Hooper, R. Capon, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1491-1494.
- [17] S. Urban, R. Capon, *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 711-713.



- [18] M. V. R. Reddy, D. J. Faulkner, Y. Venkateswarlu, M. R. Rao, *Tetrahedron* **1997**, 53, 3457-3466.
- [19] M. V. R. Reddy, M. R. Rao, D. Rhodes, M. S. T. Hansen, K. Rubins, F. D. Bushman, Y. Venkateswarlu, D. J. Faulkner, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1901-1907.
- [20] R. A. Davis, A. R. Carroll, G. K. Pierens, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 419-424.
- [21] J.-Y. Ham, H.-J. Kang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 163-166.
- [22] P. Krishnaiah, V. L. N. Reddy, G. Venkataramana, K. Ravinder, M. Srinivasulu, T. V. Raju, K. Ravikumar, D. Chandrasekar, S. Ramakrishna, Y. Venkateswarlu, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1168-1171.
- [23] S. Malla Reddy, M. Srinivasulu, N. Satyanarayana, A. K. Kondapi, Y. Venkateswarlu, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9242-9247.
- [24] H. Zhang, M. M. Conte, X.-C. Huang, Z. Khalil, R. J. Capon, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2656-2663.
- [25] F. Plisson, X.-C. Huang, H. Zhang, Z. Khalil, R. J. Capon, *Chem. – Asian J.* **2012**, 7, 1616-1623.
- [26] J. Bracegirdle, L. P. Robertson, P. A. Hume, M. J. Page, A. V. Sharrock, D. F. Ackerley, A. R. Carroll, R. A. Keyzers, *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 2000-2008.
- [27] W. Y. Yoshida, K. K. Lee, A. R. Carroll, P. J. Scheuer, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1721-1725.
- [28] H. Kang, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3254-3262.
- [29] R. Liu, Y. Liu, Y.-D. Zhou, D. G. Nagle, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1741-1745.
- [30] G. Lambert, *Veliger*. **1980**, 22, 340-344.
- [31] H. Zhang, Z. Zhao, H. Wang, *Mar. Drugs* **2017**, 15, 68.
- [32] G. Romano, M. Costantini, C. Sansone, C. Lauritano, N. Ruocco, A. Ianora, *Mar. Environ. Res.* **2017**, 128, 58-69.
- [33] P. Proksch, R. Edrada, R. Ebel, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, 59, 125-134.
- [34] C. M. Ireland, T. F. Molinski, D. M. Roll, T. M. Zabriskie, T. C. McKee, J. C. Swersey, M. P. Foster, *Bioorganic Marine Chemistry*, Springer (Berlin), Heidelberg, **1989**, 1-46.

- [35] A. Rudi, I. Goldberg, Z. Stein, F. Frolow, Y. Benayahu, M. Schleyer, Y. Kashman, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 999-1003.
- [36] F. Plisson, M. Conte, Z. Khalil, X.-C. Huang, A. M. Piggott, R. J. Capon, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 983-990.
- [37] M. Sugumaran, W. E. Robinson, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2906-2935.
- [38] A. Abebe, Q. F. Kuang, J. J. Evans, M. Sugumaran, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2013**, *27*, 1785-1793.
- [39] C. L. Cantrell, A. Groweiss, K. R. Gustafson, M. R. Boyd, *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *14*, 39-46.
- [40] F. Ishibashi, S. Tanabe, T. Oda, M. Iwao, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 500-504.
- [41] M. Chittchang, P. Batsomboon, S. Ruchirawat, P. Ploypradith, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 457-465.
- [42] S. E. L. Mirski, J. H. Gerlach, S. P. C. Cole, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 2594-2598.
- [43] D. Baunbaek, N. Trinkler, Y. Ferandin, O. Lozach, P. Ploypradith, S. Ruchirawat, F. Ishibashi, M. Iwao, L. Meijer, *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 514-527.
- [44] M. Nguyen, R. C. Marcellus, A. Roulston, M. Watson, L. Serfass, S. R. Murthy Madiraju, D. Goulet, J. Viallet, L. Bélec, X. Billot, S. Acoca, E. Purisima, A. Wiegmanns, L. Cluse, R. W. Johnstone, P. Beauparlant, G. C. Shore, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 19512-19517.
- [45] M. Facompré, C. Tardy, C. Bal-Mahieu, P. Colson, C. Perez, I. Manzanares, C. Cuevas, C. Bailly, *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7392-7399.
- [46] Y. H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Hecht, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14873-14878.
- [47] Y.-H. Hsiang, L. F. Liu, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 1722-1726.
- [48] J. C. Wang, *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 635-692.
- [49] Y.-H. Hsiang, M. G. Lihou, L. F. Liu, *Cancer Res.* **1989**, *49*, 5077-5082.
- [50] P. D'Arpa, C. Beardmore, L. F. Liu, *Cancer Res.* **1990**, *50*, 6919-6924.
- [51] Y.-P. Tsao, P. D'Arpa, L. F. Liu, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 1823-1829.
- [52] Y.-P. Tsao, A. Russo, G. Nyamuswa, R. Silber, L. F. Liu, *Cancer Res.* **1993**, *53*, 5908-5914.

- [53] J. A. Pietenpol, Z. A. Stewart, *Toxicology* **2002**, 181-182, 475-481.
- [54] L. Hartwell, T. Weinert, *Science* **1989**, 246, 629-634.
- [55] M. Vanhuysse, J. Kluza, C. Tardy, G. Otero, C. Cuevas, C. Bailly, A. Lansiaux, *Cancer Lett.* **2005**, 221, 165-175.
- [56] C. Ballot, A. Martoriati, M. Jendoubi, S. Buche, P. Formstecher, L. Mortier, J. Kluza, P. Marchetti, *Mar. Drugs* **2014**, 12, 779-798.
- [57] C. Ballot, J. Kluza, A. Martoriati, U. Nyman, P. Formstecher, B. Joseph, C. Bailly, P. Marchetti, *Mol. Cancer Ther.* **2009**, 8, 3307-3317.
- [58] D. W. Nan Zhang, Yu Zhu, Jian Wang, Hong Lin, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2014**, 15, 9915-9919.
- [59] J. Kluza, M.-A. Gallego, A. Loyens, J.-C. Beauvillain, J.-M. F. Sousa-Faro, C. Cuevas, P. Marchetti, C. Bailly, *Cancer Res.* **2006**, 66, 3177-3187.
- [60] M. A. Gallego, C. Ballot, J. Kluza, N. Hajji, A. Martoriati, L. Castéra, C. Cuevas, P. Formstecher, B. Joseph, G. Kroemer, C. Bailly, P. Marchetti, *Oncogene* **2008**, 27, 1981-1992.
- [61] C. Ballot, J. Kluza, S. Lancel, A. Martoriati, S. M. Hassoun, L. Mortier, J.-C. Vienne, G. Briand, P. Formstecher, C. Bailly, R. Nevière, P. Marchetti, *Apoptosis* **2010**, 15, 769-781.
- [62] S. Khiati, Y. Seol, K. Agama, I. Dalla Rosa, S. Agrawal, K. Fesen, H. Zhang, K. C. Neuman, Y. Pommier, *Mol. Pharmacol.* **2014**, 86, 193-199.
- [63] E. Toufektchan, F. Toledo, *Cancers* **2018**, 10, 135.
- [64] J. S. Fridman, S. W. Lowe, *Oncogene* **2003**, 22, 9030-9040.
- [65] T. Waldman, K. W. Kinzler, B. Vogelstein, *Cancer Res.* **1995**, 55, 5187-5190.
- [66] W. R. Taylor, S. E. DePrimo, A. Agarwal, M. L. Agarwal, A. H. Schönthal, K. S. Katula, G. R. Stark, *Mol. Biol. Cell* **1999**, 10, 3607-3622.
- [67] Noelle E. Huskey, T. Guo, Kimberley J. Evason, O. Momcilovic, D. Pardo, Katelyn J. Creasman, Robert L. Judson, R. Belloch, Scott A. Oakes, M. Hebrok, A. Goga, *Stem Cell Rep.* **2015**, 4, 374-389.
- [68] C.-Y. Wang, M. W. Mayo, R. G. Korneluk, D. V. Goeddel, A. S. Baldwin, *Science* **1998**, 281, 1680-1683.

- [69] M. Kruidering, G. I. Evan, *IUBMB Life* **2000**, *50*, 85-90.
- [70] D. R. Hunter, R. A. Haworth, J. H. Southard, *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 5069-5077.
- [71] M. Zoratti, I. Szabò, *Biochim. Biophys. Acta, Rev. Biomembr.* **1995**, *1241*, 139-176.
- [72] M. Crompton, A. Costi, L. Hayat, *Biochem. J.* **1987**, *245*, 915-918.
- [73] F. Ichas, J.-P. Mazat, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **1998**, *1366*, 33-50.
- [74] J. J. Lemasters, T. P. Theruvath, Z. Zhong, A.-L. Nieminen, *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, *1787*, 1395-1401.
- [75] M. C. Wei, W. X. Zong, E. H. Cheng, T. Lindsten, V. Panoutsakopoulou, A. J. Ross, K. A. Roth, G. R. MacGregor, C. B. Thompson, S. J. Korsmeyer, *Science* **2001**, *292*, 727-730.
- [76] Y. Tsujimoto, T. Nakagawa, S. Shimizu, *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2006**, *1757*, 1297-1300.
- [77] S. Yuan, Christopher W. Akey, *Structure* **2013**, *21*, 501-515.
- [78] A. G. Porter, R. U. Jänicke, *Cell Death Differ.* **1999**, *6*, 99-104.
- [79] P. Li, D. Nijhawan, I. Budihardjo, S. M. Srinivasula, M. Ahmad, E. S. Alnemri, X. Wang, *Cell* **1997**, *91*, 479-489.
- [80] D. G. Kirsch, A. Doseff, B. N. Chau, D.-S. Lim, N. C. de Souza-Pinto, R. Hansford, M. B. Kastan, Y. A. Lazebnik, J. M. Hardwick, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 21155-21161.
- [81] M. M. Gottesman, I. Pastan, *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, *62*, 385-427.
- [82] A. R. Quesada, M. D. García Grávalos, J. L. Fernández Puentes, *Br. J. Cancer* **1996**, *74*, 677-682.
- [83] L. Austin Doyle, D. D. Ross, *Oncogene* **2003**, *22*, 7340-7358.
- [84] X.-C. Huang, X. Xiao, Y.-K. Zhang, T. T. Talele, A. A. Salim, Z.-S. Chen, R. J. Capon, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 3818-3837.
- [85] G. G. Glenner, C. W. Wong, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *120*, 885-890.
- [86] C. L. Masters, G. Simms, N. A. Weinman, G. Multhaup, B. L. McDonald, K. Beyreuther, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*, 4245-4249.
- [87] J. Hardy, G. Higgins, *Science* **1992**, *256*, 184-185.
- [88] D. J. Selkoe, *Neuron* **1991**, *6*, 487-498.

- [89] R. Vassar, *J. Mol. Neurosci.* **2004**, *23*, 105-113.
- [90] L. K. Chico, L. J. Van Eldik, D. M. Watterson, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 892-909.
- [91] M. P. Mazanetz, P. M. Fischer, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 464-479.
- [92] B. Hämmerle, C. Elizalde, J. Galceran, W. Becker, F. J. Tejedor, *Advances in Down Syndrome Research*, Springer (Wien), Wien, **2003**, 129-137.
- [93] I. Ferrer, M. Barrachina, B. Puig, M. Martínez de Lagrán, E. Martí, J. Avila, M. Dierssen, *Neurobiol. Dis.* **2005**, *20*, 392-400.
- [94] Y. Tursynbay, J. Zhang, Z. Li, T. Tokay, Z. Zhumadilov, D. Wu, Y. Xie, *Biomed. Rep.* **2016**, *4*, 140-146.
- [95] R. Velazquez, D. M. Shaw, A. Caccamo, S. Oddo, *Mol. Neurodegener.* **2016**, *11*, 52.
- [96] M. Malumbres, M. Barbacid, *Trends Biochem. Sci.* **2005**, *30*, 630-641.
- [97] T. Ishimaru, J. Lau, A. L. Jackson, J. F. Modiano, R. H. Weiss, *J. Urol.* **2010**, *184*, 2143-2149.
- [98] CDC Morbidity and Mortality Weekly Report, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **1981**, *30*, 250-252.
- [99] CDC Morbidity and Mortality Weekly Report, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **1982**, *31*, 507-508, 513-504.
- [100] UNAIDS, *Global HIV & AIDS statistics - 2019 fact sheet*, **2019**, [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf), (Mai 04, 2020).
- [101] J. P. Bongaarts, F. Pelletier, P. Gerland, *International Handbook of Adult Mortality*, Springer (Niederlande), Dordrecht, **2011**, 171-183.
- [102] F. Barre-Sinoussi, J. Chermann, F. Rey, M. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier, *Science* **1983**, *220*, 868-871.
- [103] R. Gallo, S. Salahuddin, M. Popovic, G. Shearer, M. Kaplan, B. Haynes, T. Palker, R. Redfield, J. Oleske, B. Safai, *Science* **1984**, *224*, 500-503.
- [104] J. Levy, A. Hoffman, S. Kramer, J. Landis, J. Shimabukuro, L. Oshiro, *Science* **1984**, *225*, 840-842.

- [105] A. D. Frankel, J. A. T. Young, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 1-25.
- [106] M.-P. de Béthune, *Antiviral Res.* **2010**, *85*, 75-90.
- [107] Z. Lv, Y. Chu, Y. Wang, *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)* **2015**, *7*, 95-104.
- [108] M. Frick, A. Gaudino, M. Harrington, T. Horn, R. Jefferys, J. Johnson, E. Lessem, M. Low, L. McKenna, *Treatment Action Group (TAG): New York, NY, USA* **2017**, 16-36.
- [109] K. Anstett, B. Brenner, T. Mesplede, M. A. Wainberg, *Retrovirology* **2017**, *14*, 36-36.
- [110] D. Esposito, R. Craigie, *Advances in Virus Research, Vol. 52*, Academic Press (San Diego), USA, **1999**, 319-333.
- [111] F. Bushman, N. R. Landau, E. A. Emini, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 11041-11042.
- [112] C. M. Farnet, B. Wang, J. R. Lipford, F. D. Bushman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93*, 9742-9747.
- [113] C. P. Ridley, M. V. R. Reddy, G. Rocha, F. D. Bushman, D. J. Faulkner, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3285-3290.
- [114] H. Kamiyama, Y. Kubo, H. Sato, N. Yamamoto, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7541-7550.
- [115] J. Hoshino, E.-J. Park, T. P. Kondratyuk, L. Marler, J. M. Pezzuto, R. B. van Breemen, S. Mo, Y. Li, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5033-5043.
- [116] D. S. Dimitrov, *Cell* **2000**, *101*, 697-702.
- [117] A. J. Cann, J. Karn, *AIDS* **1989**, *3*.
- [118] D. C. Chan, P. S. Kim, *Cell* **1998**, *93*, 681-684.
- [119] J. A. Esté, A. Telenti, *Lancet* **2007**, *370*, 81-88.
- [120] F. Ishibashi, Y. Miyazaki, M. Iwao, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5951-5962.
- [121] M. Banwell, D. Hockless, *Chem. Commun.* **1997**, *23*, 2259-2260.
- [122] M. G. Banwell, B. L. Flynn, E. Hamel, D. C. R. Hockless, *Chem. Commun.* **1997**, *2*, 207-208.
- [123] D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labroli, C. A. Sehon, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54-62.



- [124] C. Peschko, C. Winklhofer, W. Steglich, *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 1147-1152.
- [125] M. Díaz, E. Guitián, L. Castedo, *Synlett* **2001**, *2001*, 1164-1166.
- [126] P. Cironi, I. Manzanares, F. Albericio, M. Álvarez, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2959-2962.
- [127] M. Marfil, F. Albericio, M. Álvarez, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8659-8668.
- [128] P. Cironi, C. Cuevas, F. Albericio, M. Álvarez, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8669-8675.
- [129] P. Ploypradith, C. Mahidol, P. Sahakitpichan, S. Wongbundit, S. Ruchirawat, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 866-868.
- [130] D. Pla, A. Marchal, C. A. Olsen, F. Albericio, M. Álvarez, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8231-8234.
- [131] P. Mathew, C. V. Asokan, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 475-478.
- [132] T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3755-3757.
- [133] N. Fujikawa, T. Ohta, T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 594-604.
- [134] P. Ploypradith, T. Petchmanee, P. Sahakitpichan, N. D. Litvinas, S. Ruchirawat, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9440-9448.
- [135] C. Peschko, C. Winklhofer, A. Terpin, W. Steglich, *Synthesis* **2006**, *18*, 3048-3057.
- [136] T. Fukuda, E.-i. Sudo, K. Shimokawa, M. Iwao, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 328-338.
- [137] J. C. Liermann, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4526-4531.
- [138] K. Hasse, A. C. Willis, M. G. Banwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 88-99.
- [139] M. Iwao, T. Fukuda, S. Saeki, T. Ohta, *Heterocycles* **2010**, *80*, 841-846.
- [140] Q. Li, J. Jiang, A. Fan, Y. Cui, Y. Jia, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 312-315.
- [141] B. L. Flynn, M. Banwell, *Heterocycles* **2012**, *84*, 1141-1170.
- [142] A. Ramírez-Rodríguez, J. M. Méndez, C. C. Jiménez, F. León, A. Vazquez, *Synthesis* **2012**, *44*, 3321-3326.
- [143] D. Imbri, J. Tauber, T. Opatz, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 15080-15083.
- [144] M. Komatsubara, T. Umeki, T. Fukuda, M. Iwao, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 529-537.
- [145] K. Ueda, K. Amaike, R. M. Maceiczkyk, K. Itami, J. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13226-13232.

- [146] C. Dialer, D. Imbri, S. P. Hansen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11605-11610.
- [147] K. B. Manjappa, J.-R. Syu, D.-Y. Yang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 332-335.
- [148] D. M. Lade, A. B. Pawar, P. S. Mainkar, S. Chandrasekhar, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4998-5004.
- [149] K. B. Manjappa, J.-M. Lin, D.-Y. Yang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7648-7656.
- [150] H. J. Shirley, M. Koyioni, F. Muncan, T. J. Donohoe, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4334-4338.
- [151] A. L. Henne, W. F. Zimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1362-1363.
- [152] R. N. Haszeldine, A. G. Sharpe, *J. Chem. Soc. Resumed* **1952**, 993-1001.
- [153] N. B. Desai, N. McKelvie, F. Ramirez, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745-1747.
- [154] T. Luu, Y. Morisaki, N. Cunningham, R. R. Tykwinski, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9622-9629.
- [155] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- [156] A. O. King, N. Okukado, E.-i. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684.
- [157] A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625-3633.
- [158] A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475-4478.
- [159] W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 981-981.
- [160] S. Hünig, M. Kiessel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 380-392.
- [161] N. Clauson-Kaas, Z. Tyle, *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 667-670.
- [162] C. Friedel, *Compt. Rendus* **1877**, *84*, 1450-1454.
- [163] B. L. Bray, P. H. Mathies, R. Naef, D. R. Solas, T. T. Tidwell, D. R. Artis, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317-6328.
- [164] C. Zonta, F. Fabris, O. De Lucchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1003-1006.
- [165] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
- [166] A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 595-596.
- [167] P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941-2944.
- [168] S. Martina, V. Enkelmann, G. Wegner, A.-D. Schlüter, *Synthesis* **1991**, *1991*, 613-615.

- [169] A. Fürstner, H. Krause, O. R. Thiel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6373-6380.
- [170] R. Pummerer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2282-2291.
- [171] M. Kennedy, M. Anthony Mckervery, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press (Oxford), USA, **1991**, 193-216.
- [172] D. Craig, K. Daniels, A. R. MacKenzie, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7803-7816.
- [173] M. L. Bannasar, J.-M. Jiménez, B. Vidal, B. A. Sufi, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9605-9612.
- [174] A. Fuerstner, H. Weintritt, A. Hupperts, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6637-6641.
- [175] A. Heim, A. Terpin, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 158-159.
- [176] J. T. Gupton, K. E. Krumpe, B. S. Burnham, T. M. Webb, J. S. Shuford, J. A. Sikorski, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14515-14522.
- [177] S. Ruchirawat, T. Mutarapat, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1205-1208.
- [178] M. Iwao, T. Takeuchi, N. Fujikawa, T. Fukuda, F. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4443-4446.
- [179] P. Ploypradith, W. Jinaglueng, C. Pavaro, S. Ruchirawat, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1363-1366.
- [180] C. A. Olsen, N. Parera, F. Albericio, M. Álvarez, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2041-2044.
- [181] M. Nyerges, L. Tóke, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7531-7534.
- [182] P. Ploypradith, R. K. Kagan, S. Ruchirawat, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5119-5125.
- [183] Y.-c. You, G. Yang, A.-l. Wang, D.-p. Li, *Curr. Appl. Phys.* **2005**, *5*, 535-537.
- [184] Y.-C. You, A.-L. Wang, D.-P. Li, G. Yang, *Biomed. Mater.* **2006**, *1*, 7-9.
- [185] J. A. Smith, S. Ng, J. White, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2477-2482.
- [186] S. Su, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744-7745.
- [187] N. Thasana, R. Worayuthakarn, P. Kradanrat, E. Hohn, L. Young, S. Ruchirawat, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9379-9382.
- [188] V. Y. Korotaev, V. Y. Sosnovskikh, I. B. Kutyashev, A. Y. Barkov, Y. V. Shklyaev, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5376-5379.
- [189] J. S. Yadav, K. U. Gayathri, B. V. S. Reddy, A. R. Prasad, *Synlett* **2009**, *01*, 43-46.

- [190] J. T. Gupton, B. C. Giglio, J. E. Eaton, E. A. Rieck, K. L. Smith, M. J. Keough, P. J. Barelli, L. T. Firich, J. E. Hempel, T. M. Smith, R. P. F. Kanters, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4283-4292.
- [191] S. H. Liao, D. H. Hu, A. L. Wang, D. P. Li, *J. Evidence-Based Complementary Altern. Med.* **2011**, 103425.
- [192] J. T. Gupton, N. Telang, J. Patteson, K. Lescalleet, S. Yeudall, J. Sobieski, A. Harrison, W. Curry, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9759-9767.
- [193] K.-L. Zheng, M.-Q. You, W.-M. Shu, Y.-D. Wu, A.-X. Wu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2262-2265.
- [194] R. Klintworth, C. B. de Koning, T. Opatz, J. P. Michael, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11025-11031.
- [195] S. T. Handy, Y. Zhang, H. Bregman, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2362-2366.
- [196] C. Tardy, M. Facompré, W. Laine, B. Baldeyrou, D. García-Gravalos, A. Francesch, C. Mateo, A. Pastor, J. A. Jiménez, I. Manzanares, C. Cuevas, C. Bailly, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1697-1712.
- [197] M. G. Banwell, E. Hamel, D. C. R. Hockless, P. Verdier-Pinard, A. C. Willis, D. J. Wong, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4627-4638.
- [198] T. Ohta, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8143-8153.
- [199] D. Pla, A. Francesch, P. Calvo, C. Cuevas, R. Aligué, F. Albericio, M. Álvarez, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1100-1111.
- [200] L. Shen, X. Yang, B. Yang, Q. He, Y. Hu, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 11-18.
- [201] S. Boonya-udtayan, N. Yotapan, C. Woo, C. J. Bruns, S. Ruchirawat, N. Thasana, *Chem. – Asian J.* **2010**, *5*, 2113-2123.
- [202] S. Cananzi, L. Merlini, R. Artali, G. L. Beretta, N. Zaffaroni, S. Dallavalle, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4971-4984.
- [203] C. Neagoie, E. Vedrenne, F. Buron, J.-Y. Mérour, S. Rosca, S. Bourg, O. Lozach, L. Meijer, B. Baldeyrou, A. Lansiaux, S. Routier, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 379-396.
- [204] K. Yoshida, R. Itoyama, M. Yamahira, J. Tanaka, N. Loaëc, O. Lozach, E. Durieu, T. Fukuda, F. Ishibashi, L. Meijer, M. Iwao, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7289-7301.

- [205] L. Shen, N. Xie, B. Yang, Y. Hu, Y. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 807-817.
- [206] J. Tauber, D. Imbri, V. C. Colligs, T. Opatz, *Z. Naturforsch.* **2014**, *69*, 627-640.
- [207] K. Tangdenpaisal, R. Worayuthakarn, S. Karnkla, P. Ploypradith, P. Intachote, S. Sengsai, B. Saimanee, S. Ruchirawat, M. Chittchang, *Chem. – Asian J.* **2015**, *10*, 925-937.
- [208] A. Theppawong, P. Ploypradith, P. Chuawong, S. Ruchirawat, M. Chittchang, *Chem. – Asian J.* **2015**, *10*, 2631-2650.
- [209] T. Fukuda, T. Umeki, K. Tokushima, G. Xiang, Y. Yoshida, F. Ishibashi, Y. Oku, N. Nishiya, Y. Uehara, M. Iwao, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6563-6580.
- [210] V. Colligs, S. P. Hansen, D. Imbri, E.-J. Seo, O. Kadioglu, T. Efferth, T. Opatz, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6137-6148.
- [211] V. Y. Korotaev, I. B. Kutyashev, A. Y. Barkov, Y. S. Rozhkova, I. V. Plekhanova, Y. V. Shklyayev, V. Y. Sosnovskikh, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 150916.
- [212] D. Pla, A. Marchal, C. A. Olsen, A. Francesch, C. Cuevas, F. Albericio, M. Álvarez, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3257-3268.
- [213] M. Chittchang, M. Paul Gleeson, P. Ploypradith, S. Ruchirawat, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2165-2172.
- [214] M. J. Vicent, R. Duncan, *Trends Biotechnol.* **2006**, *24*, 39-47.
- [215] A. K. Iyer, G. Khaled, J. Fang, H. Maeda, *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 812-818.
- [216] T. Konno, H. Maeda, K. Iwai, S. Maki, S. Tashiro, M. Uchida, Y. Miyauchi, *Cancer* **1984**, *54*, 2367-2374.
- [217] Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res.* **1986**, *46*, 6387-6392.
- [218] J. W. Nichols, Y. H. Bae, *J. Controlled Release* **2014**, *190*, 451-464.
- [219] F. Danhier, *J. Controlled Release* **2016**, *244*, 108-121.
- [220] W. v. Miller, J. Plöchl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2718-2720.
- [221] S. Bodforss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 1111-1115.
- [222] N. Meyer, T. Opatz, *Synlett* **2003**, 1427-1430.
- [223] F. Tiemann, W. Haarmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 608-623.
- [224] V. C. Colligs, C. Dialer, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *30*, 4064-4070.
- [225] V. Kumar, A. Awasthi, A. Salam, T. Khan, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11596-11603.

- [226] S. Vyasamudri, D.-Y. Yang, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1092-1100.
- [227] N. Meyer, F. Werner, T. Opatz, *Synthesis* **2005**, *6*, 945-956.
- [228] F. Werner, N. Blank, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *23*, 3911-3915.
- [229] J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.
- [230] J. C. Rohloff, N. H. Dyson, J. O. Gardner, T. V. Alfredson, M. L. Sparacino, J. Robinson, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1935-1938.
- [231] A. Bischler, B. Napieralski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903-1908.
- [232] M. Ito, T. Iwata, K. Tsukida, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4346-4351.
- [233] V. von Richter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 552-554.
- [234] A. Wurtz, *J. Prakt. Chem.* **1872**, *5*, 457-464.
- [235] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 4. deutsche Auflage ed., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**.
- [236] M. Banwell, J. Cameron, M. Collis, G. Crisp, R. Gable, E. Hamel, J. Lambert, M. Mackay, M. Reum, J. Scoble, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 705-728.
- [237] L. Bouveault, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1904**, *31*, 1322-1327.
- [238] J. Tummatorn, P. Khorphueang, A. Petsom, N. Muangsin, N. Chaichit, S. Roengsumran, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11878-11885.
- [239] E. Marzi, M. Schlosser, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3393-3401.
- [240] A. W. Markwell-Heys, K. K. W. Kuan, J. H. George, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4228-4231.
- [241] S.-Y. Lin, C.-L. Chen, Y.-J. Lee, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2968-2971.
- [242] D. J. Edwards, J. A. Hadfield, T. W. Wallace, S. Ducki, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 219-231.
- [243] C. Reus, N.-W. Liu, M. Bolte, H.-W. Lerner, M. Wagner, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3518-3523.
- [244] X. Han, B. M. Stoltz, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600-7605.
- [245] S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132-1136.
- [246] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295-4298.
- [247] J. M. Saa, G. Martorell, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1963-1966.
- [248] G. A. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 119-122.



- [249] A. Wurtz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 96, 364-375.
- [250] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.
- [251] C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. – Eur. J.* **2006**, 12, 4743-4748.
- [252] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 2866-2873.
- [253] Y.-K. Liu, Z.-L. Li, J.-Y. Li, H.-X. Feng, Z.-P. Tong, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2022-2025.
- [254] Y. Tamaru, Y. Yamada, K. Inoue, Y. Yamamoto, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1286-1292.
- [255] Y. Tamaru, Y. Yamada, Z.-i. Yoshida, *Tetrahedron* **1979**, 35, 329-340.
- [256] C. Challa, J. Vellekkatt, J. Ravindran, R. S. Lankalapalli, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 8588-8592.
- [257] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.
- [258] C. R. Graves, B.-S. Zeng, S. T. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12596-12597.
- [259] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, 56, 137-144.
- [260] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505-5507.
- [261] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Resumed* **1946**, 39-45.
- [262] N. Koichi, M. Anri, S. Kazuhiko, M. Teruaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 2773-2776.
- [263] M. Teruaki, T. Katsuji, K. Isao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 1491-1491.
- [264] B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888-890.
- [265] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.
- [266] D. Seyferth, A. W. Dow, H. Menzel, T. C. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1080-1082.
- [267] S. Mori, I. Sakai, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3380-3382.
- [268] E. Kühnel, D. D. P. Laffan, G. C. Lloyd-Jones, T. Martínez del Campo, I. R. Shepperson, J. L. Slaughter, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7075-7078.
- [269] E. Baciocchi, E. Muraglia, G. Sleiter, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2486-2490.

- [270] T. M. Kosak, H. A. Conrad, A. L. Korich, R. L. Lord, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *34*, 7460-7467.
- [271] J. Siegrist, S. Aschwanden, S. Mordhorst, L. Thöny-Meyer, M. Richter, J. N. Andexer, *ChemBioChem* **2015**, *16*, 2576-2579.
- [272] S. Mordhorst, J. Siegrist, M. Müller, M. Richter, J. N. Andexer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4037-4041.
- [273] J. Siegrist, J. Netzer, S. Mordhorst, L. Karst, S. Gerhardt, O. Einsle, M. Richter, J. N. Andexer, *FEBS Lett.* **2017**, *591*, 312-321.
- [274] J. Bourgeois, I. Dion, P. H. Cebrowski, F. Loiseau, A.-C. Bédard, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 874-875.
- [275] R. Beugelmans, G. Roussi, E. González Zamora, A.-C. Carbonnelle, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5089-5112.
- [276] F. Crestey, A. A. Jensen, M. Borch, J. T. Andreasen, J. Andersen, T. Balle, J. L. Kristensen, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9673-9682.
- [277] L. Henry, *Bull. Soc. Chim. Fr* **1895**, *13*, 999.
- [278] F. A. Luzzio, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915-945.
- [279] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55-68.
- [280] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3-26.
- [281] C. A. Lipinski, *Drug Discovery Today: Technol.* **2004**, *1*, 337-341.
- [282] K. Fries, G. Finck, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 4271-4284.
- [283] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 655-657.
- [284] C. Pomeranz, *Monatsh. Chem. Verw. Teile Anderer Wiss.* **1893**, *14*, 116-119.
- [285] P. Fritsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 419-422.
- [286] J. E. Nordlander, D. B. Catalane, K. D. Kotian, R. M. Stevens, J. E. Haky, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 778-782.
- [287] H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528-1532.
- [288] O. Fischer, O. Heiler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 378-386.

- [289] T. Horaguchi, T. Oyanagi, E. C. Creencia, K. Tanemura, T. Suzuki, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 1-6.
- [290] J. T. Kuethe, A. Wong, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7752-7754.
- [291] M. Schöpff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1839-1844.
- [292] O. Shigeru, I. Kazuyuki, S. K $\backslash$ =ichi, T. Toshikazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2374-2378.
- [293] R. Nagarajan, J. Jayashankaran, L. Emmanuvel, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2612-2615.
- [294] Y. Huang, X. Zu, F. Wu, J. Xu, X. Wu, H. Yao, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3123-3128.
- [295] P. Alley, D. Shirley, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1791-1793.
- [296] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- [297] J. Berding, J. A. van Paridon, V. H. S. van Rixel, E. Bouwman, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *15*, 2450-2458.
- [298] A. Lerchen, T. Knecht, M. Koy, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 12149-12152.
- [299] T. L. Schneider, K. T. Halloran, J. A. Hillner, R. R. Conry, B. R. Linton, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 15101-15104.
- [300] CHEEMA, Surindar, Singh, S. Langford, Cheung, Nam, Sang, Beart, Philip, Mark, Macfarlane, Katherine, Jane, Mulcair, Mark, Katherine, Jane, M. Mulcair, *WO/2003/099762* **2003**.
- [301] P. J. Harvison, A. J. Forte, S. D. Nelson, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1737-1743.
- [302] D. Cardwell, R. Robinson, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 255-259.
- [303] C. E. Blunt, C. C. Nawrat, L. LeBozec, M. Liutkus, Y. Liu, W. Lewis, C. J. Moody, *Synlett* **2016**, *27*, 37-40.
- [304] M. Zhang, X.-Y. Yang, W. Tang, T. W. L. Groeneveld, P.-L. He, F.-H. Zhu, J. Li, W. Lu, A. M. Blom, J.-P. Zuo, F.-J. Nan, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 317-321.
- [305] D. Takaya, A. Yamashita, K. Kamijo, J. Gomi, M. Ito, S. Mackawa, N. Enomoto, N. Sakamoto, Y. Watanabe, R. Arai, H. Umeyama, T. Honma, T. Matsumoto, S. Yokoyama, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6892-6905.
- [306] Q. Zhang, N. P. Botting, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12211-12216.

- [307] K. A. Nolan, J. R. Doncaster, M. S. Dunstan, K. A. Scott, A. D. Frenkel, D. Siegel, D. Ross, J. Barnes, C. Levy, D. Leys, R. C. Whitehead, I. J. Stratford, R. A. Bryce, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7142-7156.
- [308] N. S. Radulović, G. A. Bogdanović, P. D. Blagojević, V. S. Dekić, R. D. Vukićević, *J. Chem. Crystallogr.* **2011**, *41*, 545-551.
- [309] K. G. Pinney, M. P. Mejia, V. M. Villalobos, B. E. Rosenquist, G. R. Pettit, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2417-2425.
- [310] G. S. Han, D. J. Yoo, S. K. Kim, S. C. Shim, H. K. Kang, *Photochem. Photobiol.* **1996**, *64*, 525-530.
- [311] S. C. Shim, G. S. Han, *Photochem. Photobiol.* **1997**, *66*, 156-163.
- [312] J. D. Holbrey, W. M. Reichert, R. P. Swatloski, G. A. Broker, W. R. Pitner, K. R. Seddon, R. D. Rogers, *Green Chem.* **2002**, *4*, 407-413.
- [313] H. K. Box, T. O. Howell, W. E. Kennon, G. A. Burk, H. U. Valle, T. K. Hollis, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2191-2195.
- [314] P. H. J. Kouwer, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14042-14052.
- [315] J. S. Wilkes, J. A. Levisky, R. A. Wilson, C. L. Hussey, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263-1264.
- [316] B. Chan, N. Chang, M. Grimmett, *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 2005-2013.
- [317] H. Wang, Y. Wang, C. Peng, J. Zhang, Q. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13217-13219.
- [318] N. Tezuka, K. Shimojo, K. Hirano, S. Komagawa, K. Yoshida, C. Wang, K. Miyamoto, T. Saito, R. Takita, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9166-9171.
- [319] D. Janssen-Müller, S. Singha, F. Lied, K. Gottschalk, F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 6276-6279.
- [320] R. Zhu, Y. Wang, J. Liu, Q. Wang, J. Huang, *Synthesis* **2017**, *49*, 1335-1341.
- [321] A. E. Tschitschibabin, *Chem. Zentralbl.* **1923**, *94*, 725.
- [322] Z. Zhang, T. Ju, M. Miao, J.-L. Han, Y.-H. Zhang, X.-Y. Zhu, J.-H. Ye, D.-G. Yu, Y.-G. Zhi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 396-399.
- [323] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

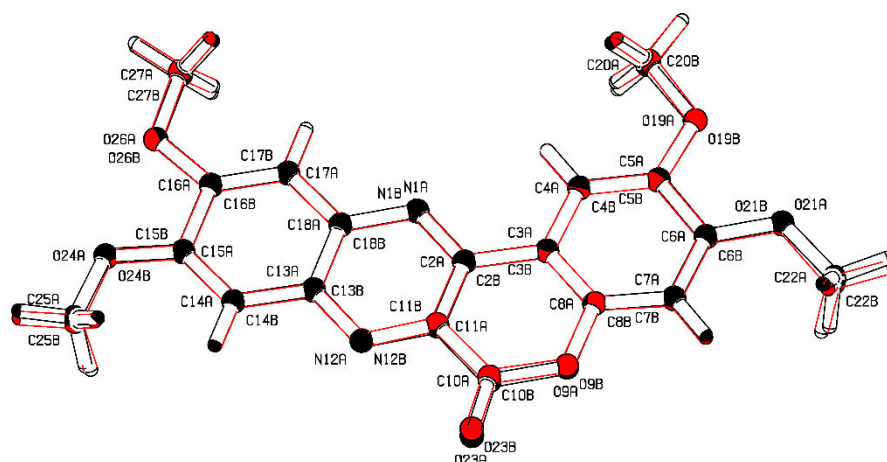
- [324] P. E. Heckelman, C. B. Koch, K. J. Roman, *The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 14 ed., Merck Co. (Inc. Whitehouse Station, NJ) Inc. Whitehouse Station, NJ **2006**.
- [325] A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11801-11805.
- [326] T. Ishikawa, K. Shimooka, T. Narioka, S. Noguchi, T. Saito, A. Ishikawa, E. Yamazaki, T. Harayama, H. Seki, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9143-9151.
- [327] G. R. Pettit, D. S. Blonda, E. C. Harrington, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2962-2968.
- [328] F. Zaragoza, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10370-10374.
- [329] A. Mendieta, F. Jiménez, L. Garduño-Siciliano, A. Mojica-Villegas, B. Rosales-Acosta, L. Villa-Tanaca, G. Chamorro-Cevallos, J. L. Medina-Franco, N. Meurice, R. U. Gutiérrez, L. E. Montiel, M. d. C. Cruz, J. Tamariz, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5871-5882.
- [330] G. H. Jones, J. B. D. Mackenzie, A. Robertson, W. B. Whalley, *J. Chem. Soc. Resumed* **1949**, 562-569.
- [331] D. Dolles, M. Nimczick, M. Scheiner, J. Ramler, P. Stadtmüller, E. Sawatzky, A. Drakopoulos, C. Sottriffer, H.-J. Wittmann, A. Strasser, M. Decker, *ChemMedChem* **2016**, *11*, 1270-1283.
- [332] A. Castelló, J. Marquet, M. Moreno-Mañas, X. Sirera, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2489-2492.
- [333] R. J. Highet, P. F. Highet, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 902-906.
- [334] A. B. Naidu, D. Ganapathy, G. Sekar, *Synthesis* **2010**, *20*, 3509-3519.
- [335] K. Aihara, Y. Urano, T. Higuchi, M. Hirobe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 2165-2170.



## **Anhang**

### **A Kristallstrukturanalysen**




 Abbildung 1: Struktur der Verbindung **207** gemäß der Kristallstrukturanalyse.

### Kristalldaten

|                                     |   |                             |
|-------------------------------------|---|-----------------------------|
| <b>Summenformel:</b>                | $C_{18}H_{16}N_2O_6$                        |                             |
| <b>Molare Masse:</b>                | 368.34 g/mol                                |                             |
| <b>Raumgruppe:</b>                  | P -1 (triklin)                              |                             |
| <b>Absorption:</b>                  | $\mu = 0.11 \text{ mm}^{-1}$                |                             |
| <b>Kristallgröße:</b>               | $0.04 \times 0.06 \times 0.55 \text{ mm}^3$ |                             |
| <b>Habitus:</b>                     | gelbe Nadeln                                |                             |
| <b>Gitterkonstanten:</b>            | $a = 6.8684(8) \text{ \AA}$                 | $\alpha = 102.920(9)^\circ$ |
| (berechnet aus                      | $b = 15.5574(17) \text{ \AA}$               | $\beta = 97.023(10)^\circ$  |
| 5433 Reflexen mit                   | $c = 16.0192(19) \text{ \AA}$               | $\gamma = 97.951(9)^\circ$  |
| $2.6^\circ < \theta < 28.3^\circ$ ) | $V = 1631.4(3) \text{ \AA}^3$               | $z = 4$                     |
|                                     | $F(000) = 768$                              |                             |
| <b>Temperatur:</b>                  | $-80^\circ\text{C}$                         |                             |
| <b>Dichte:</b>                      | $d_{\text{rön}} = 1.5 \text{ g/cm}^{-3}$    |                             |

### Datensammlung

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Diffraktometer:</b> | STOE IPDS 2T  |
| <b>Strahlung:</b>      | Mo- $K_\alpha$ Graphitmonochromator   |
| <b>Scan-Typ</b>        | $\omega$ scans  |
| <b>Scan-Breite</b>     | $1^\circ$   |
| <b>Messbereich</b>     | $2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$<br>$-9 \leq h \leq 9 \quad -20 \leq k \leq 20 \quad -21 \leq l \leq 21$ |
| <b>Reflexzahl:</b>     |   |
| gemessen               | 23274   |
| unabhängige            | 23271 ( $R_\sigma = 0.1225$ )   |
| beobachtete            | 7524 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )  |

**Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung**

|  |  |
|--|--|
| <b>Korrekturen:</b>                                    | Lorentz- und Polarisationskorrektur.   |
| <b>Lösung:</b>   | Programm: SIR-2004 (Direkte Methoden)  |
| <b>Verfeinerung:</b>                                   | Programm: SHELXL-2018 (Vollmatrixverfahren).<br>496 verfeinerte Parameter,   |
| <b>gewichtete Verfeinerung:</b>                        | $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.2 \cdot P)^2]$ , wobei<br>$P=(\text{Max}(F_o^2, 0)+2 \cdot F_c^2)/3$ . Wasserstoffatome<br>geometrisch eingefügt und reitend verfeinert,<br>Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert. |
| <b>Diskrepanzfaktor:</b>                               | wR2 = 0.4147 (R1 = 0.1196 für beobachtete<br>Reflexe, 0.2881 für alle Reflexe)   |
| <b>Fitgüte:</b>  | S = 1.022  |
| <b>maximale Änderung<br/>der Parameter:</b>            | 0.001 * e.s.d  |
| <b>maximale Peakhöhe in<br/>diff. Fouriersynthese:</b> | 0.46, -0.44 eÅ <sup>-3</sup>   |
| <b>Bemerkung:</b>                                      | Kristall enthält zwei identische symmetrieunab-<br>hängige Moleküle. Verfeinerung als Zwillings  |

| Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å <sup>3</sup> ) |            |            |            |                 |
|---|------------|------------|------------|-----------------|
| $U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$      |            |            |            |                 |
| Atom  | X          | Y          | Z          | U <sub>äq</sub> |
| N1A   | 0.2376(9)  | -0.0423(4) | 0.4234(4)  | 0.049(2)        |
| C2A   | 0.247(1)   | 0.0238(5)  | 0.4940(5)  | 0.047(3)        |
| C3A   | 0.263(1)   | 0.0040(5)  | 0.5787(5)  | 0.046(3)        |
| C4A   | 0.268(1)   | -0.0828(5) | 0.5900(5)  | 0.048(3)        |
| C5A   | 0.281(1)   | -0.0982(5) | 0.6721(5)  | 0.048(3)        |
| C6A   | 0.294(1)   | -0.0249(5) | 0.7447(5)  | 0.047(3)        |
| C7A   | 0.288(1)   | 0.0603(5)  | 0.7335(5)  | 0.049(3)        |
| C8A   | 0.273(1)   | 0.0730(5)  | 0.6498(5)  | 0.046(3)        |
| O9A   | 0.2670(8)  | 0.1609(3)  | 0.6443(4)  | 0.055(2)        |
| C10A  | 0.248(1)   | 0.1845(5)  | 0.5664(6)  | 0.054(3)        |
| C11A  | 0.242(1)   | 0.1128(5)  | 0.4889(5)  | 0.044(3)        |
| N12A  | 0.2283(9)  | 0.1369(4)  | 0.4127(4)  | 0.050(2)        |
| C13A  | 0.218(1)   | 0.0701(5)  | 0.3414(5)  | 0.048(3)        |
| C14A  | 0.204(1)   | 0.0909(5)  | 0.2593(5)  | 0.052(3)        |
| C15A  | 0.194(1)   | 0.0259(5)  | 0.1860(5)  | 0.050(3)        |
| C16A  | 0.197(1)   | -0.0652(5) | 0.1910(5)  | 0.051(3)        |
| C17A  | 0.211(1)   | -0.0859(5) | 0.2696(5)  | 0.050(3)        |
| C18A  | 0.223(1)   | -0.0193(5) | 0.3460(5)  | 0.047(3)        |
| O19A  | 0.2826(9)  | -0.1793(3) | 0.6893(4)  | 0.056(2)        |
| C20A  | 0.274(1)   | -0.2521(5) | 0.6168(6)  | 0.064(4)        |
| O21A  | 0.3077(8)  | -0.0477(3) | 0.8218(3)  | 0.052(2)        |
| C22A  | 0.322(1)   | 0.0223(5)  | 0.8990(5)  | 0.059(3)        |
| O23A  | 0.2404(10) | 0.2610(3)  | 0.5680(4)  | 0.068(3)        |
| O24A  | 0.1757(9)  | 0.0369(3)  | 0.1041(4)  | 0.057(2)        |
| C25A  | 0.161(2)   | 0.1244(5)  | 0.0942(6)  | 0.073(4)        |
| O26A  | 0.1876(8)  | -0.1243(3) | 0.1144(4)  | 0.057(2)        |
| C27A  | 0.200(1)   | -0.2147(5) | 0.1164(6)  | 0.068(4)        |
| C2B   | 0.255(1)   | 0.4649(5)  | -0.0135(5) | 0.044(3)        |
| C3B   | 0.264(1)   | 0.4869(5)  | -0.0969(5) | 0.045(3)        |
| C4B   | 0.262(1)   | 0.5741(5)  | -0.1069(5) | 0.046(3)        |
| C5B   | 0.271(1)   | 0.5921(5)  | -0.1867(5) | 0.047(3)        |
| C6B   | 0.274(1)   | 0.5217(5)  | -0.2598(5) | 0.047(3)        |
| C7B   | 0.277(1)   | 0.4355(5)  | -0.2500(5) | 0.046(3)        |
| C8B   | 0.275(1)   | 0.4210(4)  | -0.1680(5) | 0.045(3)        |
| O9B   | 0.2861(8)  | 0.3332(3)  | -0.1622(3) | 0.051(2)        |
| C10B  | 0.291(1)   | 0.3088(5)  | -0.0847(5) | 0.049(3)        |
| C11B  | 0.266(1)   | 0.3770(4)  | -0.0088(5) | 0.044(3)        |
| N12B  | 0.2548(9)  | 0.3488(4)  | 0.0642(4)  | 0.049(2)        |
| C13B  | 0.241(1)   | 0.4124(5)  | 0.1346(5)  | 0.046(3)        |

|             |           |           |            |          |
|-------------|-----------|-----------|------------|----------|
| <b>C14B</b> | 0.235(1)  | 0.3896(5) | 0.2148(5)  | 0.048(3) |
| <b>C15B</b> | 0.225(1)  | 0.4515(5) | 0.2877(5)  | 0.050(3) |
| <b>C16B</b> | 0.224(1)  | 0.5433(5) | 0.2833(5)  | 0.048(3) |
| <b>C17B</b> | 0.228(1)  | 0.5671(5) | 0.2069(5)  | 0.052(3) |
| <b>C18B</b> | 0.238(1)  | 0.5031(5) | 0.1312(5)  | 0.046(3) |
| <b>O19B</b> | 0.2777(8) | 0.6747(3) | -0.2033(3) | 0.055(2) |
| <b>C20B</b> | 0.283(1)  | 0.7476(5) | -0.1309(5) | 0.063(3) |
| <b>O21B</b> | 0.2778(9) | 0.5466(3) | -0.3355(3) | 0.056(2) |
| <b>C22B</b> | 0.264(1)  | 0.4774(5) | -0.4125(5) | 0.058(3) |
| <b>O23B</b> | 0.3142(9) | 0.2337(3) | -0.0859(4) | 0.060(2) |
| <b>O24B</b> | 0.2224(8) | 0.4364(3) | 0.3672(4)  | 0.056(2) |
| <b>C25B</b> | 0.228(1)  | 0.3465(5) | 0.3747(6)  | 0.067(4) |
| <b>O26B</b> | 0.2172(9) | 0.5994(3) | 0.3605(4)  | 0.059(2) |
| <b>C27B</b> | 0.219(1)  | 0.6919(5) | 0.3606(6)  | 0.067(4) |

| anisotrope Auslenkungsparameter |          |          |          |          |          |          |
|---------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Atom                            | U11      | U22      | U33      | U12      | U13      | U23      |
| <b>N1A</b>                      | 0.037(4) | 0.051(4) | 0.061(4) | 0.010(3) | 0.011(3) | 0.015(3) |
| <b>C2A</b>                      | 0.030(4) | 0.051(4) | 0.058(5) | 0.009(3) | 0.005(4) | 0.010(4) |
| <b>C3A</b>                      | 0.037(4) | 0.056(4) | 0.050(5) | 0.013(4) | 0.008(4) | 0.019(4) |
| <b>C4A</b>                      | 0.038(4) | 0.053(4) | 0.051(5) | 0.007(4) | 0.011(4) | 0.008(4) |
| <b>C5A</b>                      | 0.038(4) | 0.049(4) | 0.058(5) | 0.005(3) | 0.009(4) | 0.015(4) |
| <b>C6A</b>                      | 0.039(4) | 0.060(5) | 0.045(4) | 0.008(4) | 0.011(4) | 0.017(4) |
| <b>C7A</b>                      | 0.040(4) | 0.059(5) | 0.049(5) | 0.010(4) | 0.008(4) | 0.014(4) |
| <b>C8A</b>                      | 0.036(4) | 0.050(4) | 0.054(5) | 0.007(3) | 0.010(4) | 0.016(4) |
| <b>O9A</b>                      | 0.059(4) | 0.052(3) | 0.056(4) | 0.012(3) | 0.007(3) | 0.013(3) |
| <b>C10A</b>                     | 0.055(5) | 0.052(5) | 0.057(5) | 0.010(4) | 0.008(4) | 0.015(4) |
| <b>C11A</b>                     | 0.035(4) | 0.045(4) | 0.053(5) | 0.008(3) | 0.009(4) | 0.014(4) |
| <b>N12A</b>                     | 0.042(4) | 0.056(4) | 0.053(4) | 0.009(3) | 0.011(3) | 0.011(3) |
| <b>C13A</b>                     | 0.036(4) | 0.054(4) | 0.052(5) | 0.008(3) | 0.009(4) | 0.011(4) |
| <b>C14A</b>                     | 0.041(4) | 0.060(5) | 0.059(5) | 0.010(4) | 0.013(4) | 0.020(4) |
| <b>C15A</b>                     | 0.042(4) | 0.069(5) | 0.045(5) | 0.016(4) | 0.010(4) | 0.020(4) |
| <b>C16A</b>                     | 0.037(4) | 0.064(5) | 0.053(5) | 0.010(4) | 0.009(4) | 0.017(4) |
| <b>C17A</b>                     | 0.041(4) | 0.052(4) | 0.060(5) | 0.013(4) | 0.009(4) | 0.018(4) |
| <b>C18A</b>                     | 0.033(4) | 0.061(5) | 0.049(5) | 0.009(4) | 0.008(4) | 0.020(4) |
| <b>O19A</b>                     | 0.065(4) | 0.049(3) | 0.055(3) | 0.016(3) | 0.013(3) | 0.012(3) |
| <b>C20A</b>                     | 0.073(6) | 0.054(5) | 0.070(6) | 0.018(4) | 0.022(5) | 0.018(4) |
| <b>O21A</b>                     | 0.057(4) | 0.058(3) | 0.047(3) | 0.014(3) | 0.012(3) | 0.016(3) |
| <b>C22A</b>                     | 0.063(6) | 0.066(5) | 0.047(5) | 0.014(4) | 0.010(4) | 0.010(4) |
| <b>O23A</b>                     | 0.096(5) | 0.046(3) | 0.062(4) | 0.020(3) | 0.011(4) | 0.011(3) |
| <b>O24A</b>                     | 0.066(4) | 0.063(3) | 0.053(3) | 0.025(3) | 0.018(3) | 0.023(3) |

---

|             |          |          |          |          |          |           |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| <b>C25A</b> | 0.108(8) | 0.069(5) | 0.054(5) | 0.037(5) | 0.023(6) | 0.022(4)  |
| <b>O26A</b> | 0.057(4) | 0.060(3) | 0.053(3) | 0.014(3) | 0.011(3) | 0.008(3)  |
| <b>C27A</b> | 0.073(6) | 0.059(5) | 0.074(6) | 0.016(5) | 0.017(5) | 0.013(4)  |
| <b>N1B</b>  | 0.032(3) | 0.049(3) | 0.053(4) | 0.009(3) | 0.006(3) | 0.008(3)  |
| <b>C2B</b>  | 0.035(4) | 0.046(4) | 0.053(5) | 0.009(3) | 0.011(4) | 0.010(4)  |
| <b>C3B</b>  | 0.031(4) | 0.051(4) | 0.055(5) | 0.011(3) | 0.010(4) | 0.017(4)  |
| <b>C4B</b>  | 0.033(4) | 0.053(4) | 0.051(5) | 0.011(3) | 0.005(4) | 0.007(4)  |
| <b>C5B</b>  | 0.040(4) | 0.049(4) | 0.057(5) | 0.014(3) | 0.011(4) | 0.019(4)  |
| <b>C6B</b>  | 0.036(4) | 0.059(5) | 0.047(5) | 0.010(3) | 0.007(4) | 0.015(4)  |
| <b>C7B</b>  | 0.035(4) | 0.054(4) | 0.048(5) | 0.006(3) | 0.009(4) | 0.008(4)  |
| <b>C8B</b>  | 0.034(4) | 0.042(4) | 0.057(5) | 0.012(3) | 0.004(4) | 0.008(4)  |
| <b>O9B</b>  | 0.050(3) | 0.051(3) | 0.053(3) | 0.009(3) | 0.010(3) | 0.012(3)  |
| <b>C10B</b> | 0.044(4) | 0.044(4) | 0.059(5) | 0.008(4) | 0.013(4) | 0.008(4)  |
| <b>C11B</b> | 0.033(4) | 0.045(4) | 0.054(5) | 0.007(3) | 0.007(4) | 0.008(4)  |
| <b>N12B</b> | 0.036(3) | 0.059(4) | 0.052(4) | 0.011(3) | 0.008(3) | 0.011(3)  |
| <b>C13B</b> | 0.033(4) | 0.055(4) | 0.051(5) | 0.011(3) | 0.008(4) | 0.008(4)  |
| <b>C14B</b> | 0.040(4) | 0.047(4) | 0.061(5) | 0.013(3) | 0.014(4) | 0.018(4)  |
| <b>C15B</b> | 0.035(4) | 0.067(5) | 0.049(5) | 0.008(4) | 0.012(4) | 0.015(4)  |
| <b>C16B</b> | 0.036(4) | 0.055(4) | 0.054(5) | 0.011(3) | 0.010(4) | 0.008(4)  |
| <b>C17B</b> | 0.041(4) | 0.053(4) | 0.061(5) | 0.011(4) | 0.011(4) | 0.011(4)  |
| <b>C18B</b> | 0.034(4) | 0.058(5) | 0.050(5) | 0.011(3) | 0.006(4) | 0.015(4)  |
| <b>O19B</b> | 0.061(4) | 0.052(3) | 0.054(3) | 0.014(3) | 0.012(3) | 0.013(3)  |
| <b>C20B</b> | 0.076(6) | 0.051(4) | 0.063(5) | 0.015(4) | 0.015(5) | 0.011(4)  |
| <b>O21B</b> | 0.068(4) | 0.054(3) | 0.049(3) | 0.016(3) | 0.013(3) | 0.010(3)  |
| <b>C22B</b> | 0.066(6) | 0.063(5) | 0.048(5) | 0.013(4) | 0.012(4) | 0.015(4)  |
| <b>O23B</b> | 0.072(4) | 0.049(3) | 0.061(4) | 0.018(3) | 0.014(3) | 0.008(3)  |
| <b>O24B</b> | 0.060(4) | 0.060(3) | 0.054(3) | 0.016(3) | 0.020(3) | 0.016(3)  |
| <b>C25B</b> | 0.078(7) | 0.066(5) | 0.065(6) | 0.016(5) | 0.022(5) | 0.027(5)  |
| <b>O26B</b> | 0.058(4) | 0.058(3) | 0.057(4) | 0.012(3) | 0.011(3) | 0.007(3)  |
| <b>C27B</b> | 0.073(6) | 0.063(5) | 0.059(5) | 0.009(5) | 0.019(5) | -0.001(4) |

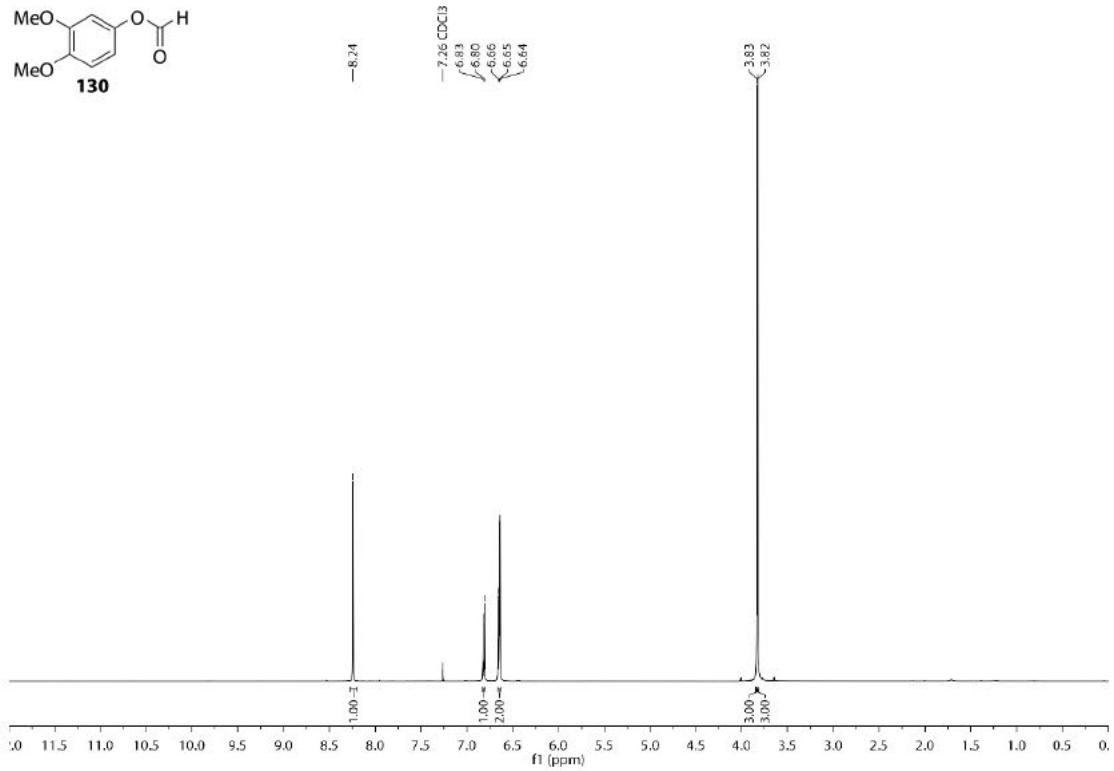
---

| <b>Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å<sup>2</sup>)</b> |          |          |          |             |
|---|----------|----------|----------|-------------|
| <b>Atom</b>   | <b>X</b> | <b>Y</b> | <b>Z</b> | <b>Uiso</b> |
| H4A   | 0.26170  | -0.13115 | 0.54101  | 0.057       |
| H7A   | 0.29335  | 0.10921  | 0.78187  | 0.059       |
| H14A  | 0.20069  | 0.15084  | 0.25569  | 0.062       |
| H17A  | 0.21393  | -0.14606 | 0.27259  | 0.060       |
| H20A  | 0.15432  | -0.25641 | 0.57500  | 0.096       |
| H20B  | 0.27003  | -0.30775 | 0.63606  | 0.096       |
| H20C  | 0.39238  | -0.24242 | 0.58923  | 0.096       |
| H22A  | 0.44750  | 0.06404  | 0.90708  | 0.088       |
| H22B  | 0.31846  | -0.00382 | 0.94920  | 0.088       |
| H22C  | 0.21005  | 0.05453  | 0.89350  | 0.088       |
| H25A  | 0.13029  | 0.12261  | 0.03239  | 0.109       |
| H25B  | 0.28710  | 0.16461  | 0.11941  | 0.109       |
| H25C  | 0.05402  | 0.14622  | 0.12396  | 0.109       |
| H27A  | 0.19268  | -0.25084 | 0.05717  | 0.102       |
| H27B  | 0.08984  | -0.23893 | 0.14251  | 0.102       |
| H27C  | 0.32700  | -0.21648 | 0.15099  | 0.102       |
| H4B   | 0.25445  | 0.62085  | -0.05846 | 0.056       |
| H7B   | 0.27937  | 0.38770  | -0.29831 | 0.056       |
| H14B  | 0.23805  | 0.32945  | 0.21764  | 0.057       |
| H17B  | 0.22540  | 0.62744  | 0.20479  | 0.062       |
| H20D  | 0.29024  | 0.80337  | -0.15006 | 0.094       |
| H20E  | 0.39971  | 0.75144  | -0.08770 | 0.094       |
| H20F  | 0.16175  | 0.73814  | -0.10512 | 0.094       |
| H22D  | 0.26163  | 0.50364  | -0.46276 | 0.087       |
| H22E  | 0.14214  | 0.43399  | -0.41937 | 0.087       |
| H22F  | 0.37994  | 0.44724  | -0.40819 | 0.087       |
| H25D  | 0.11024  | 0.30647  | 0.33880  | 0.100       |
| H25E  | 0.22960  | 0.34425  | 0.43537  | 0.100       |
| H25F  | 0.34843  | 0.32746  | 0.35492  | 0.100       |
| H27D  | 0.34365  | 0.71585  | 0.34325  | 0.100       |
| H27E  | 0.21037  | 0.72582  | 0.41899  | 0.100       |
| H27F  | 0.10597  | 0.69697  | 0.31964  | 0.100       |

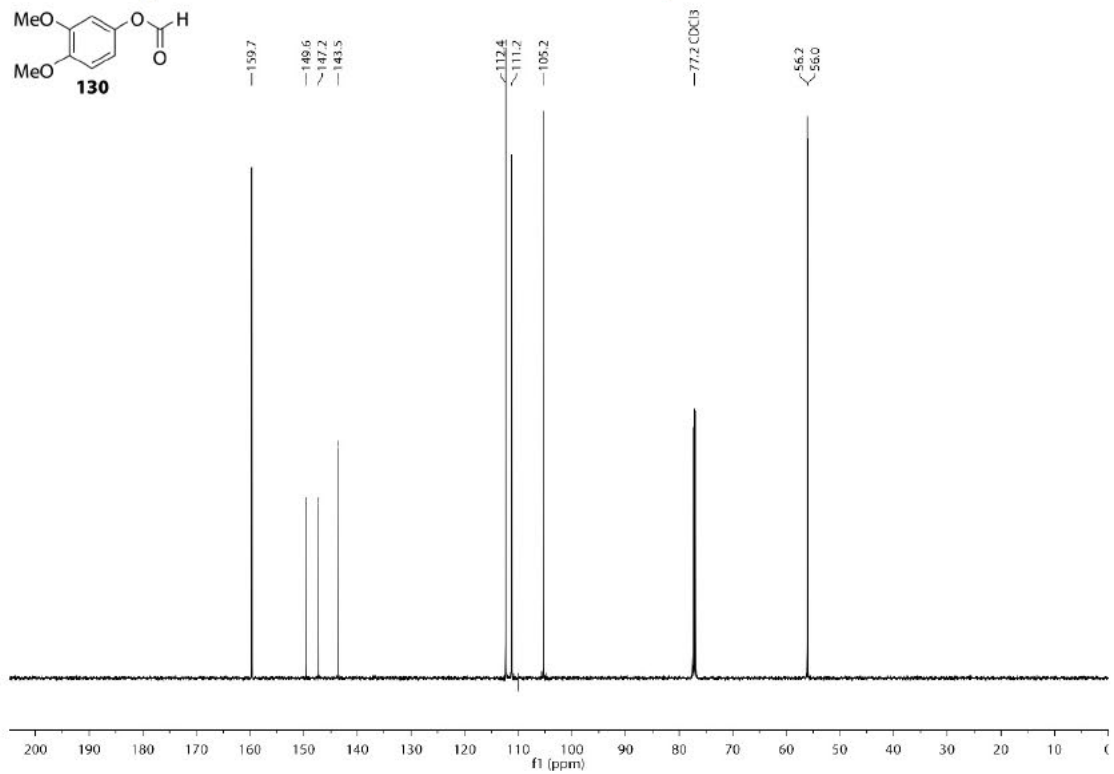
## **B NMR-Spektren**

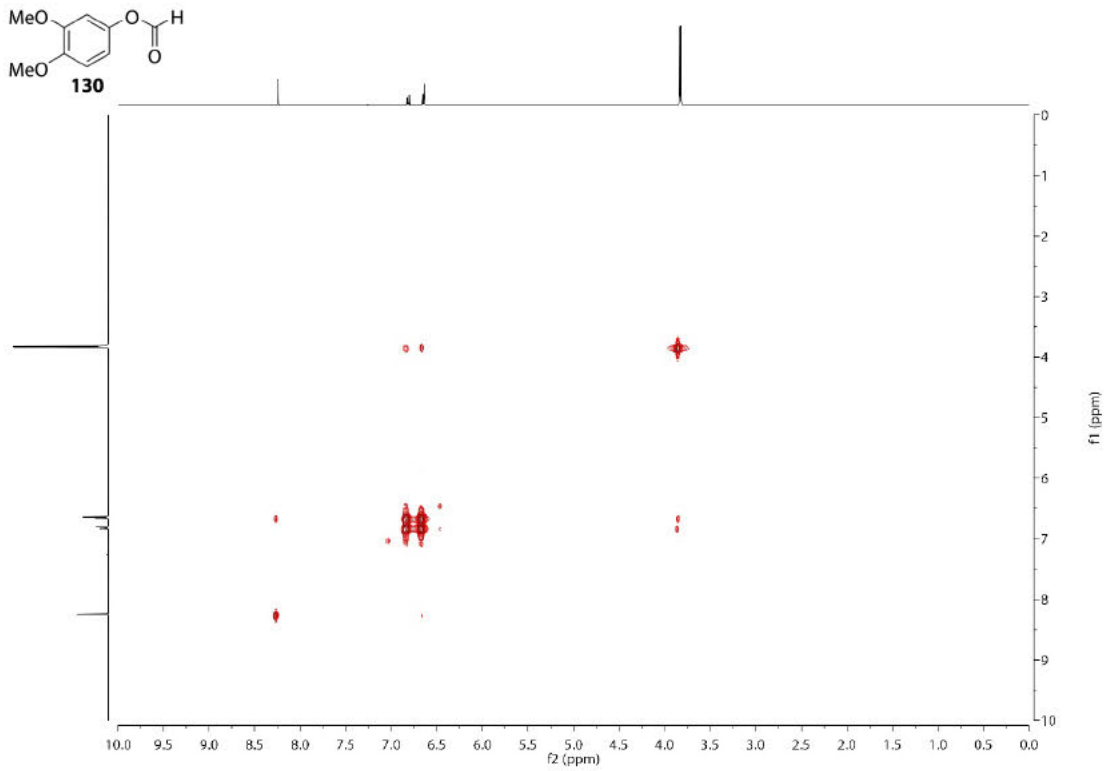
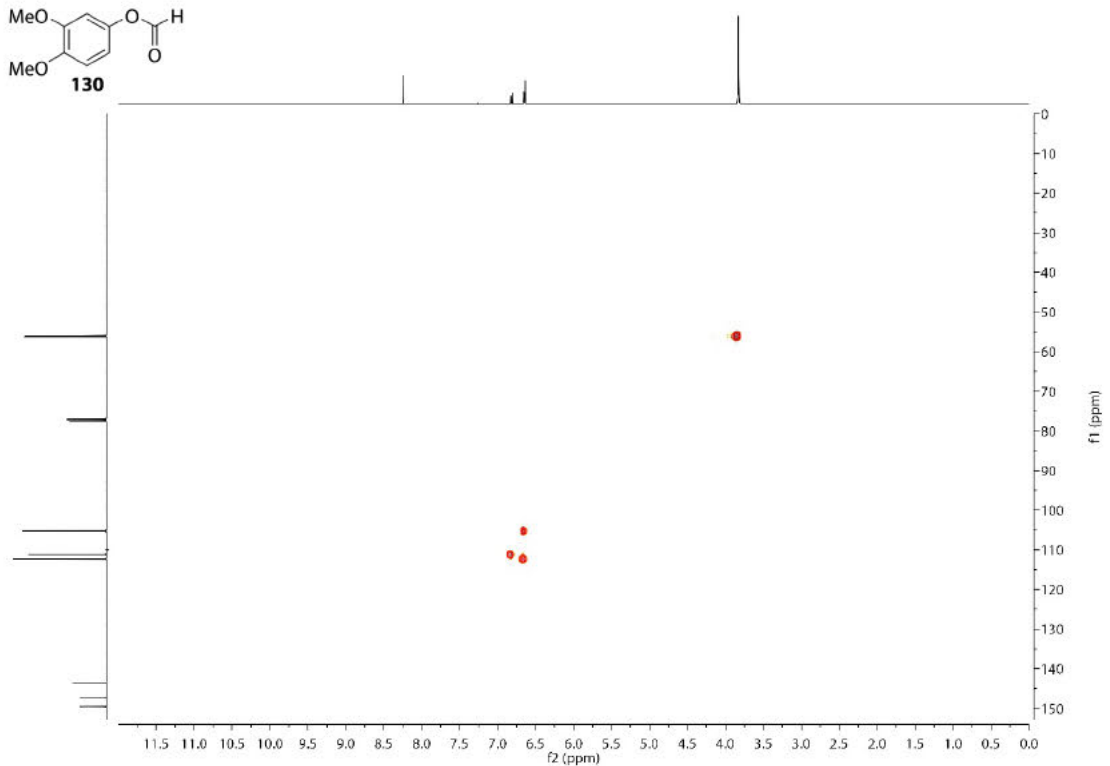


<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 130.

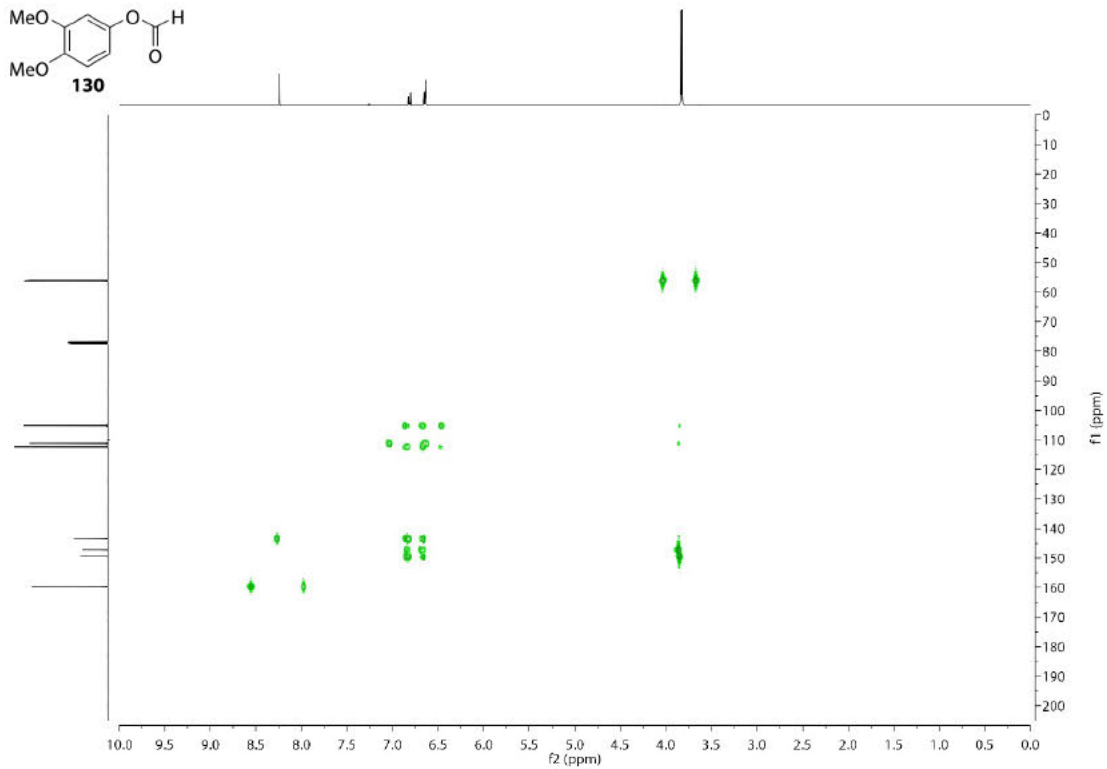


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 130.

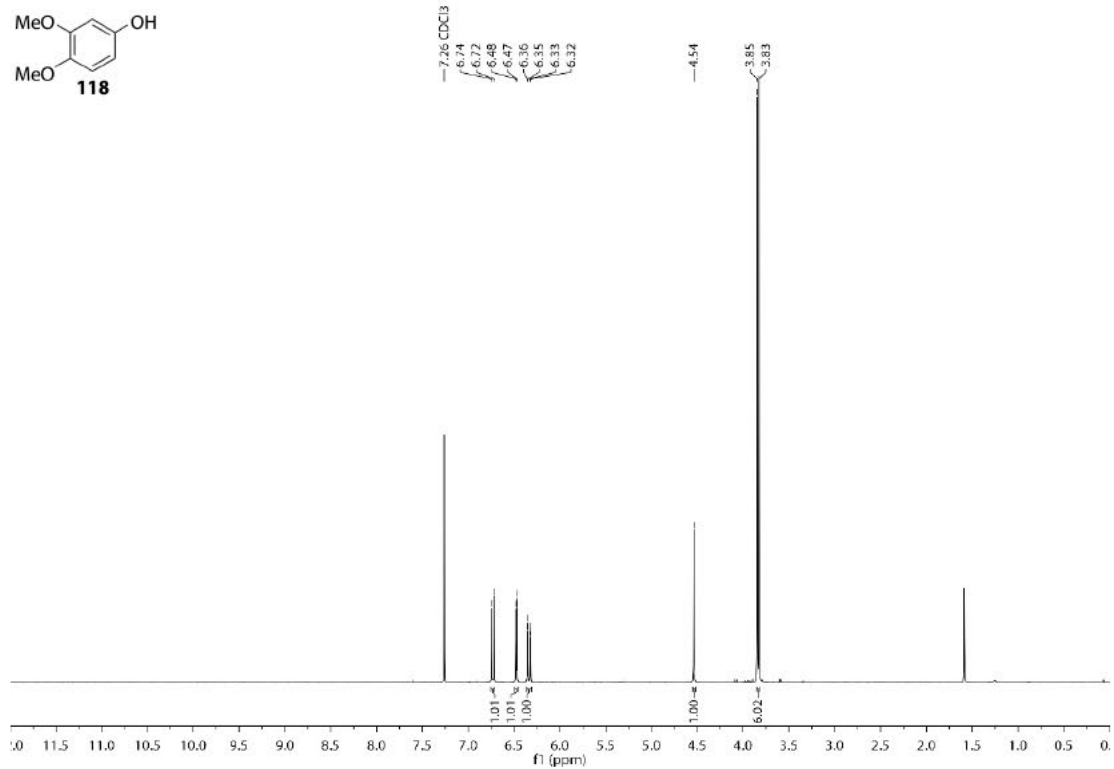


COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 130.HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 130.

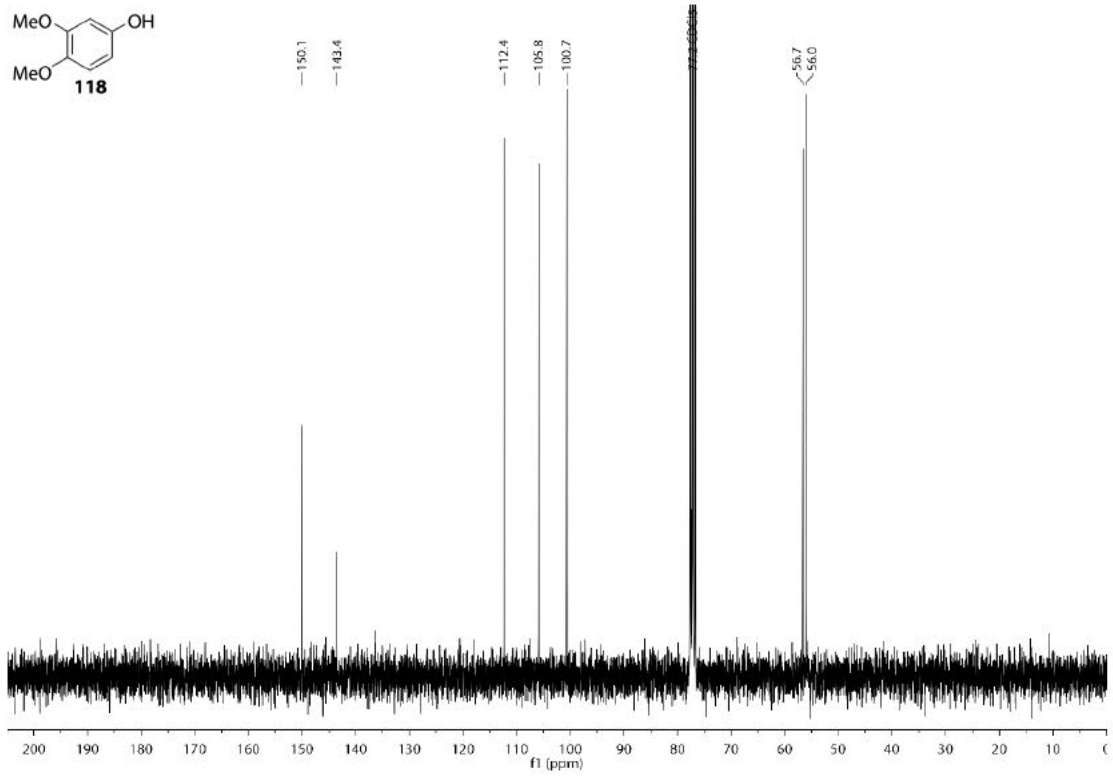
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 130.



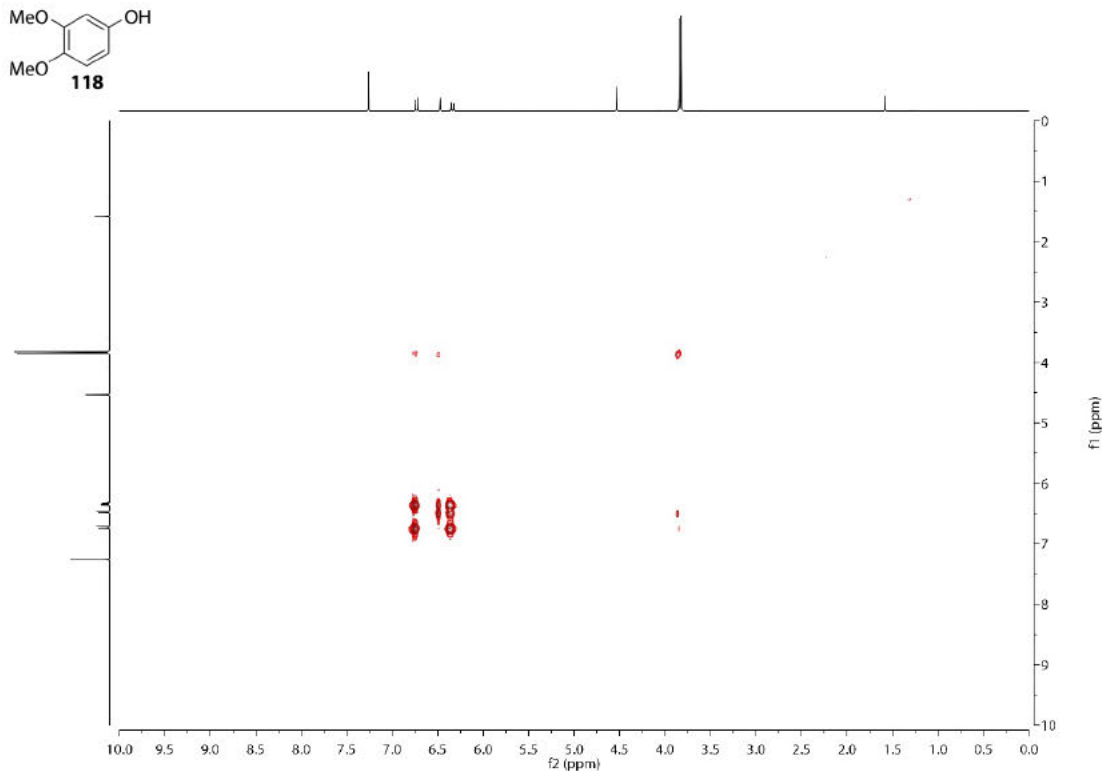
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 118.



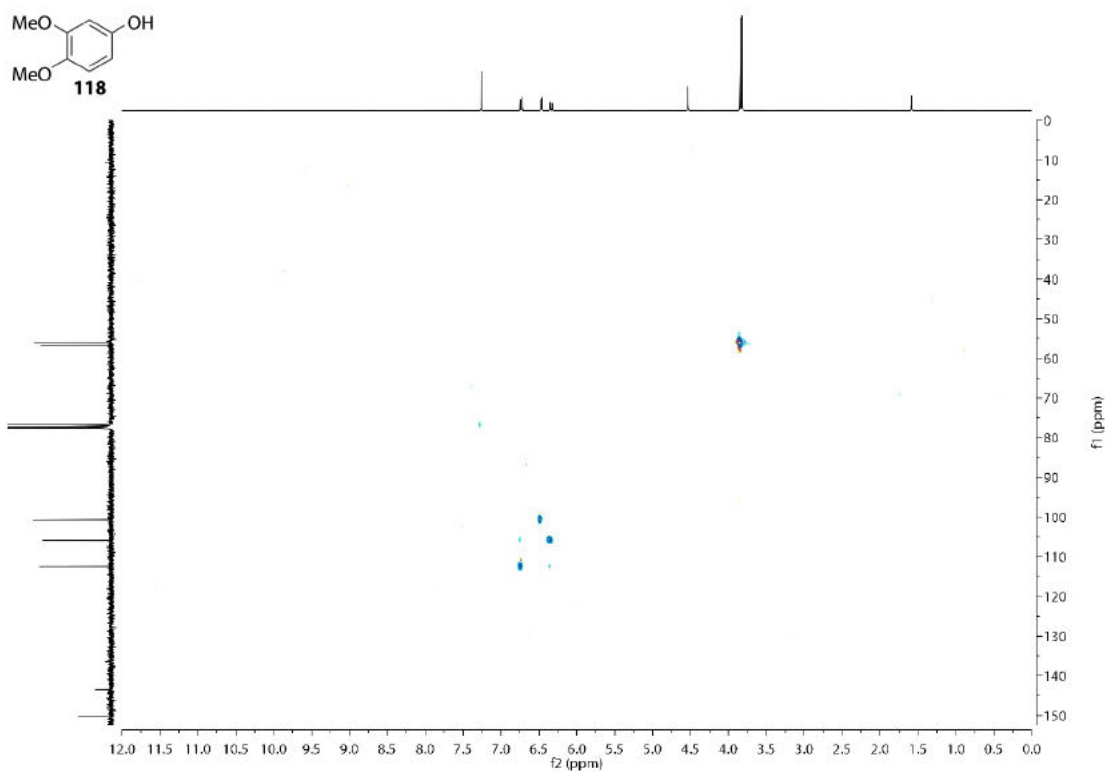
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 118.



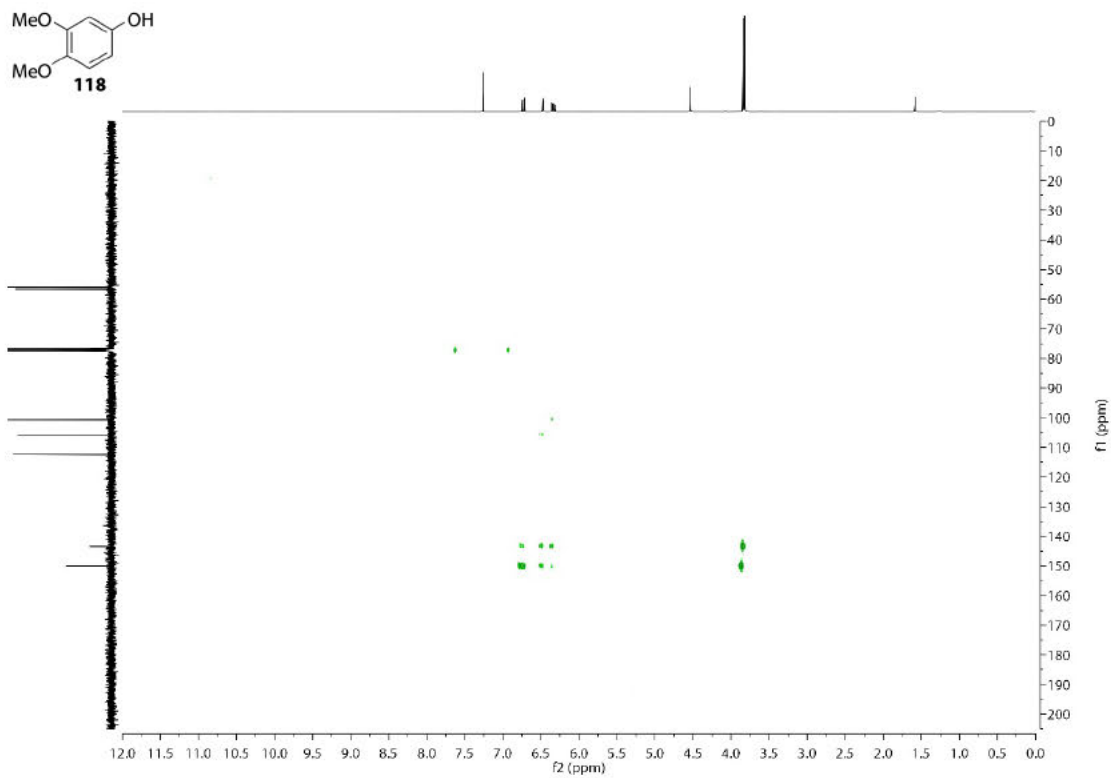
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 118.



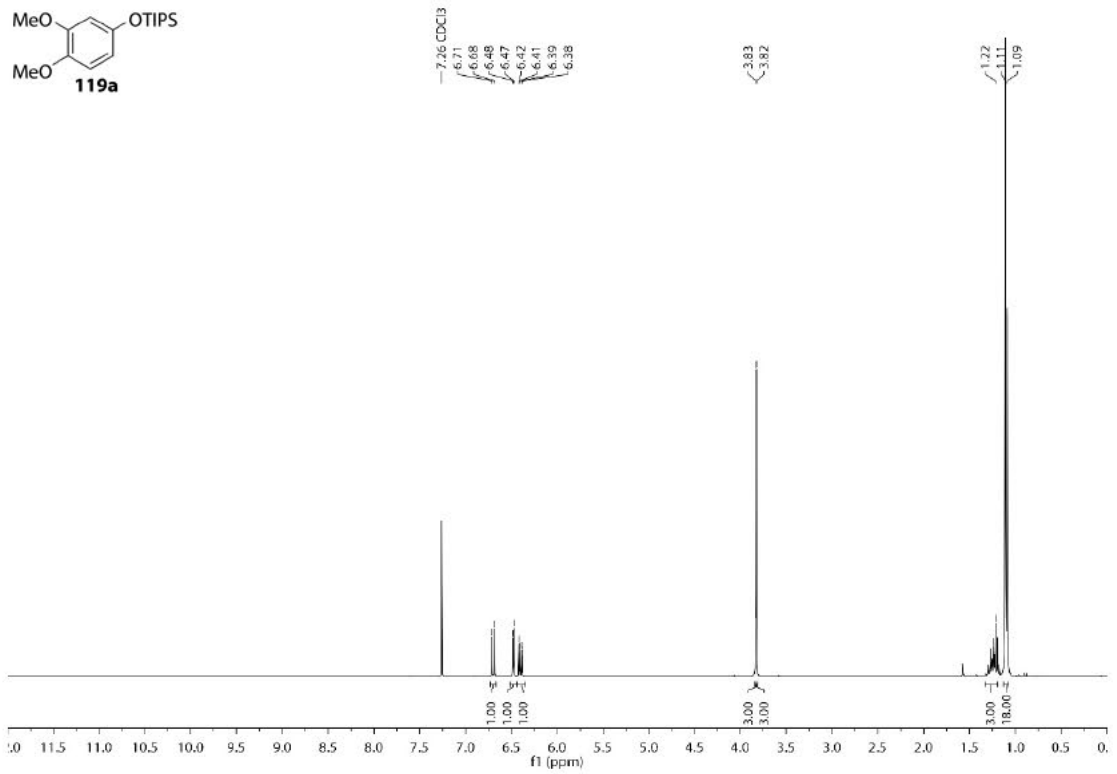
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 118.



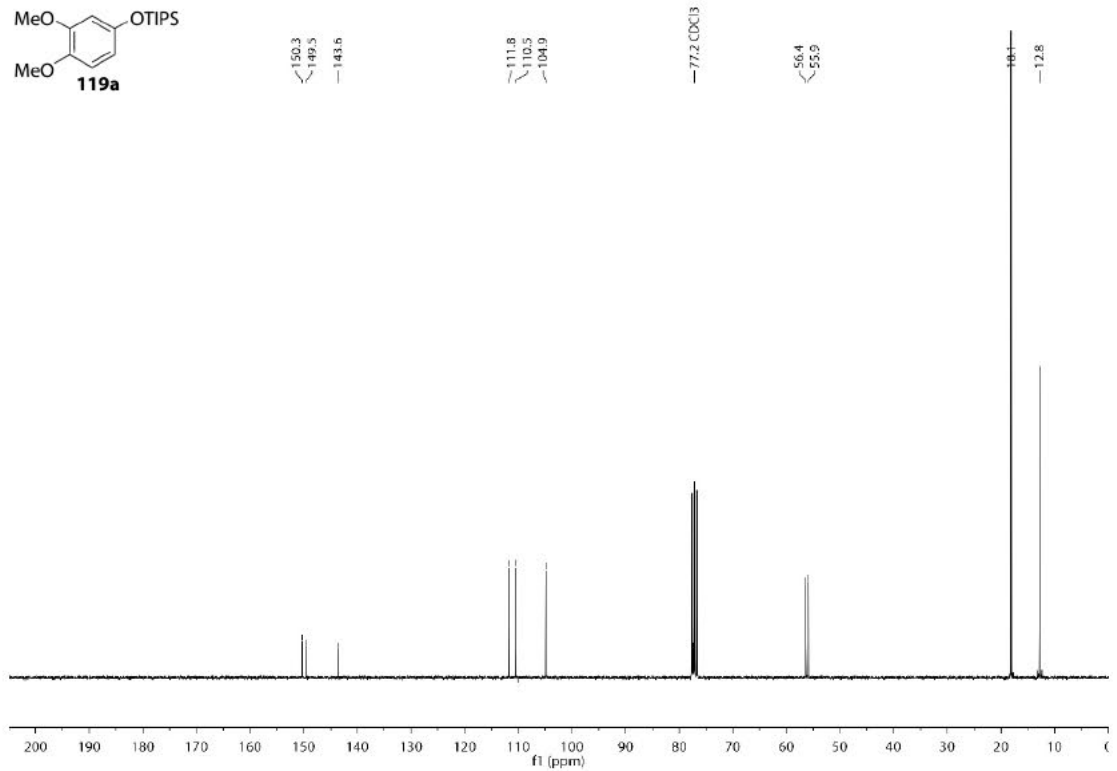
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 118.



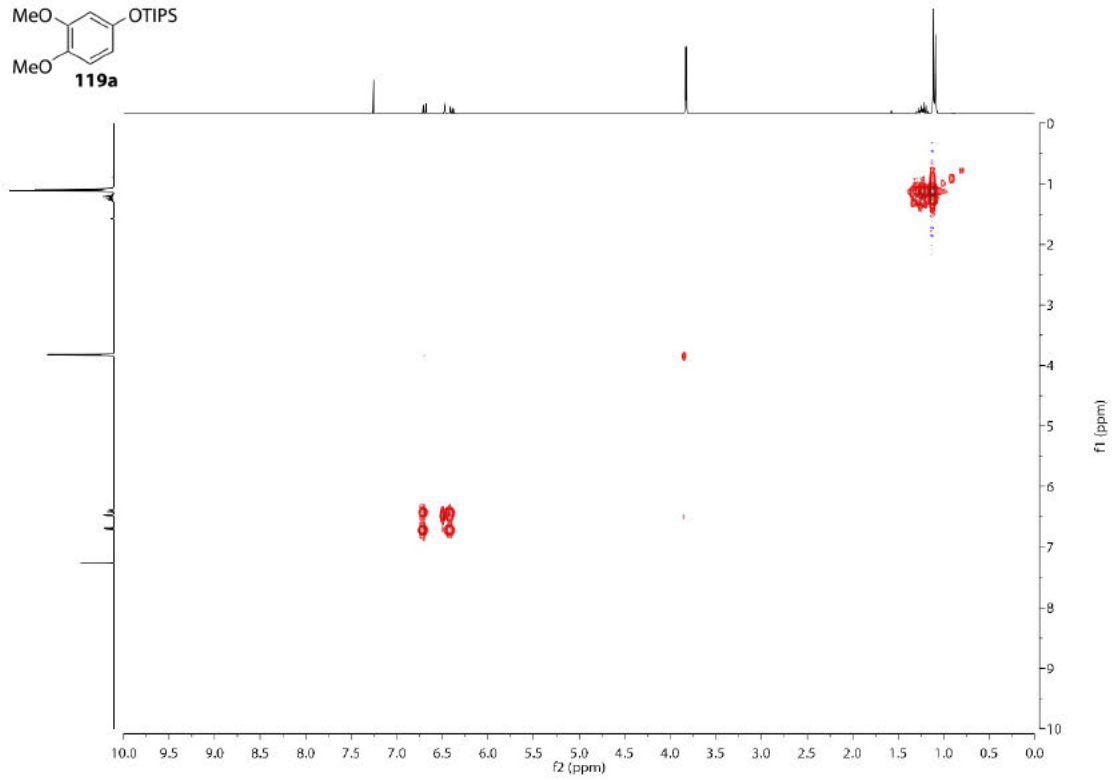
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119a.



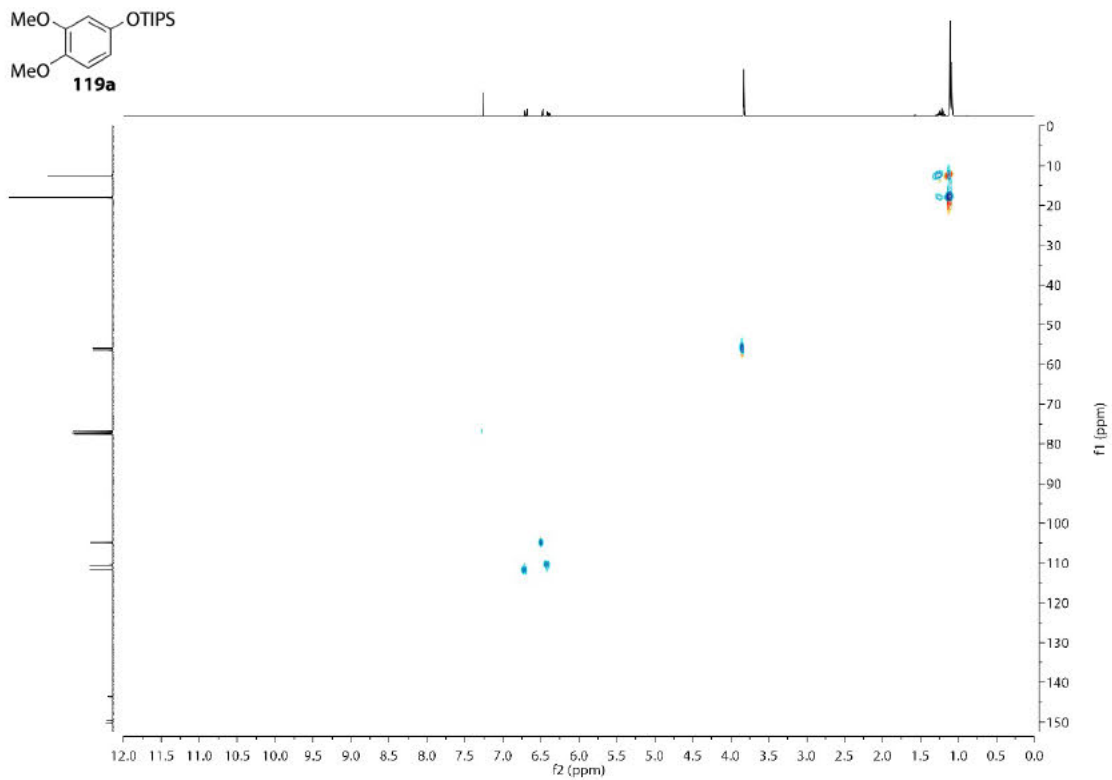
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119a.



COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119a.

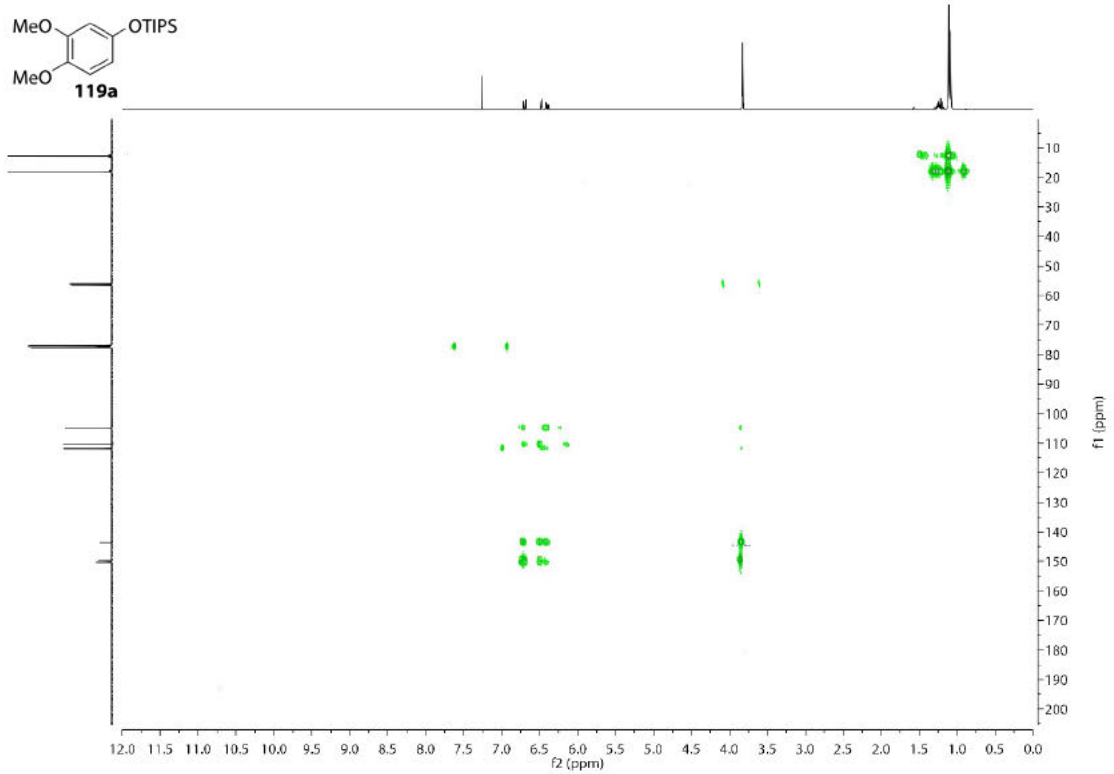


HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119a.

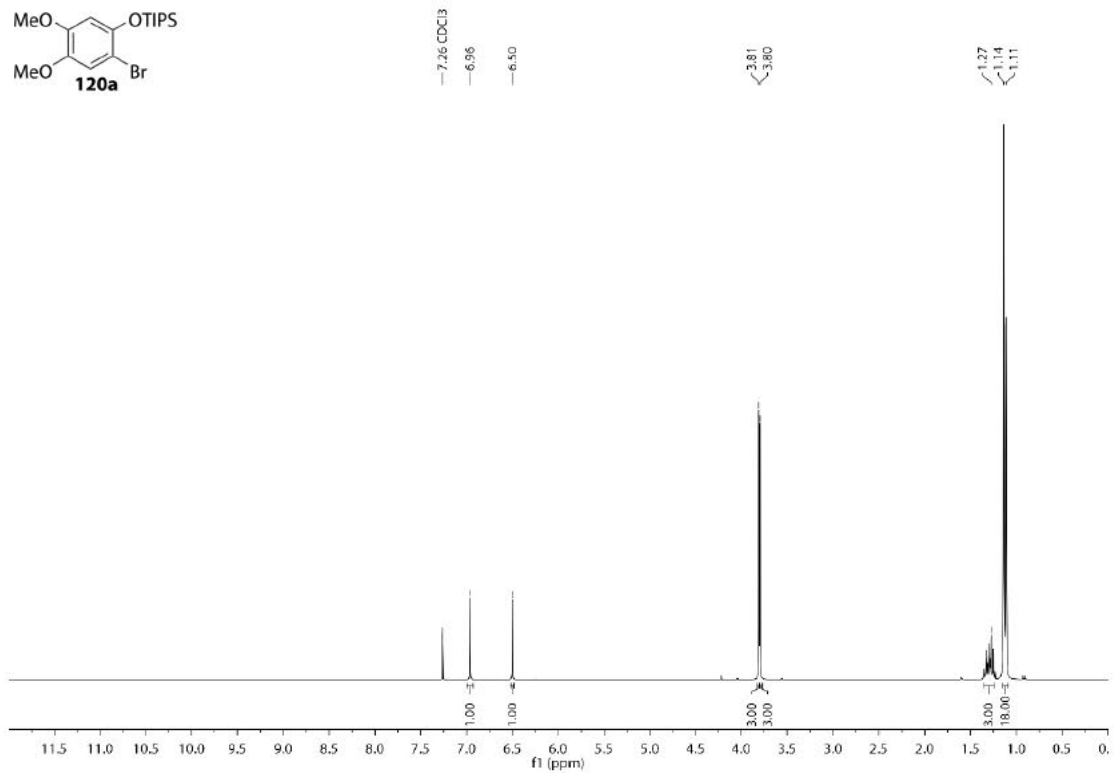




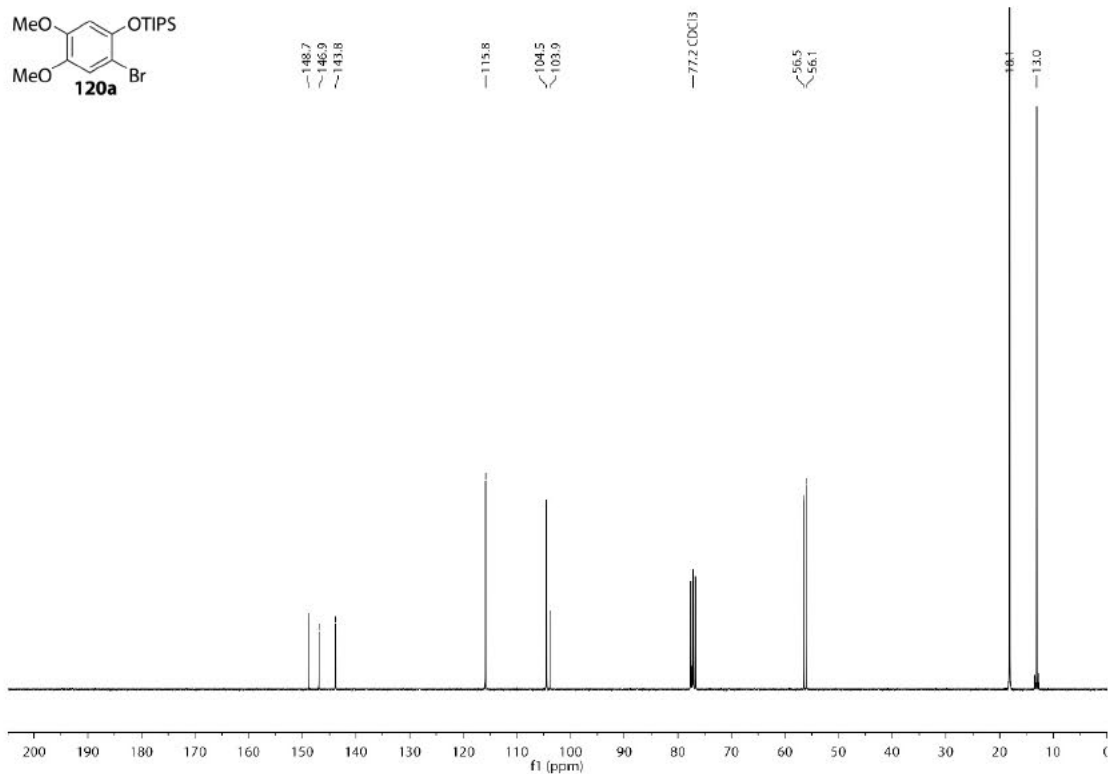
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119a.



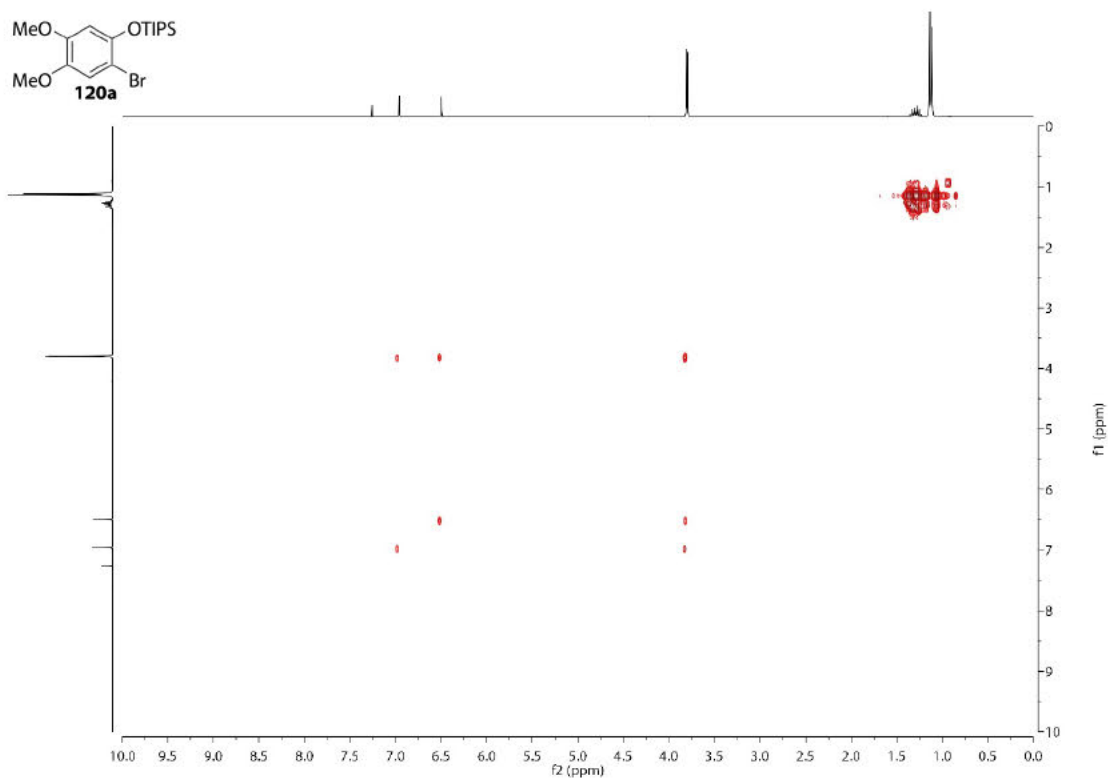
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 120a.



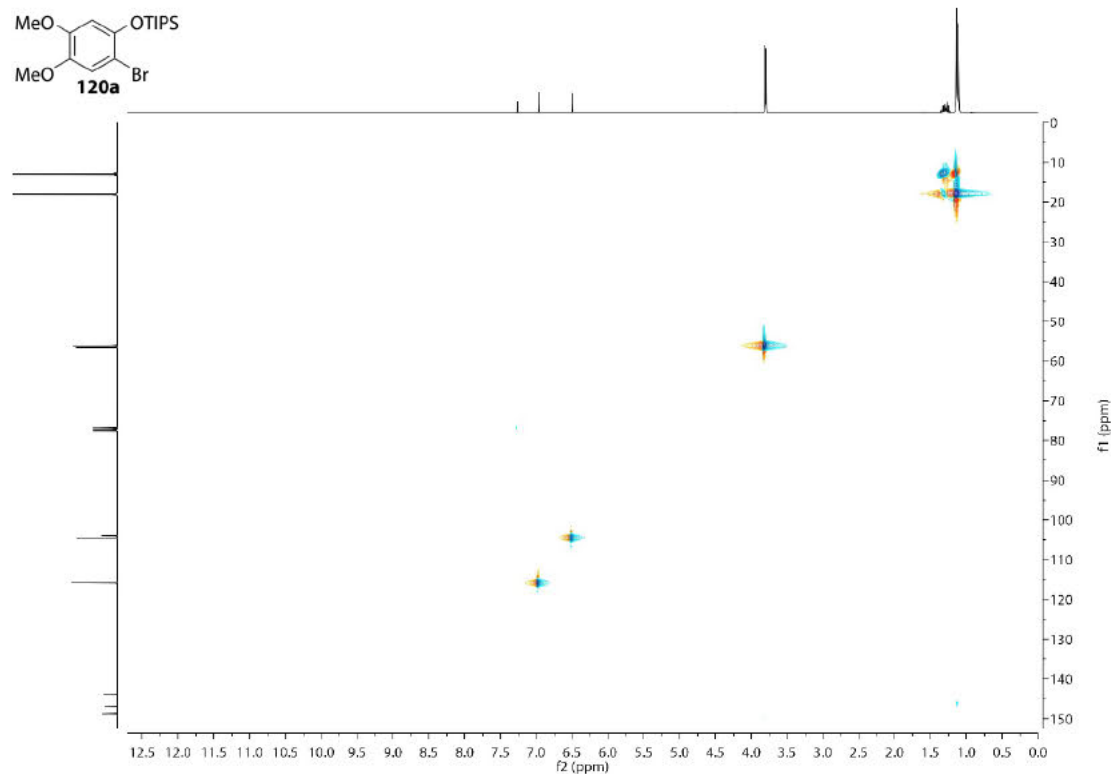
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 120a.



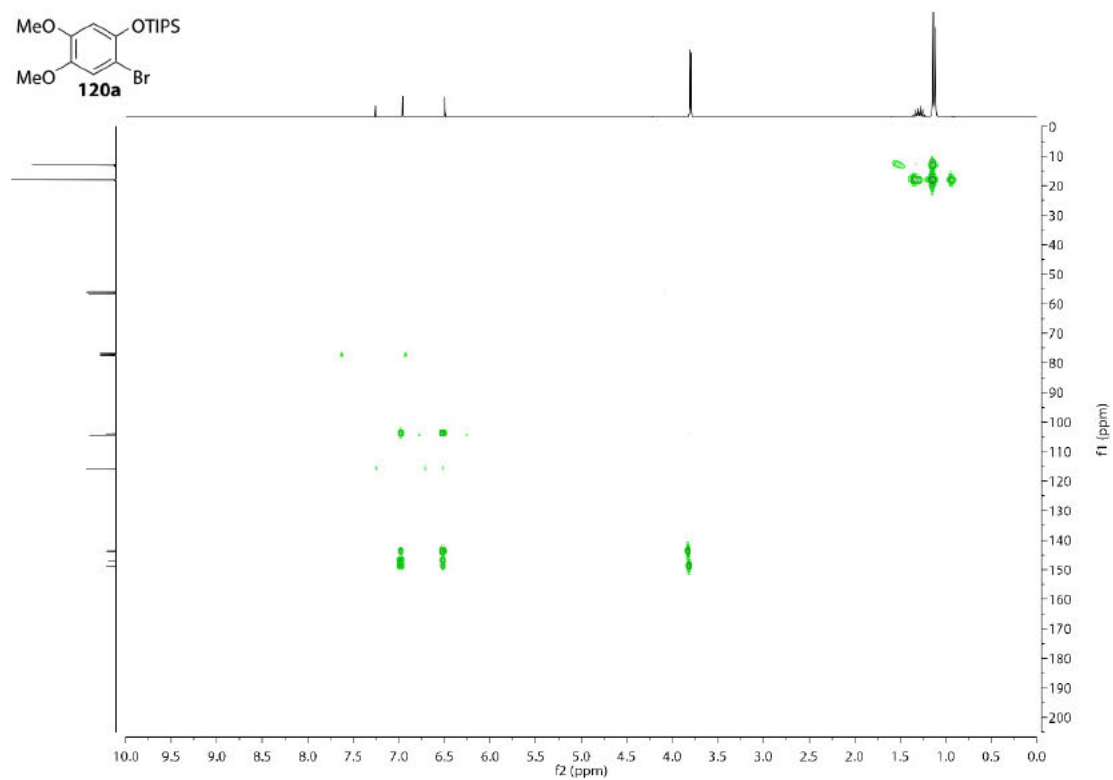
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 120a.



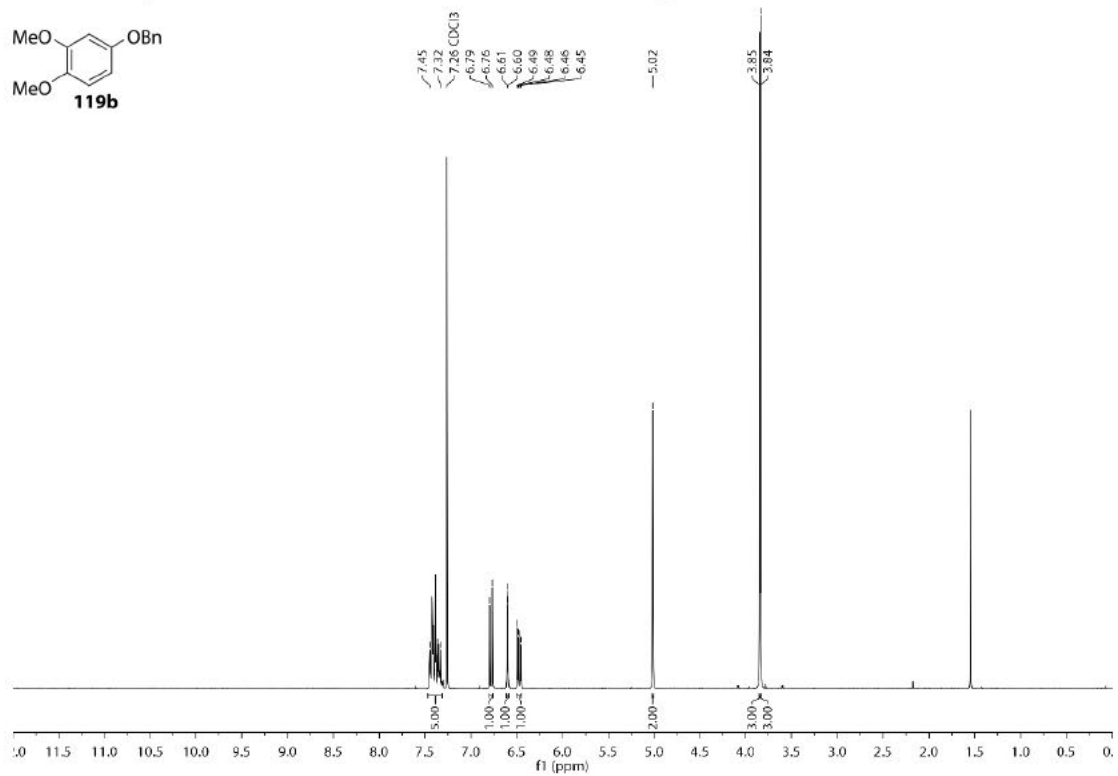
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 120a.



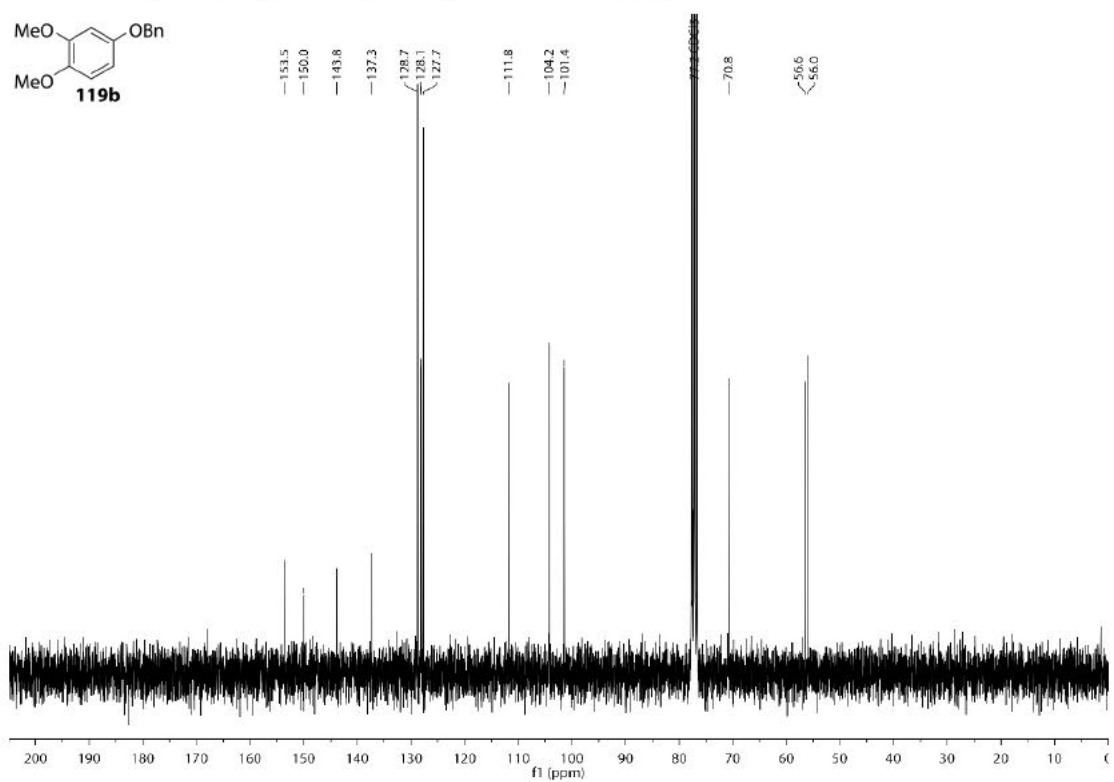
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 120a.

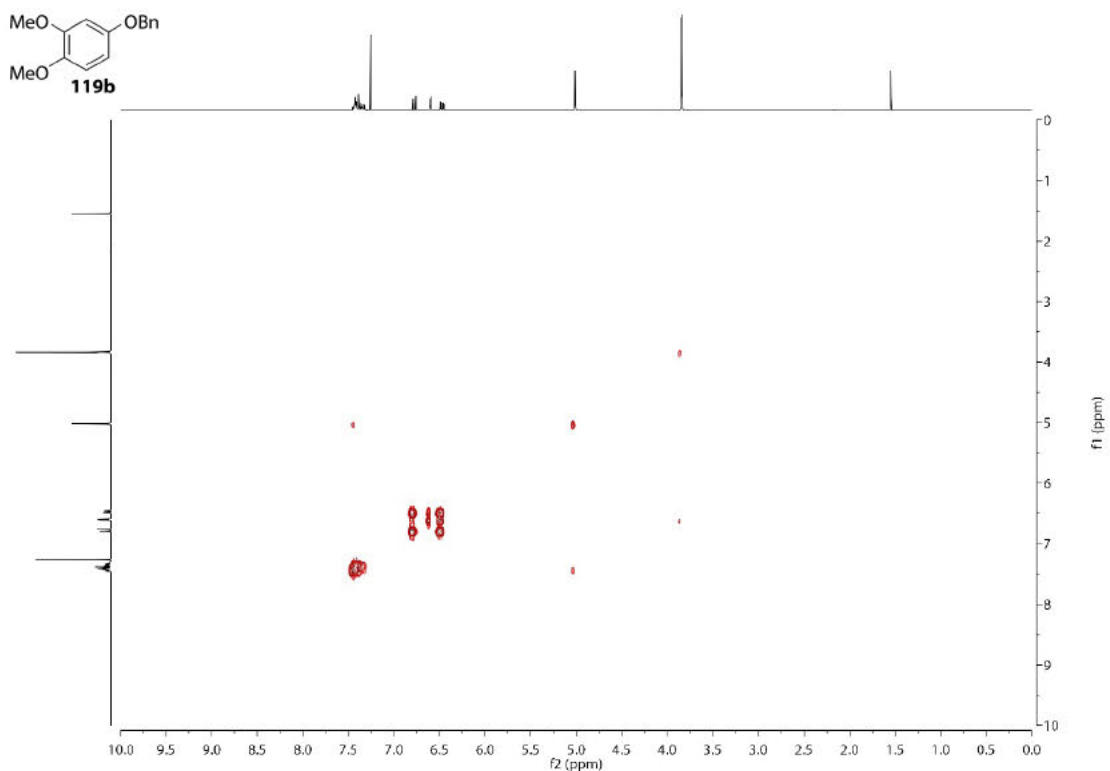
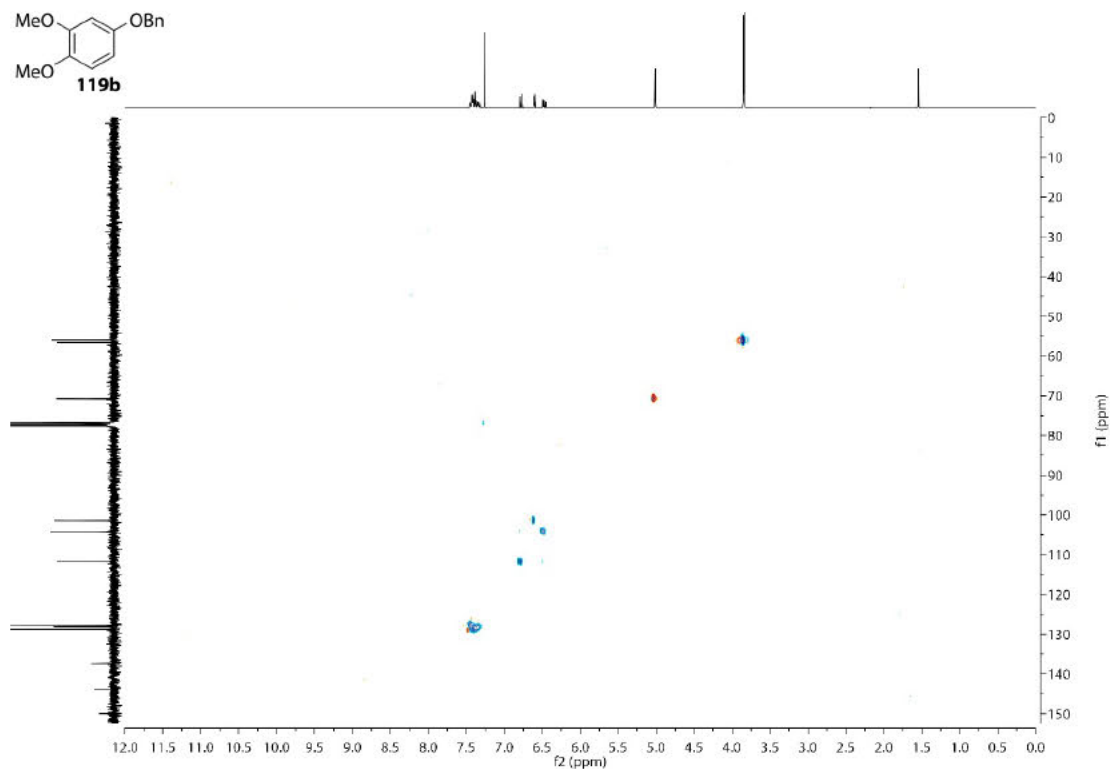


<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119b.

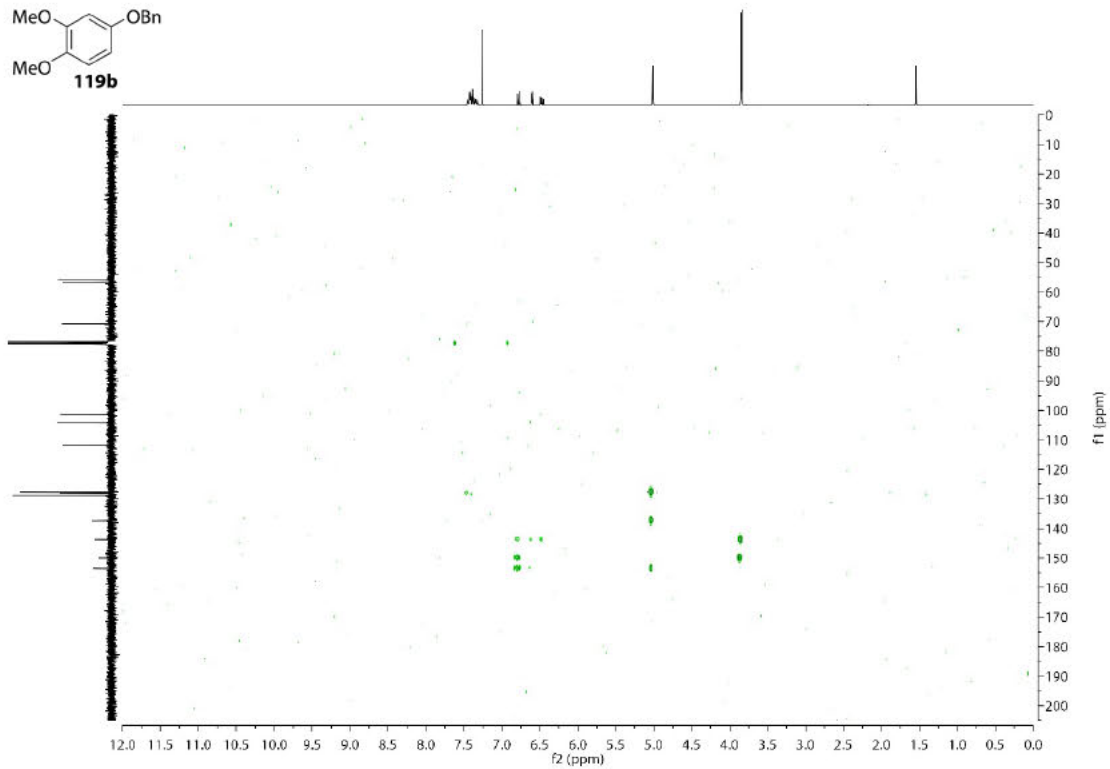


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119b.

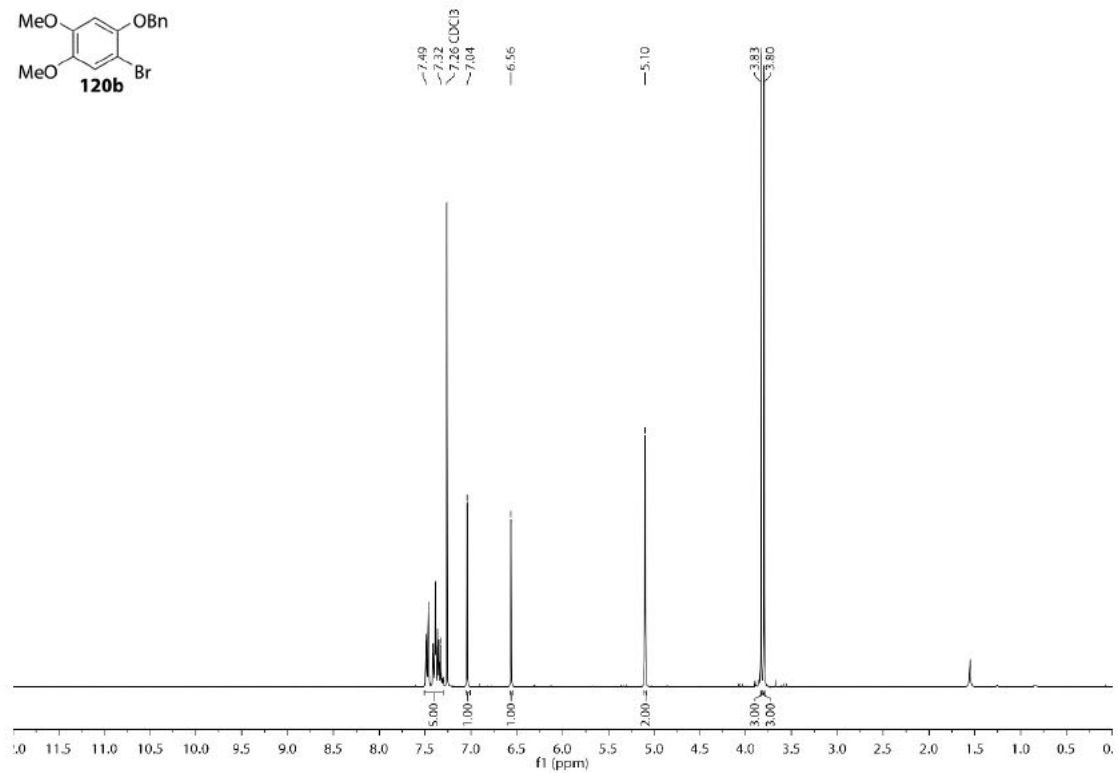


COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119b.HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119b.

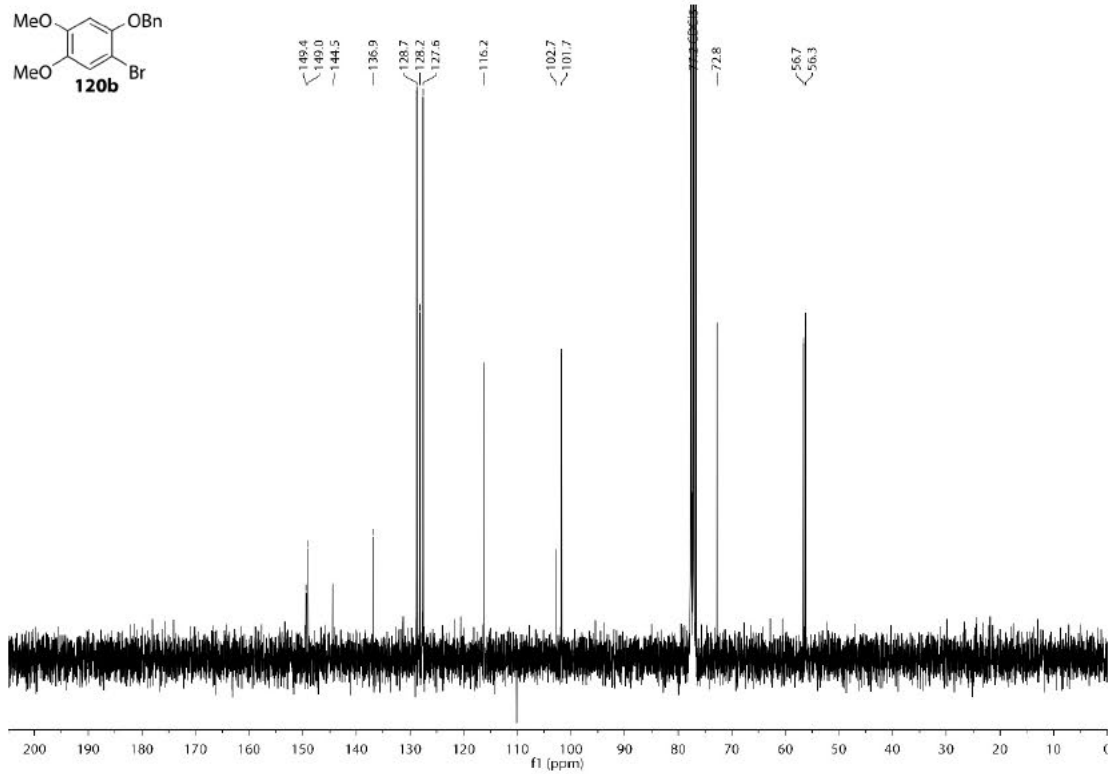
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **119b**.



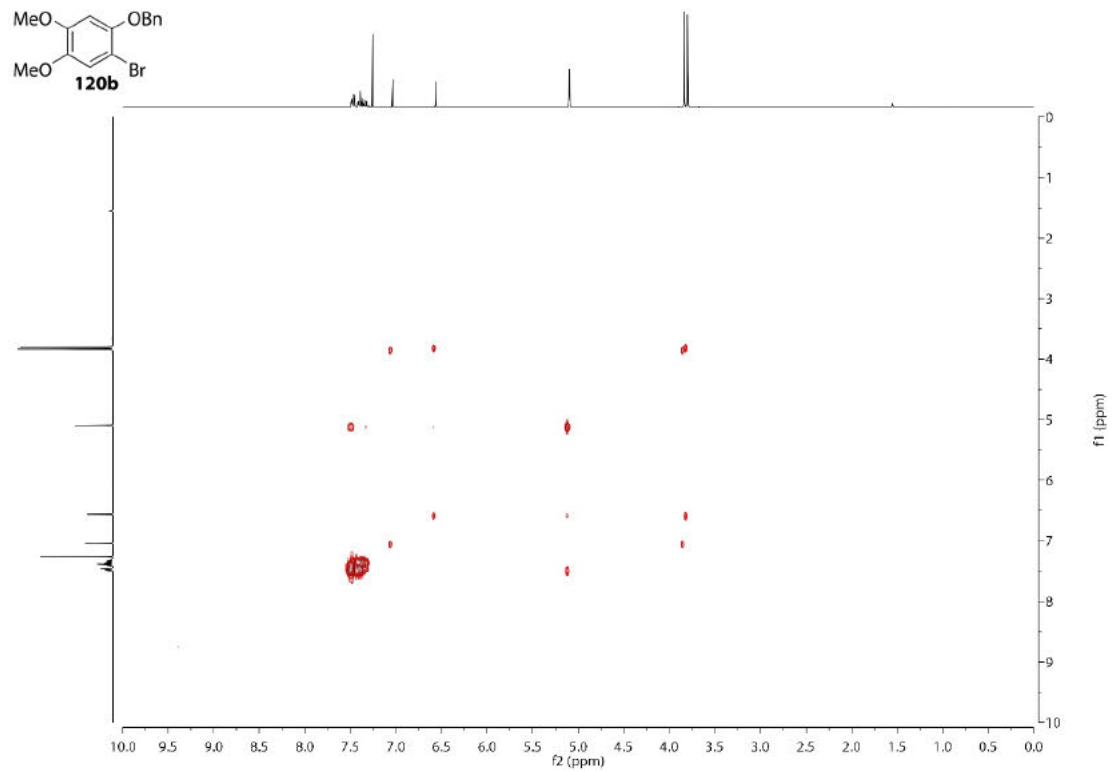
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **120b**.



<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **120b**.

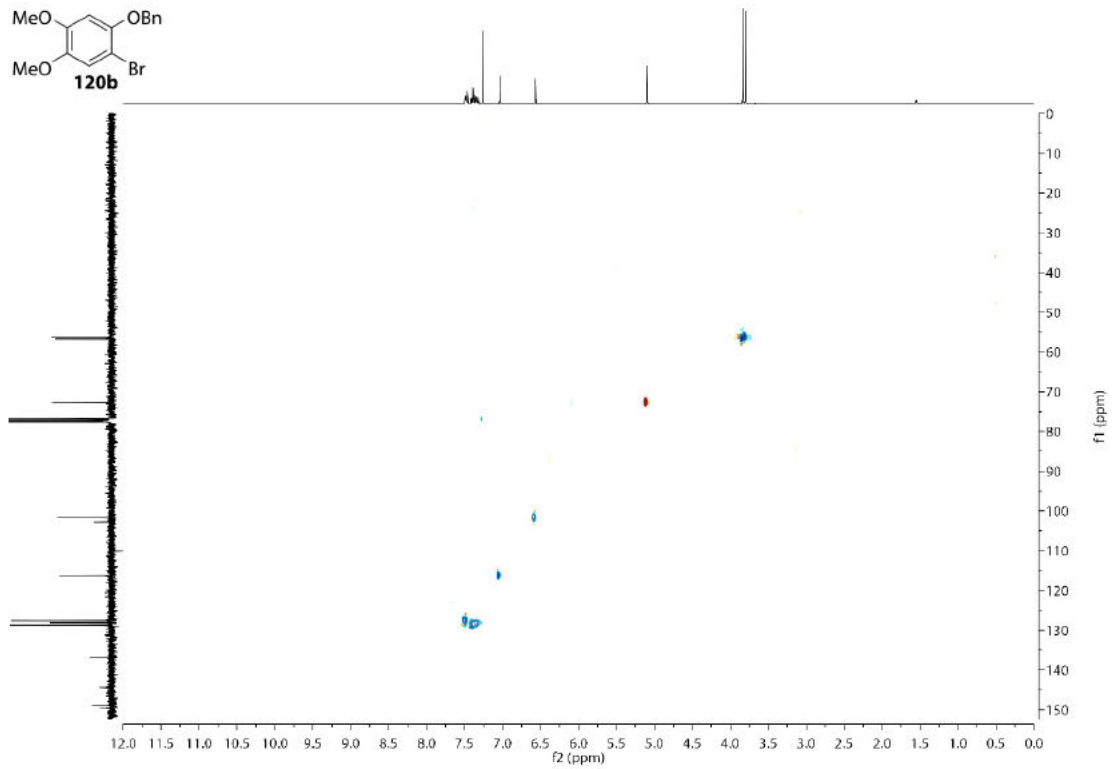


COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **120b**.

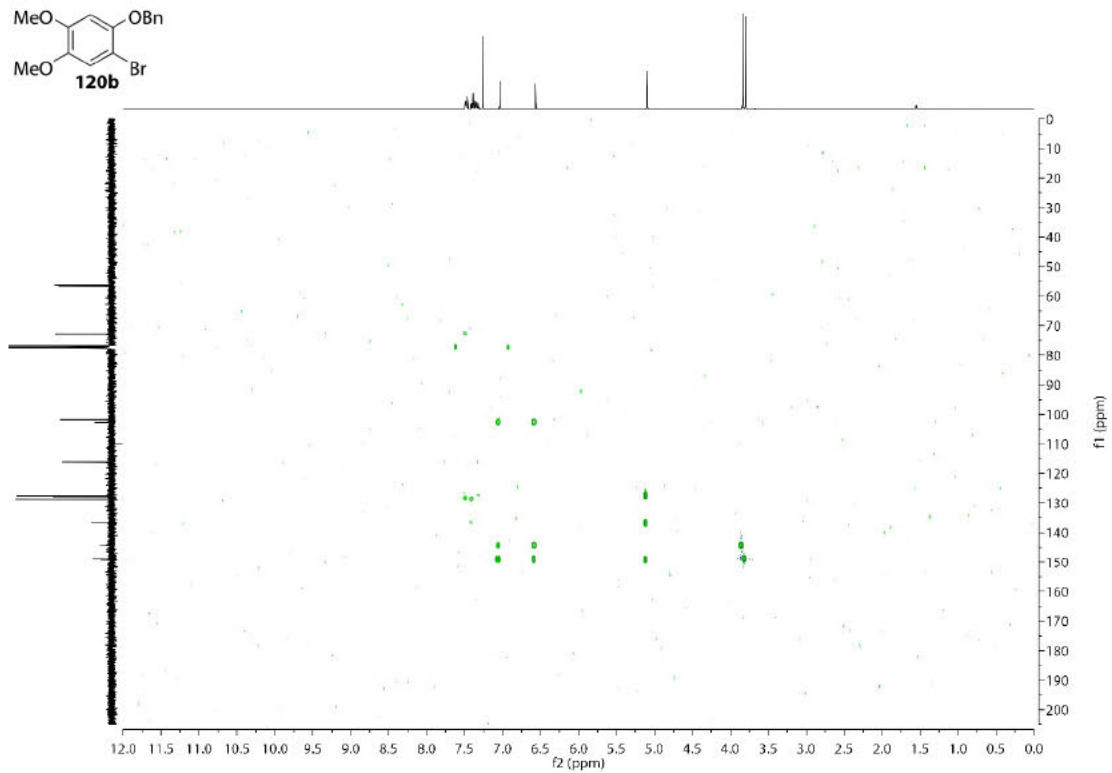




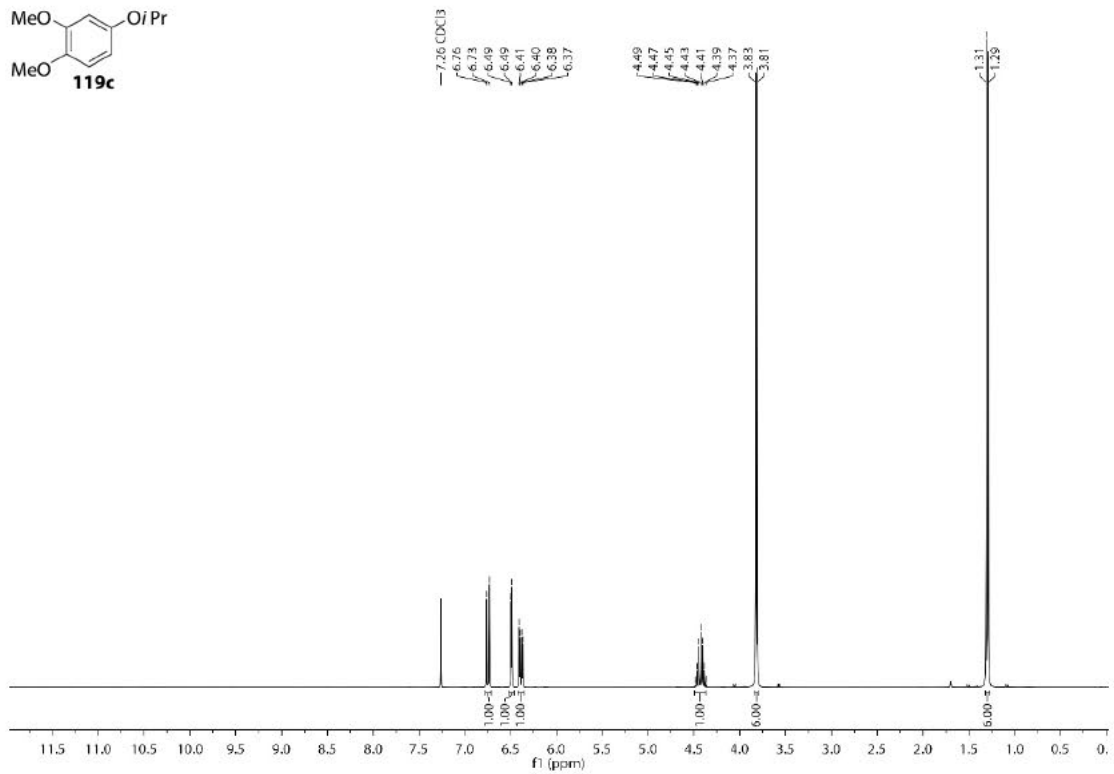
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 120b.



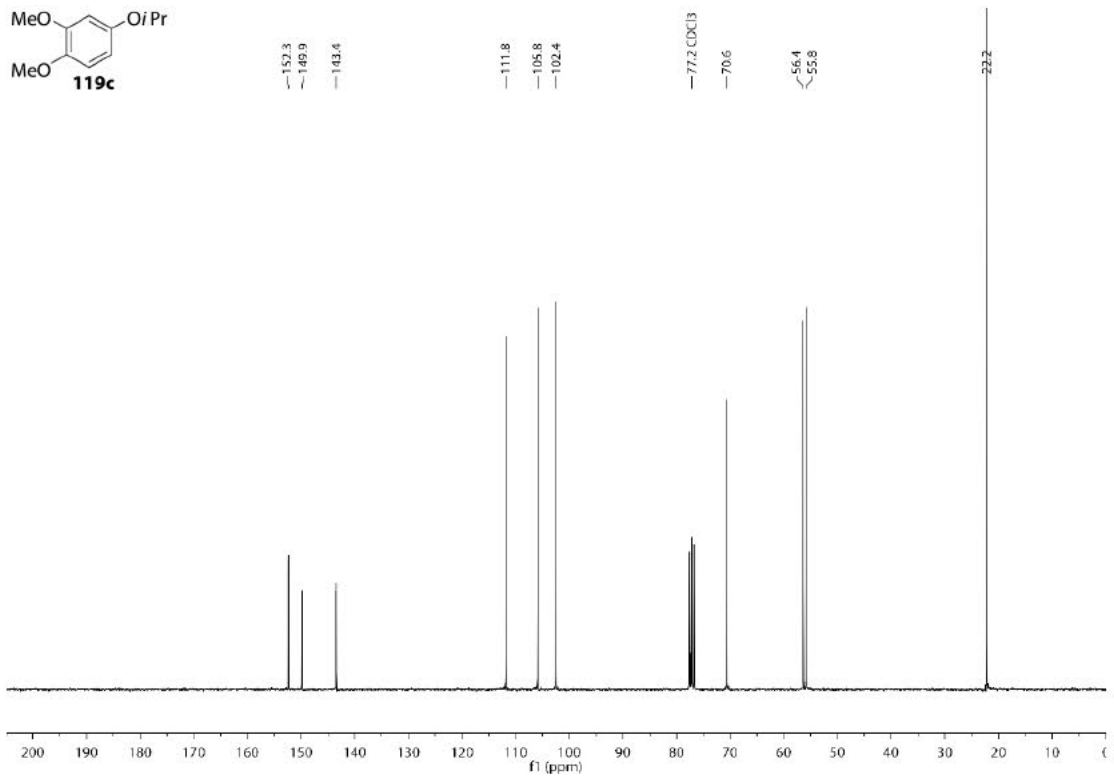
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 120b.



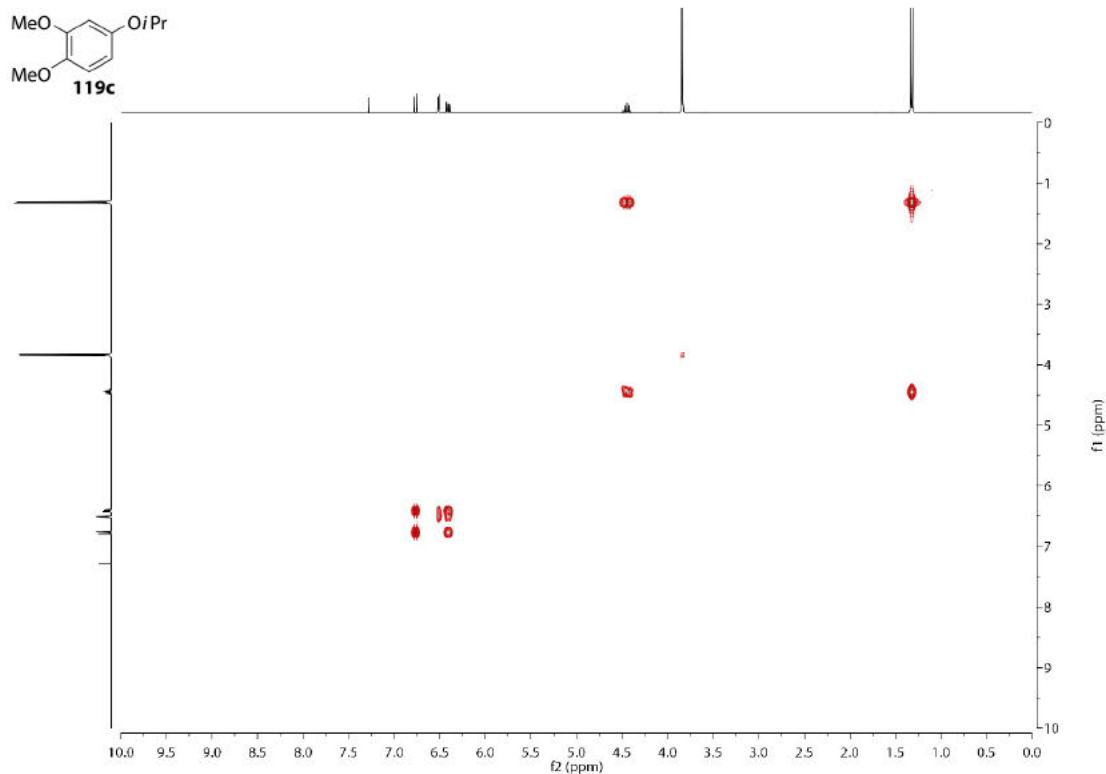
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **119c**.



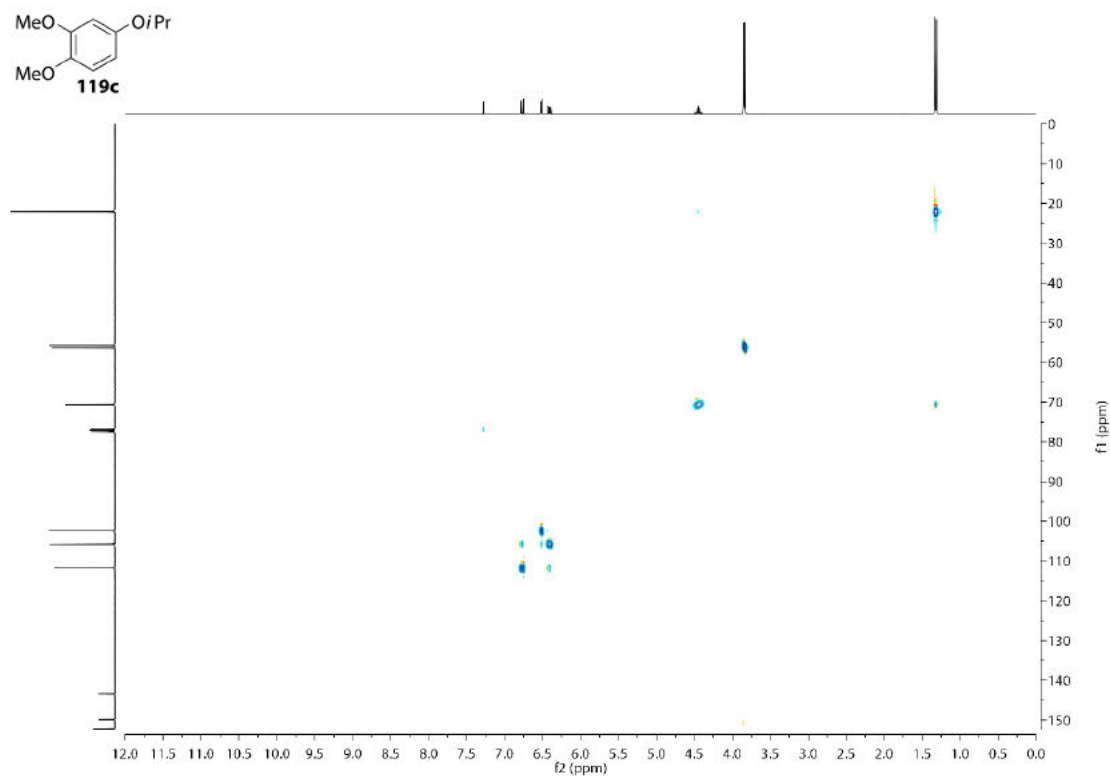
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **119c**.



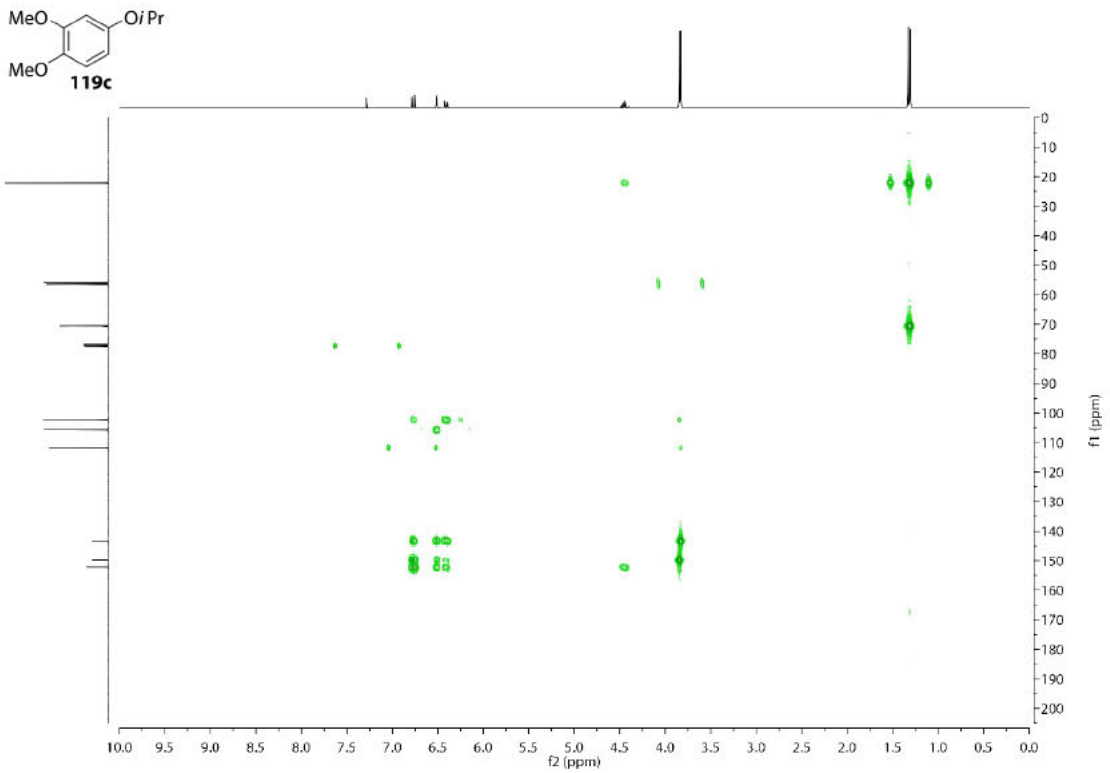
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **119c**.



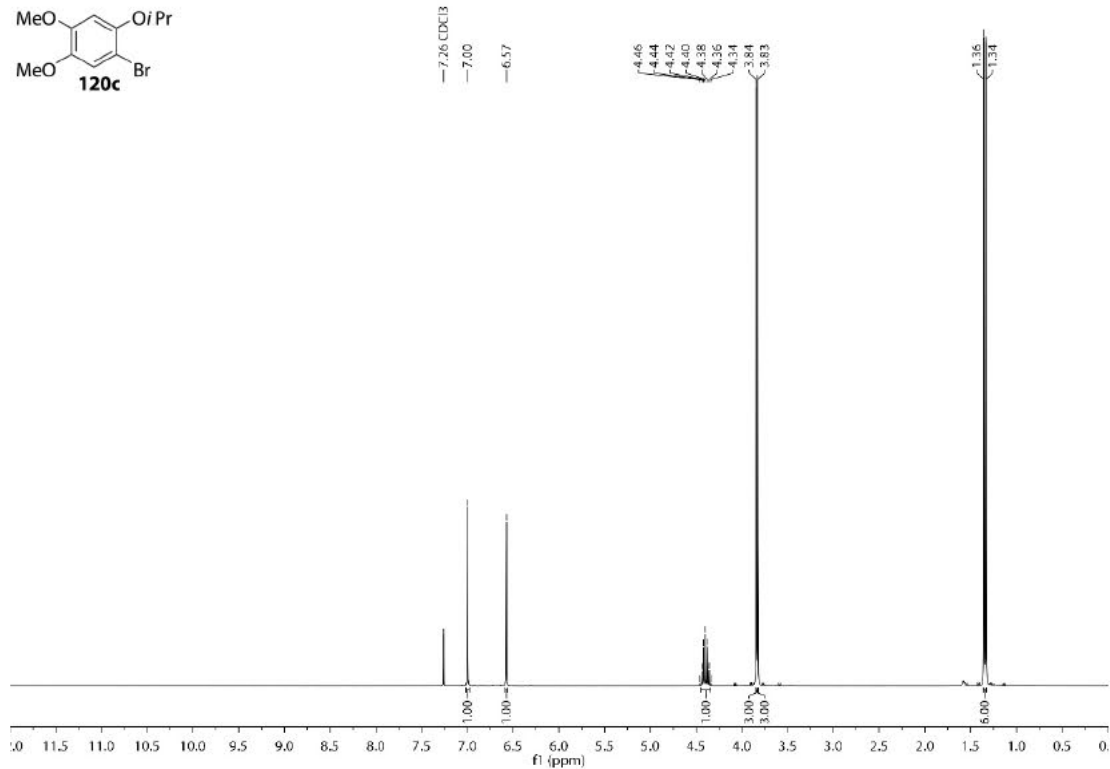
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **119c**.



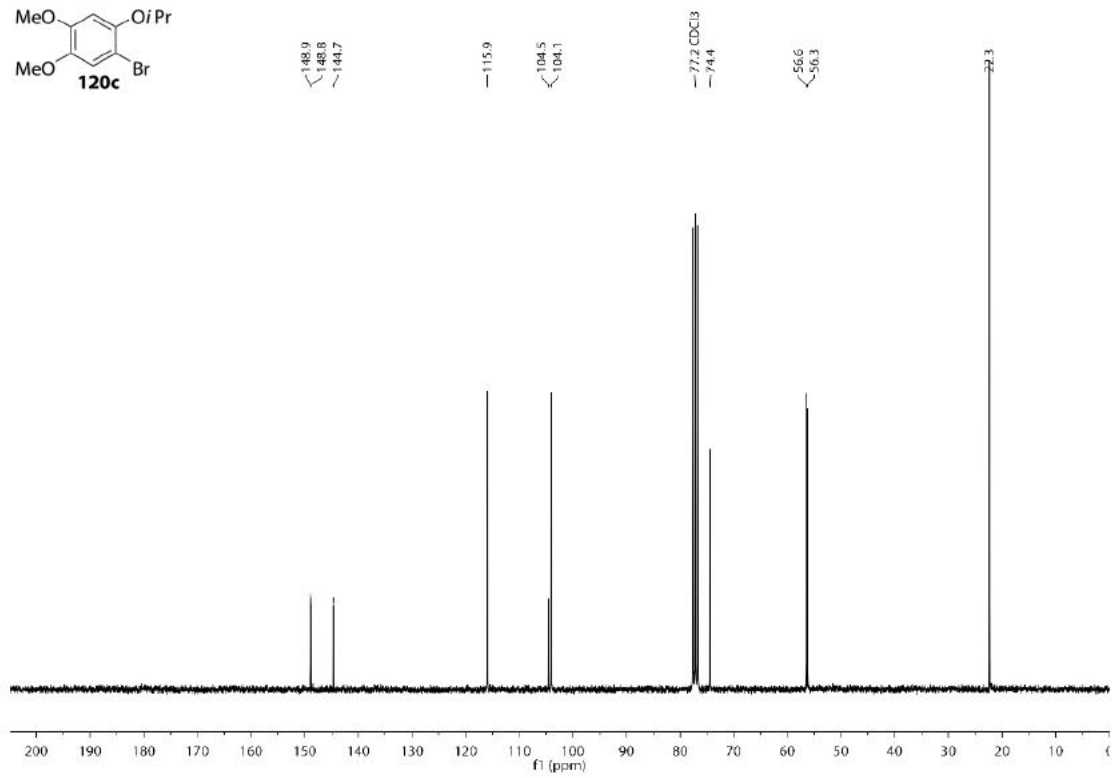
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 119c.



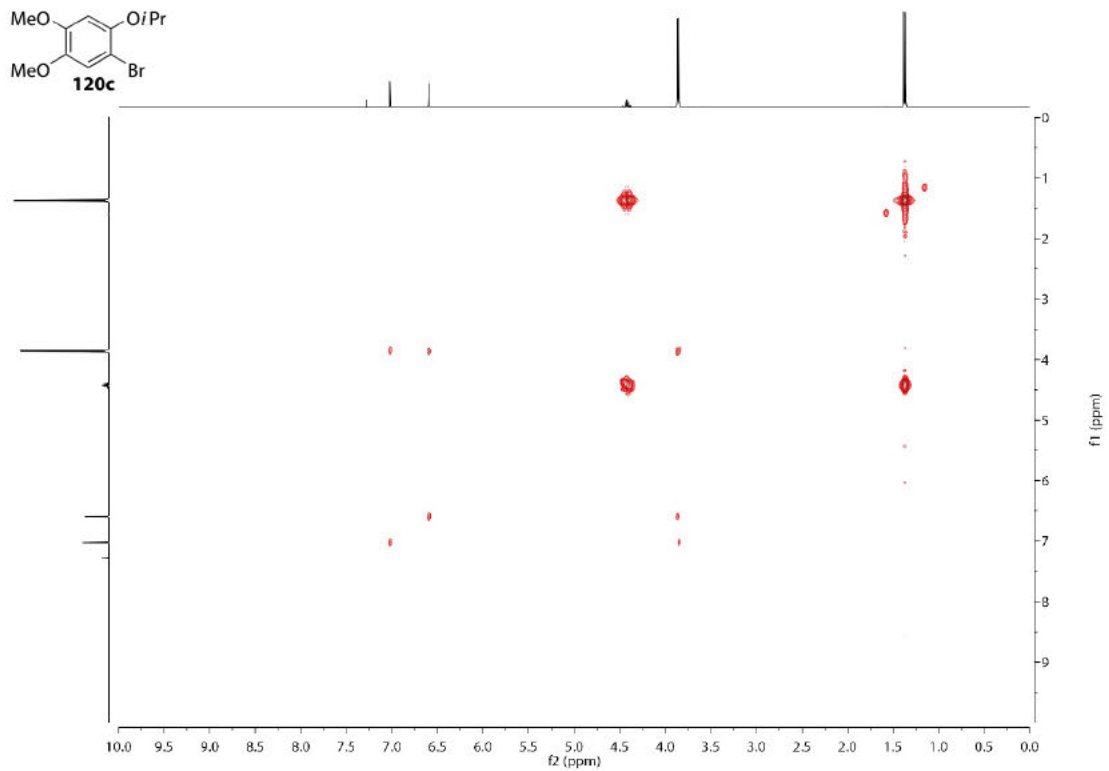
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 120c.



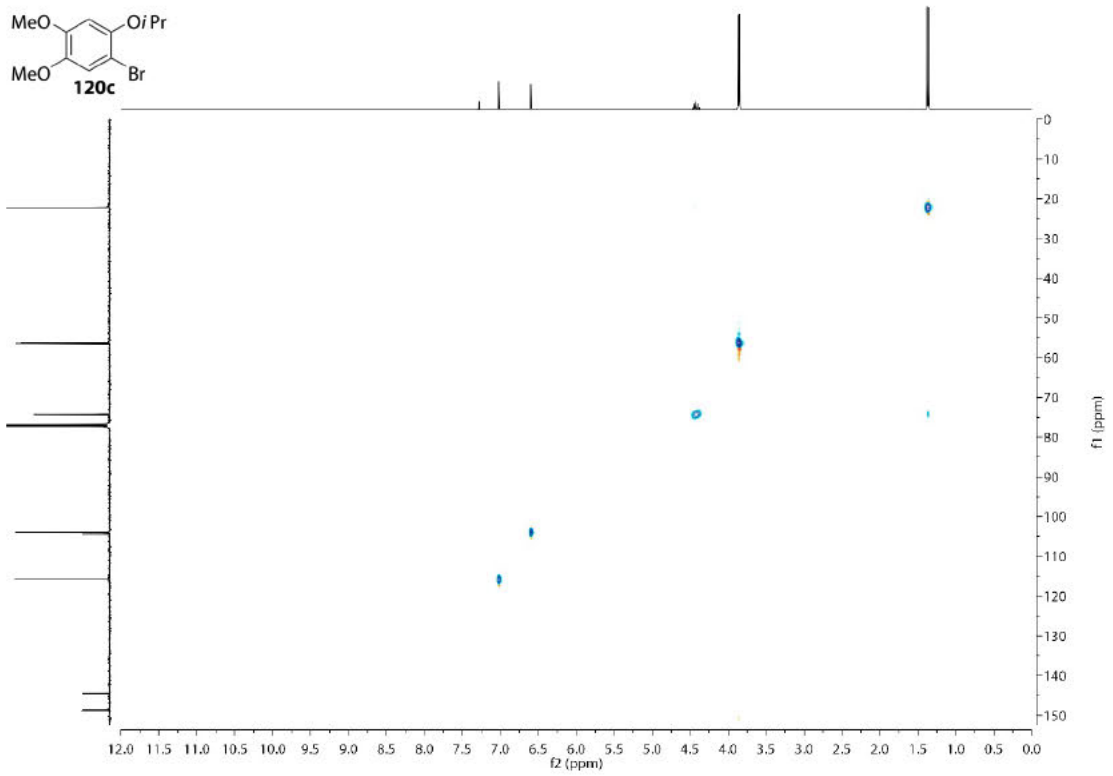
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **120c**.



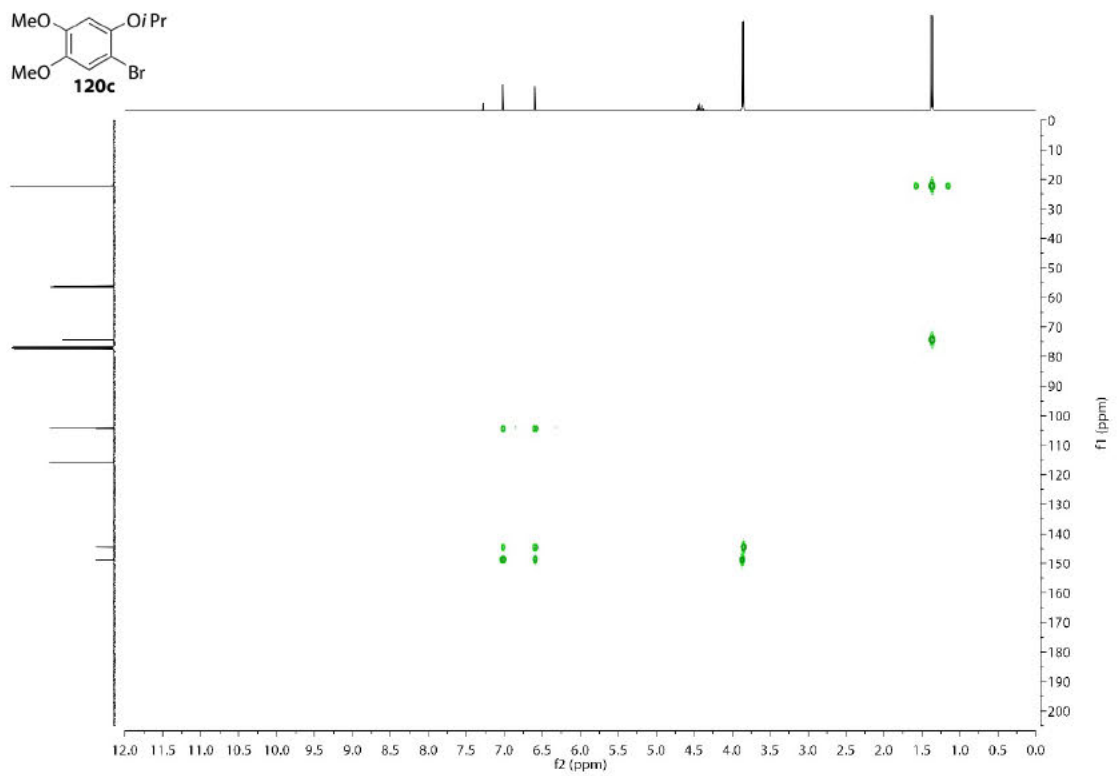
COSY-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **120c**.



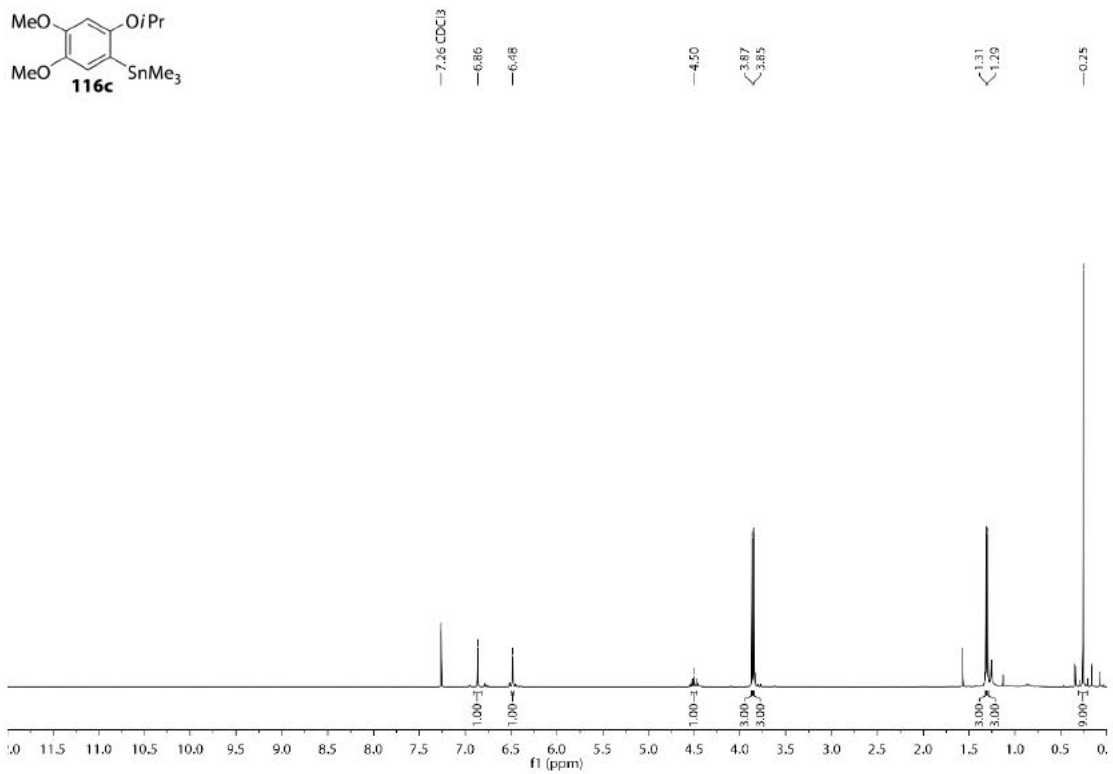
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **120c**.



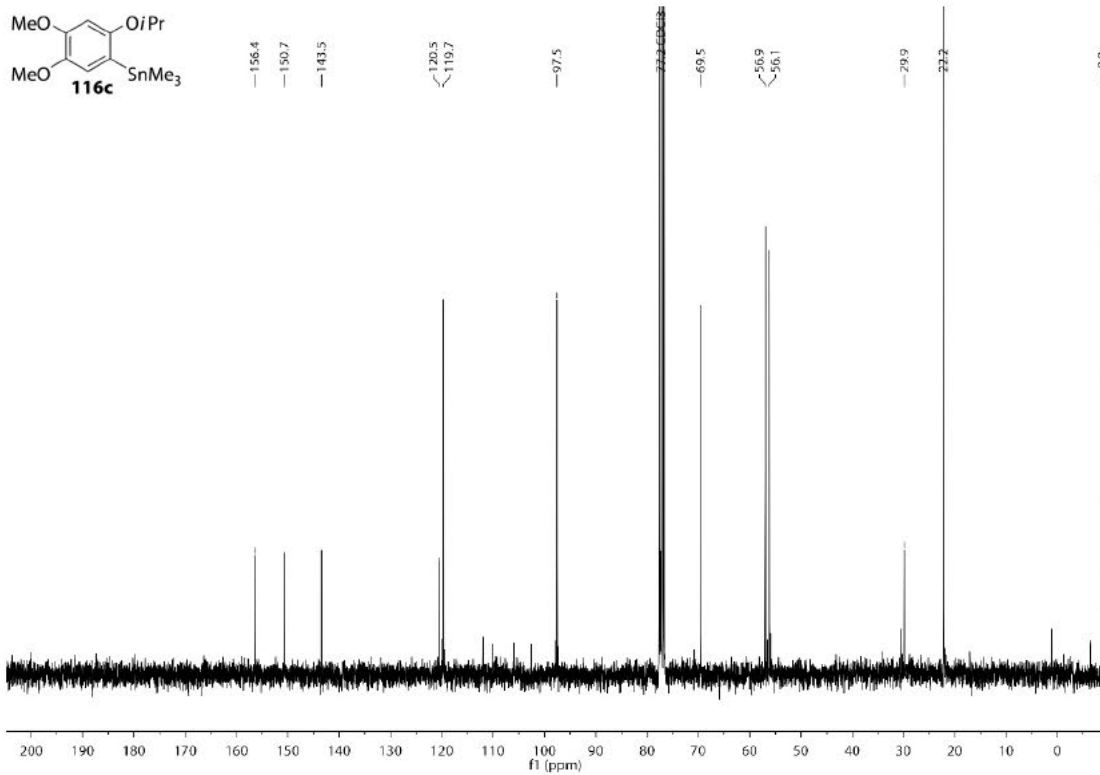
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **120c**.



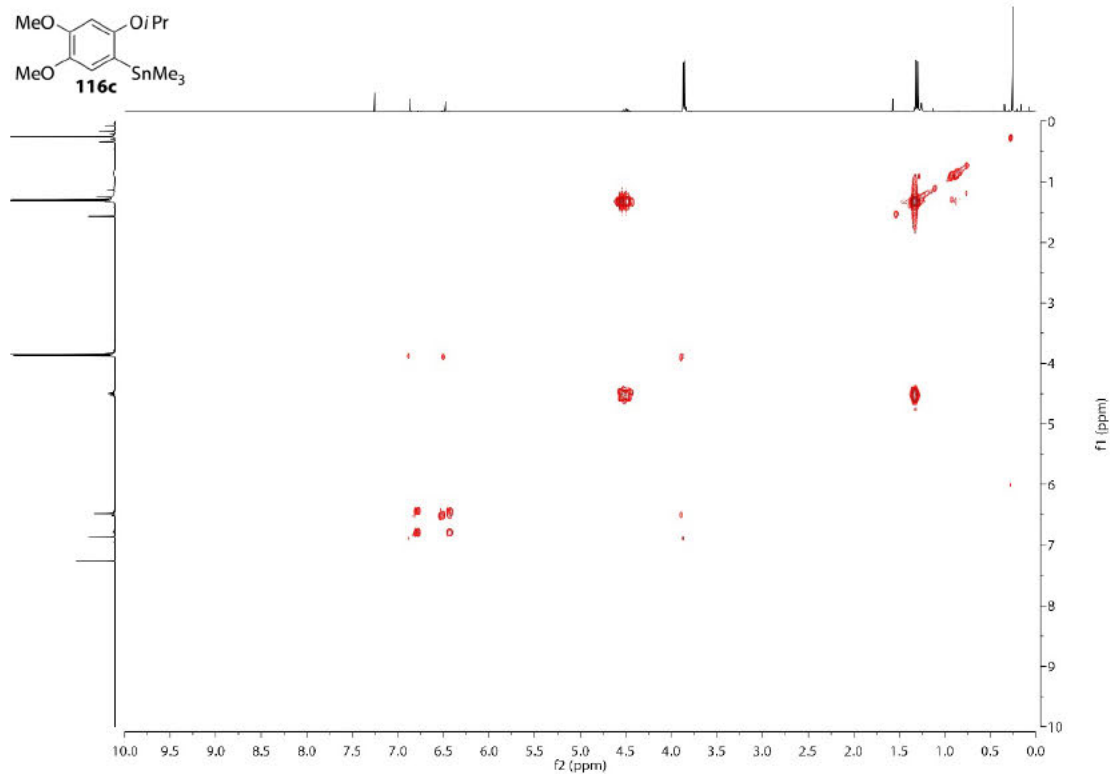
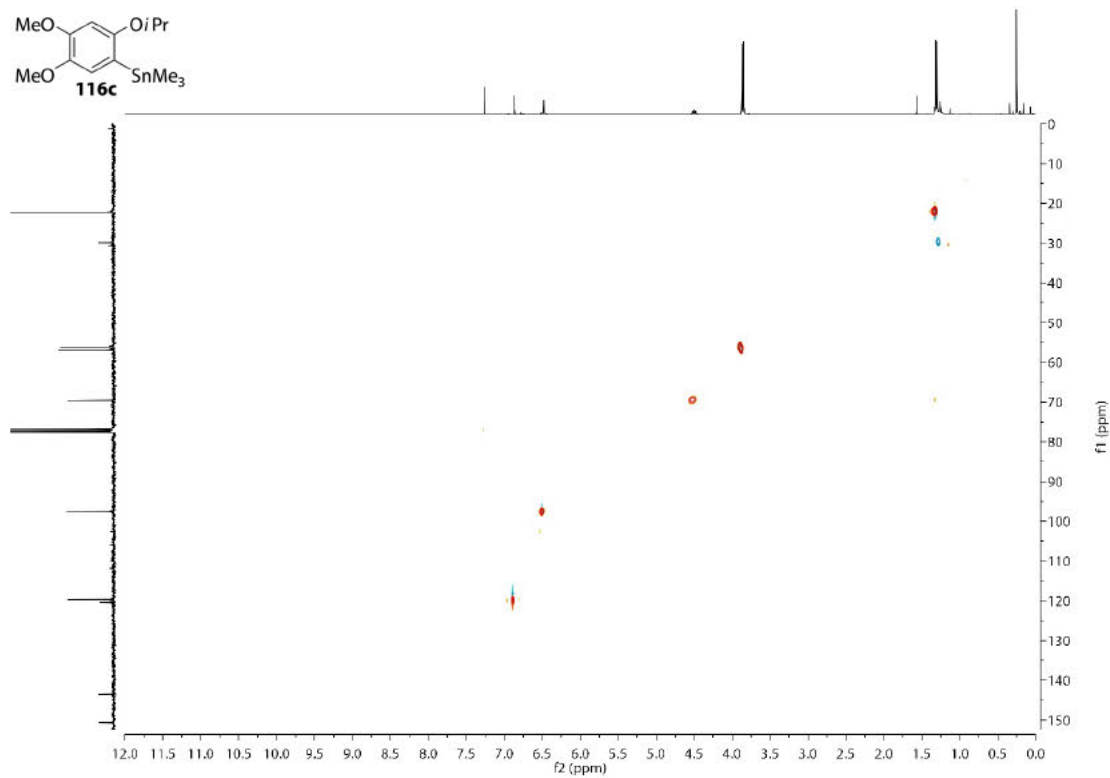
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 116c.



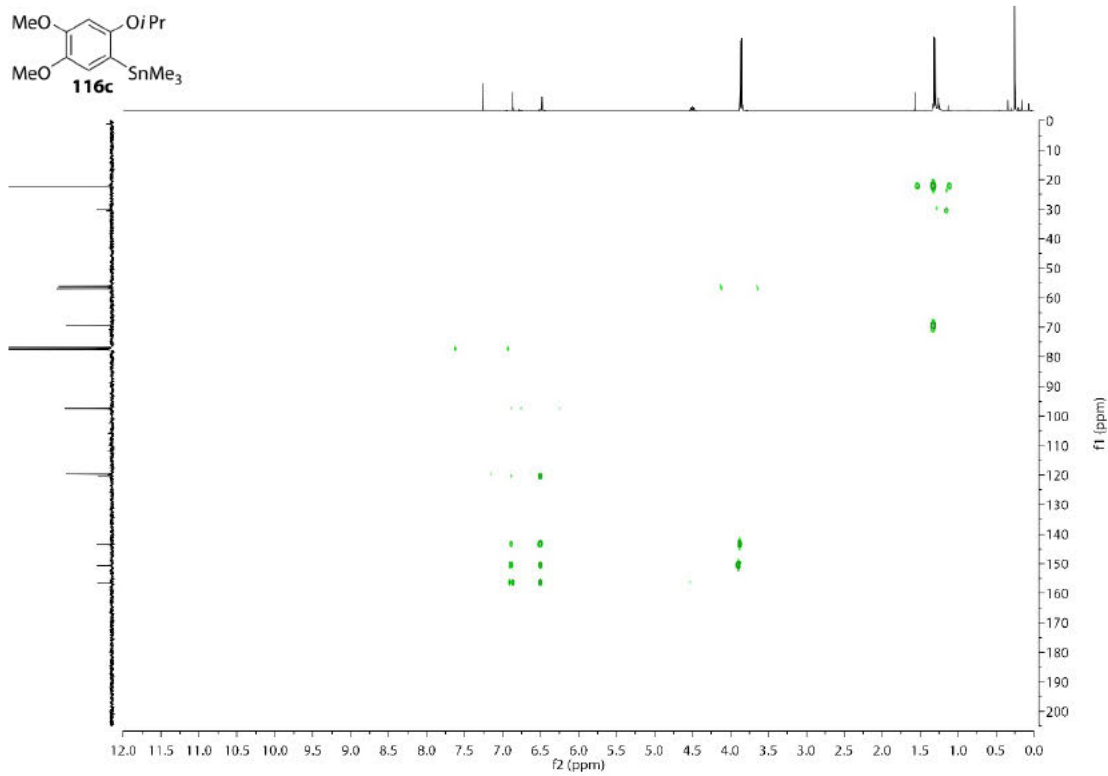
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 116c.



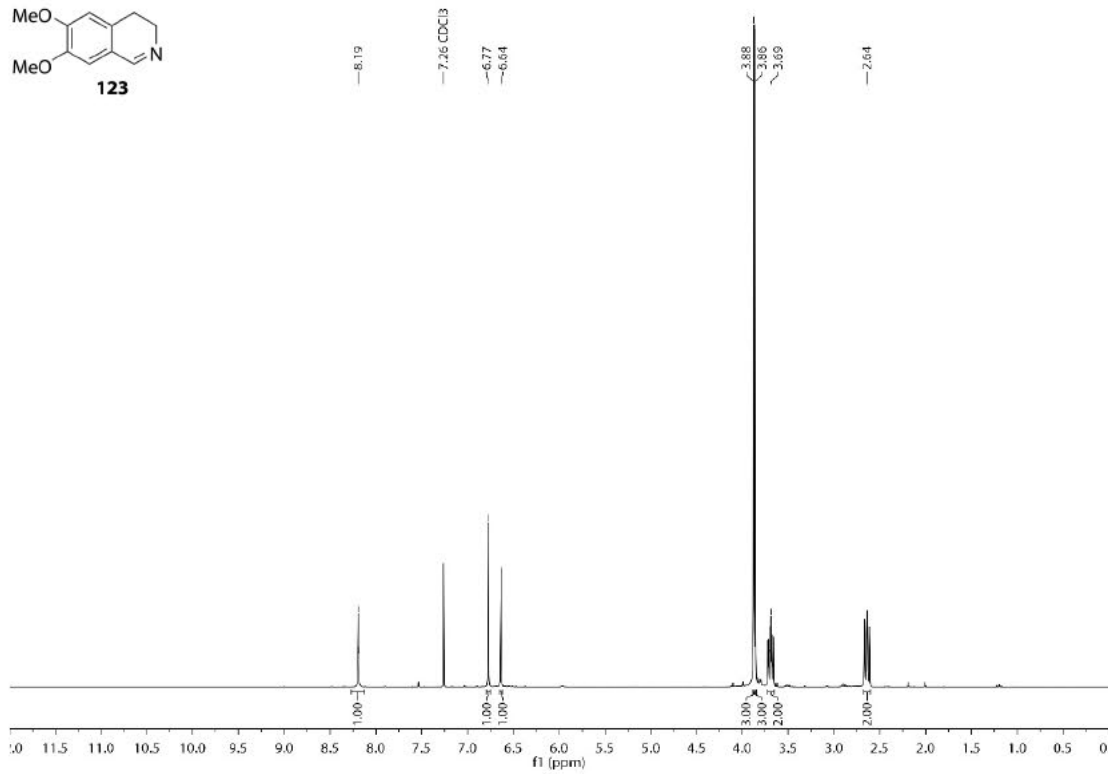


COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 116c.HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 116c.

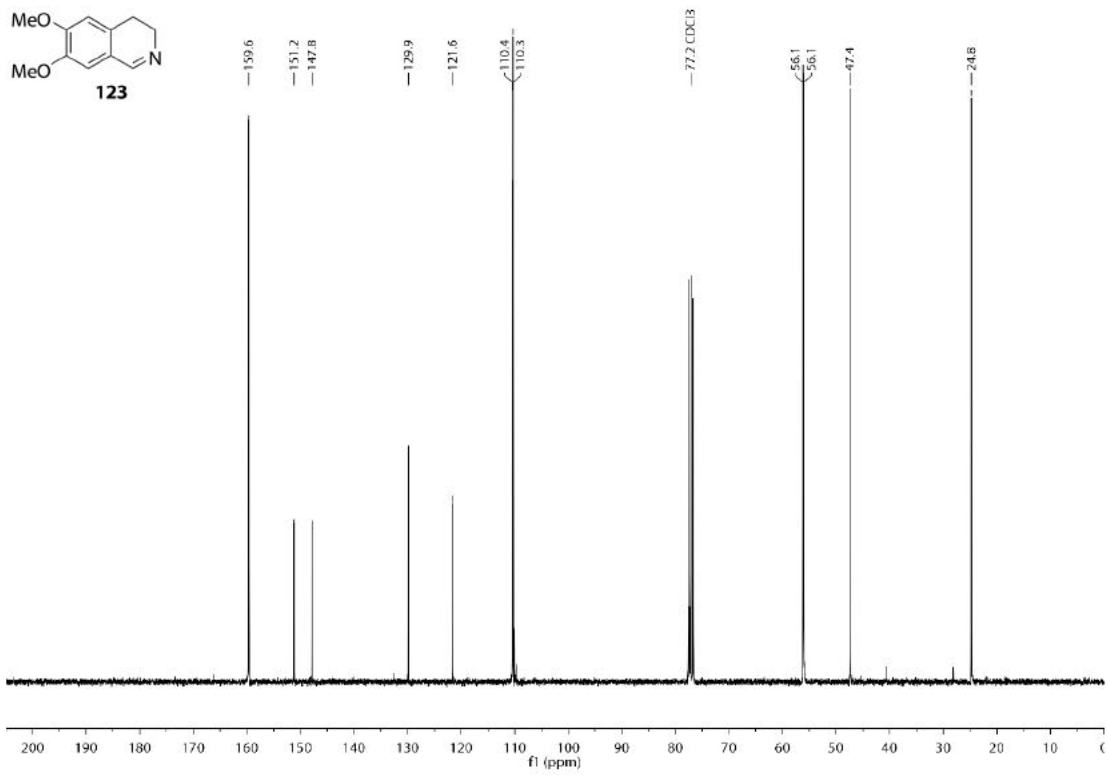
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 116c.



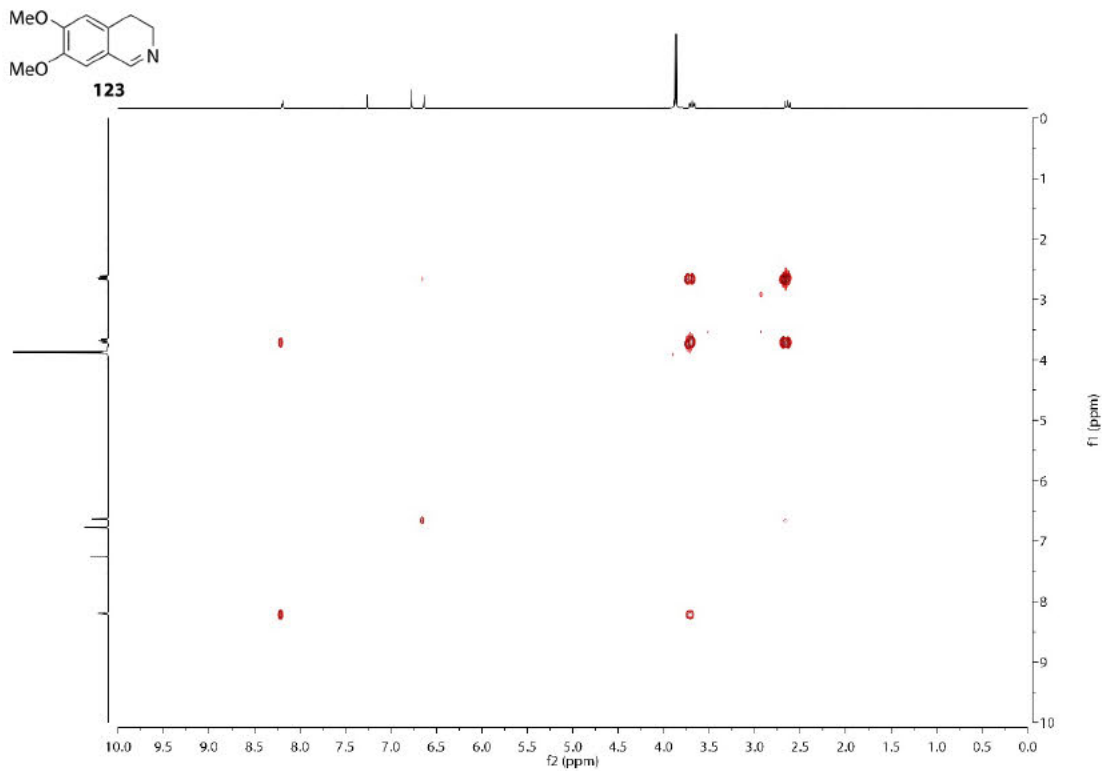
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 123.



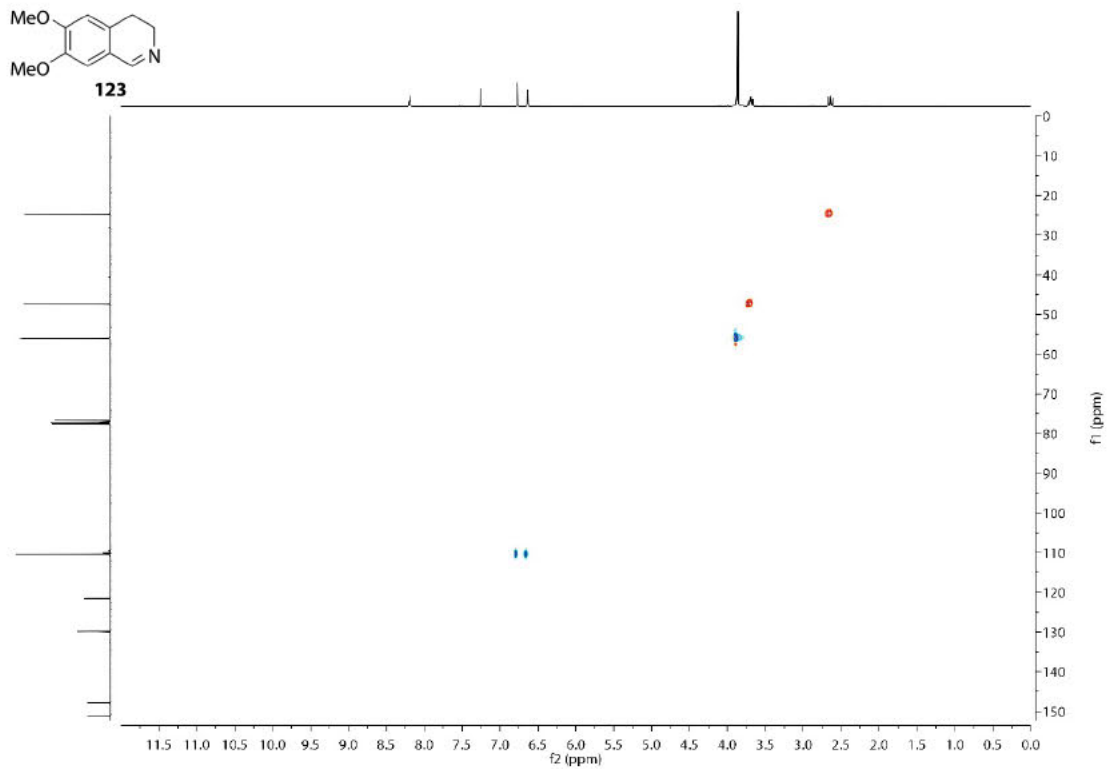
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 123.



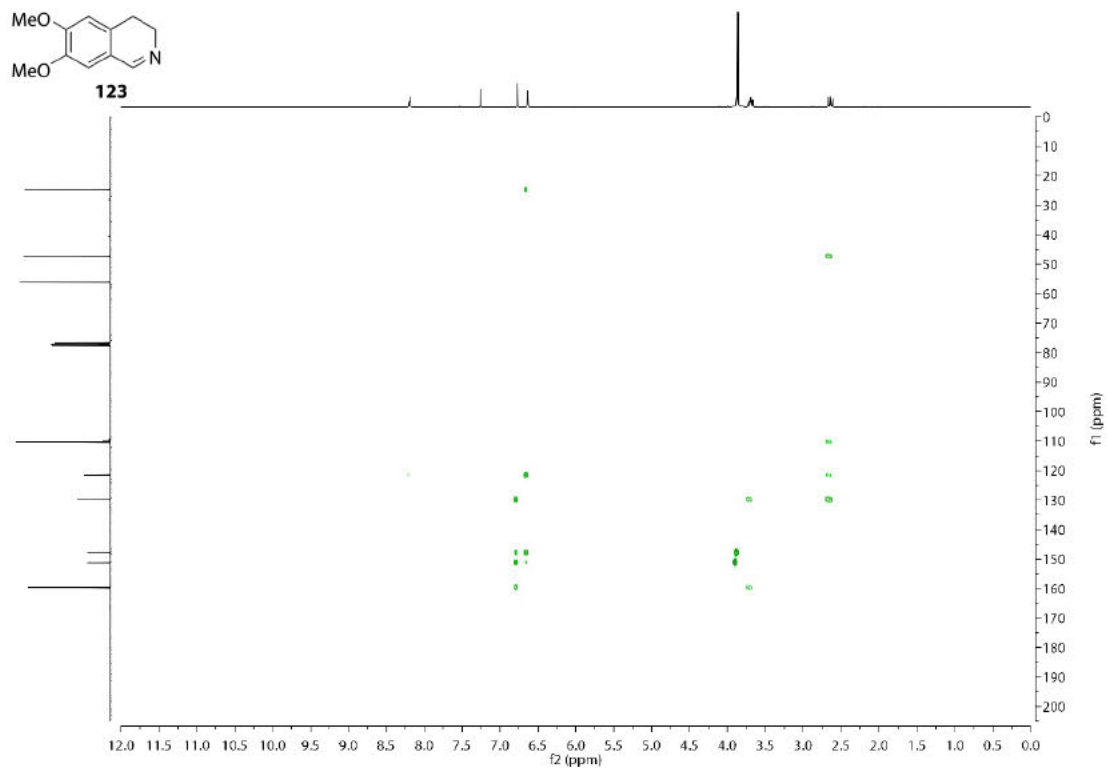
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 123.



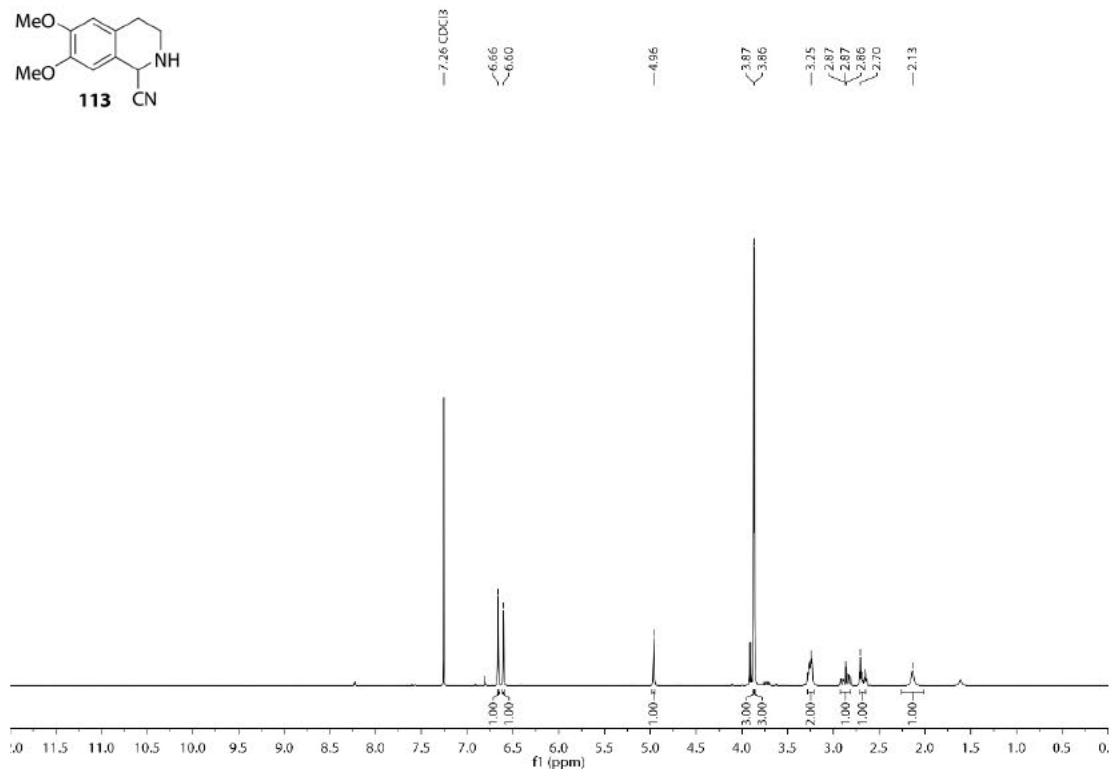
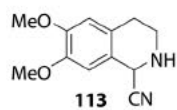
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 123.



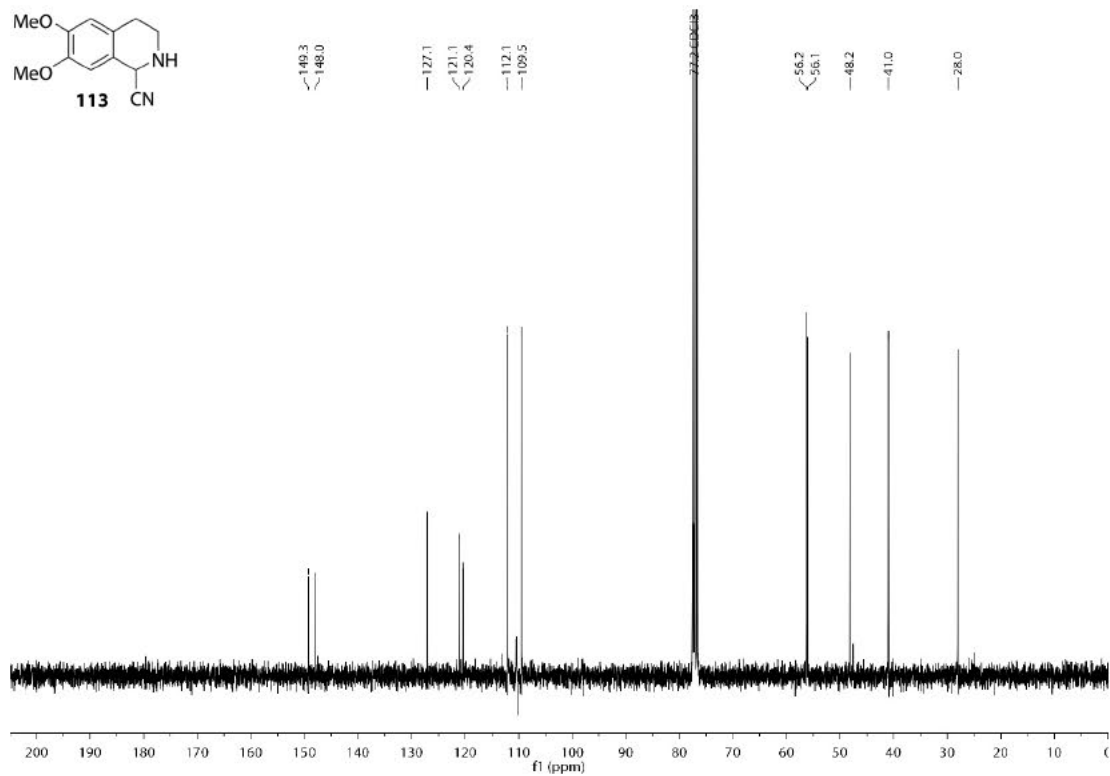
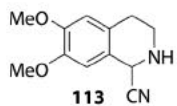
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 123.



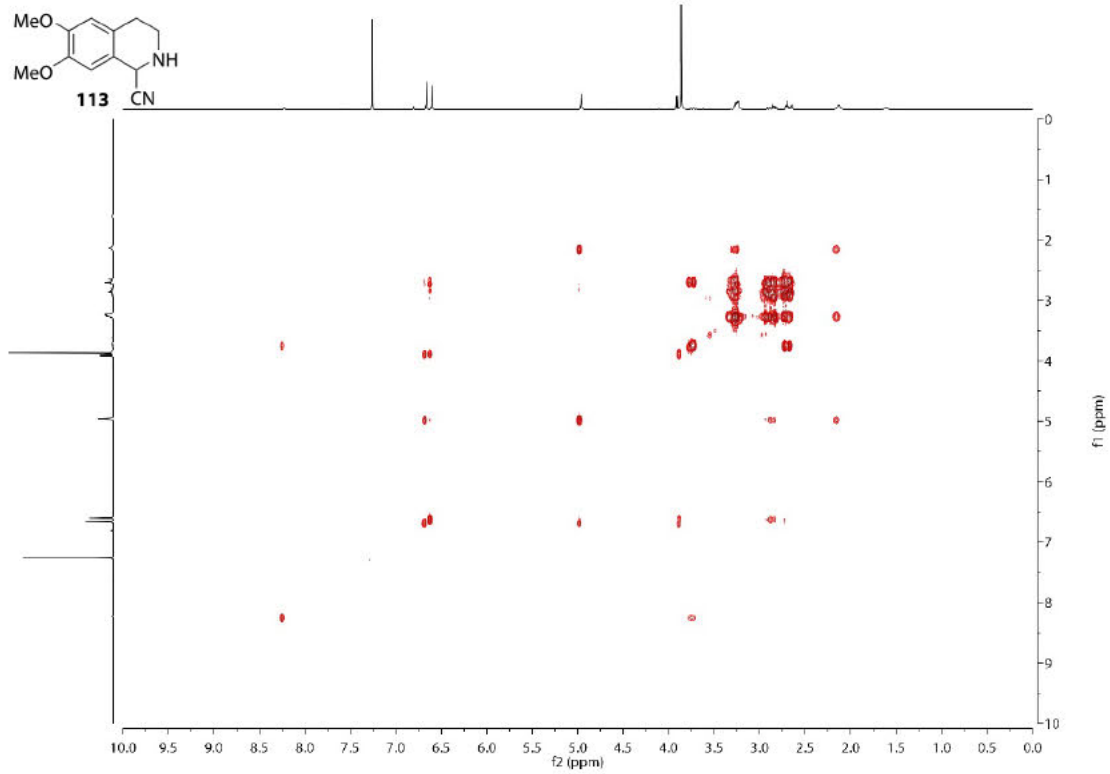
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 113.



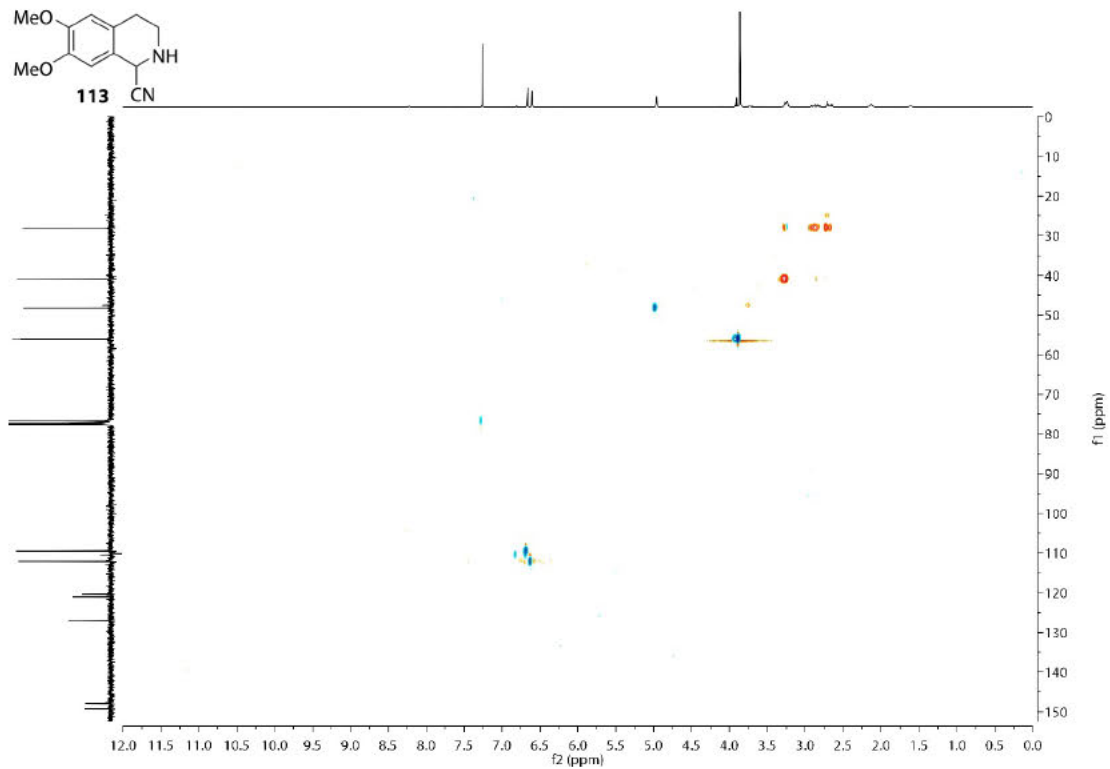
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 113.



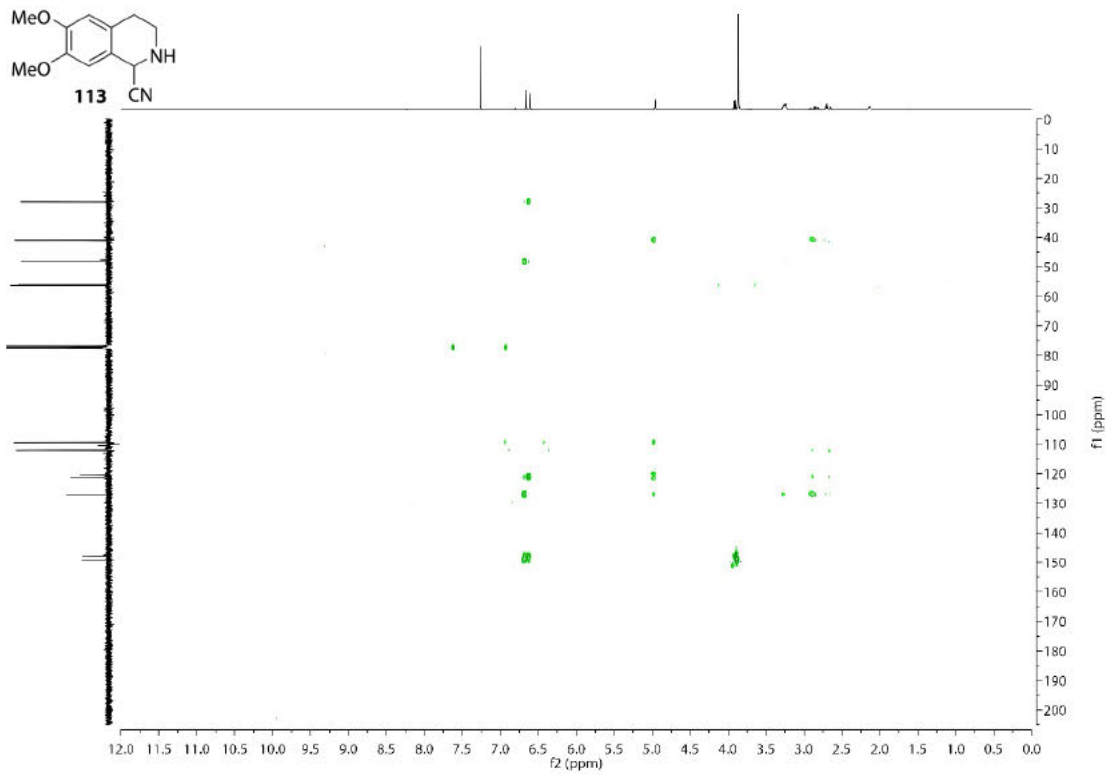
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 113.



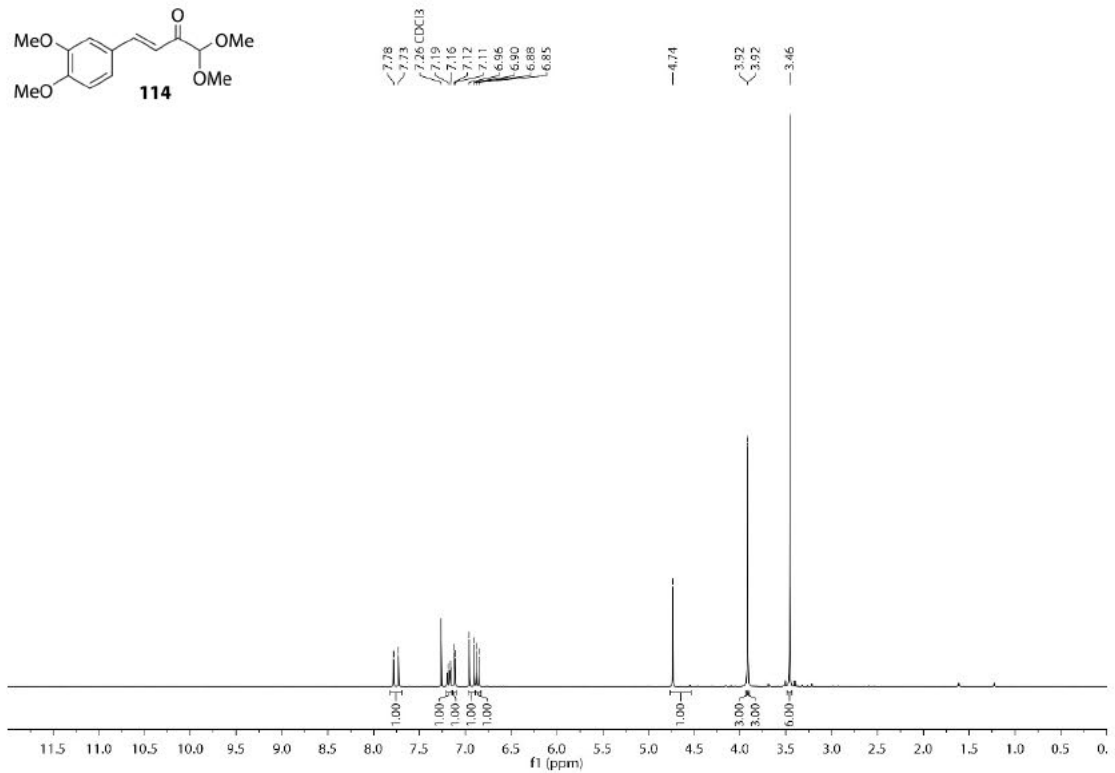
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 113.



HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 113.

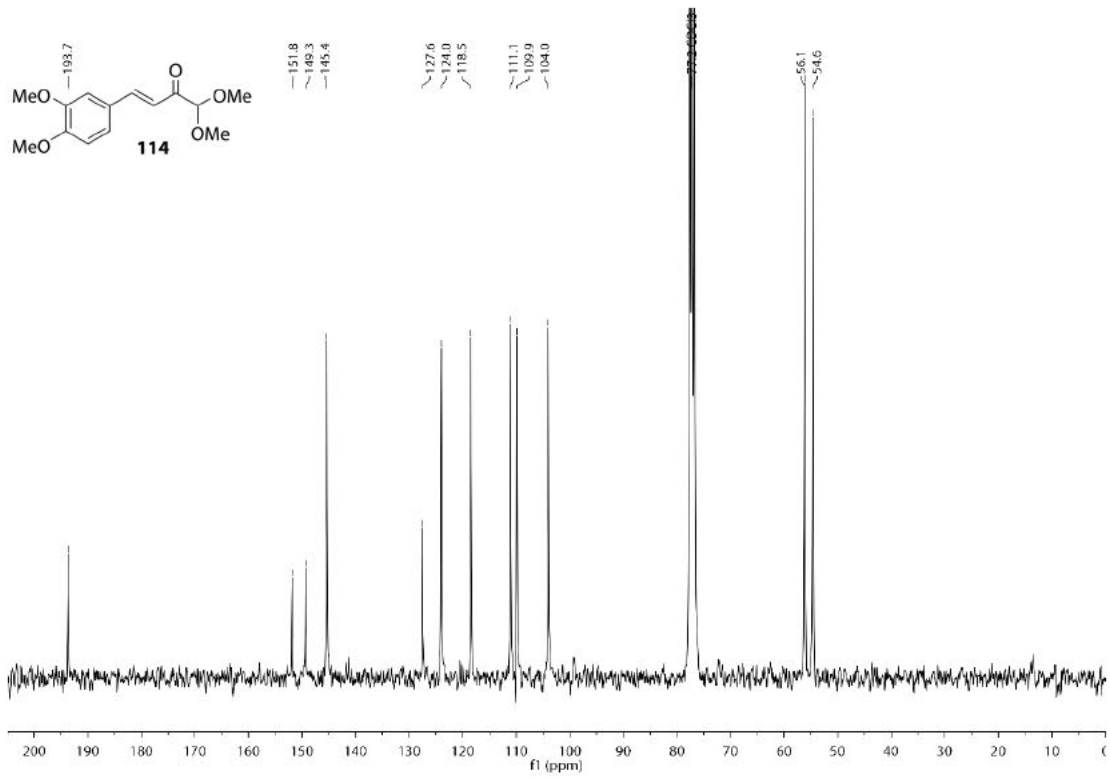


<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 114.

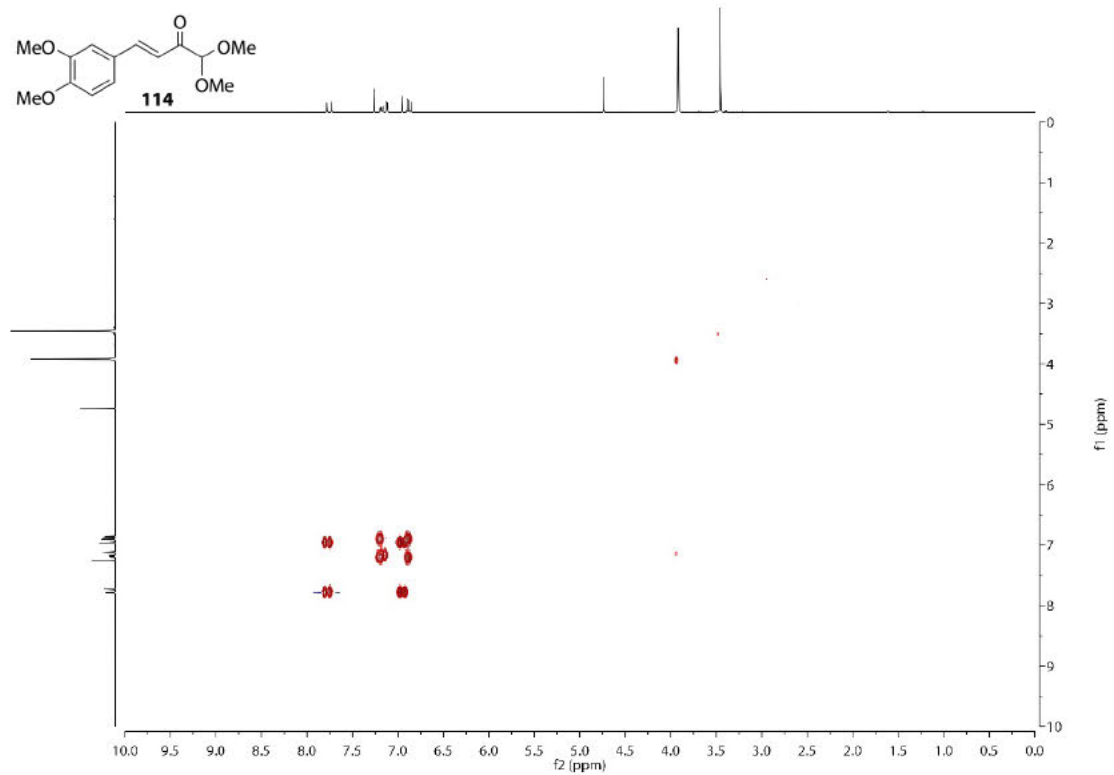


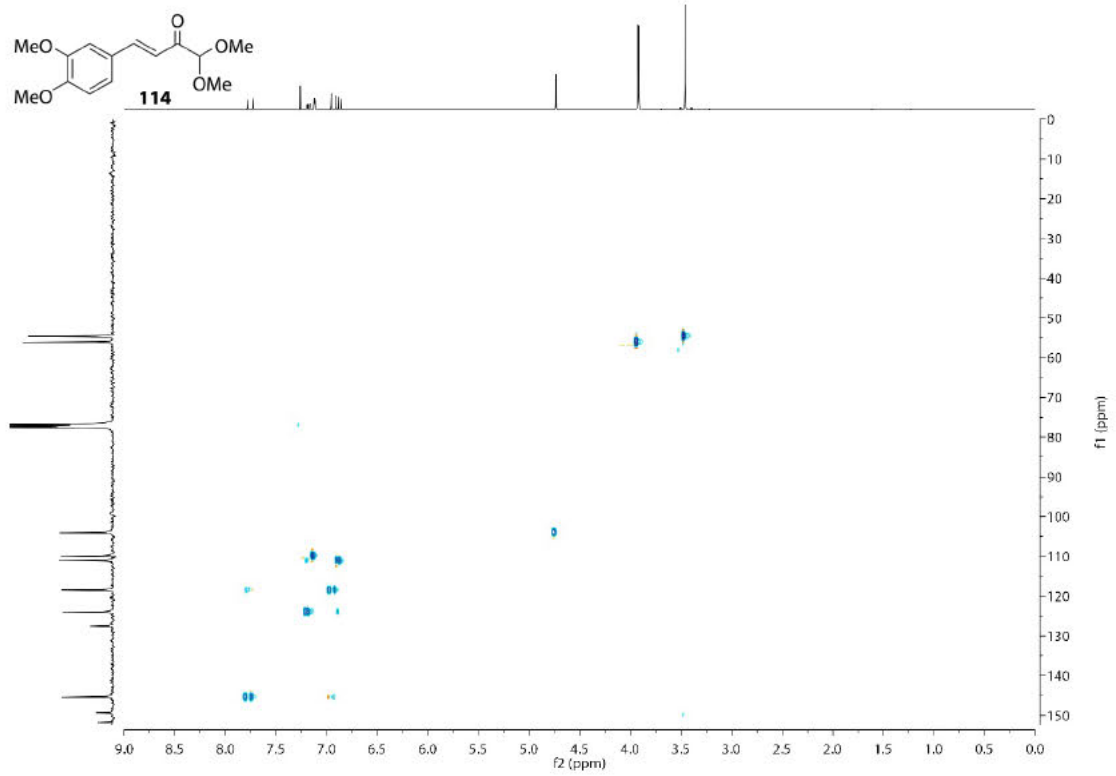
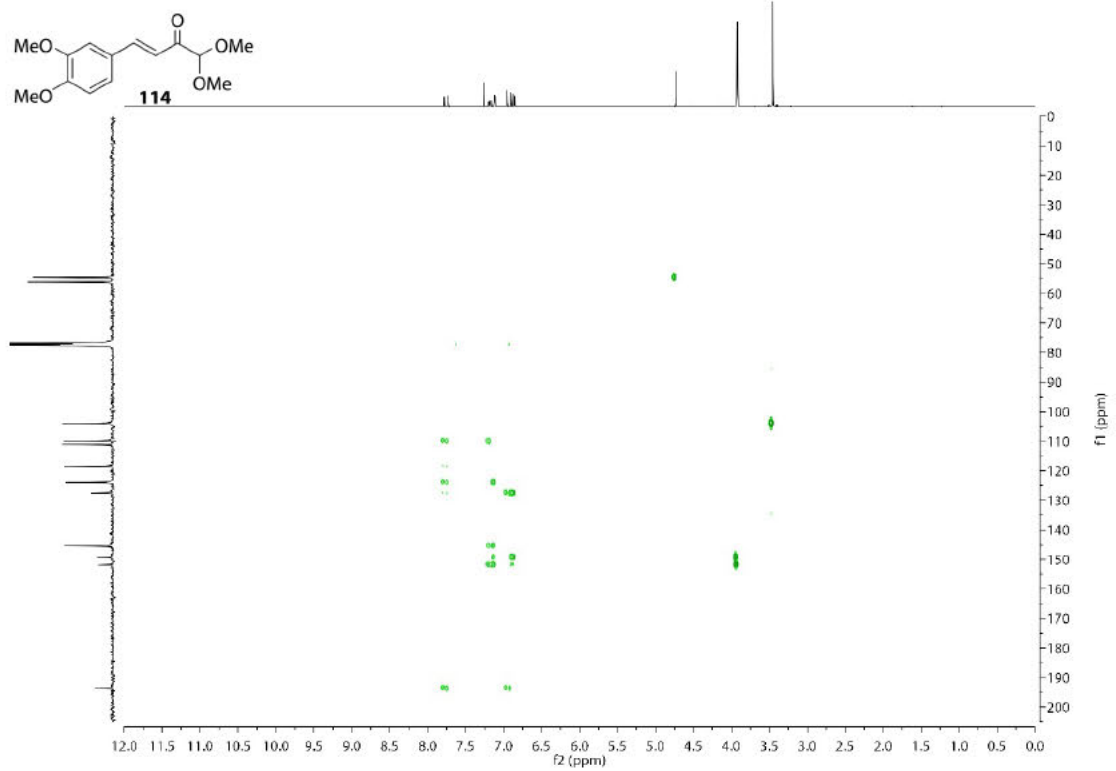


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 114.

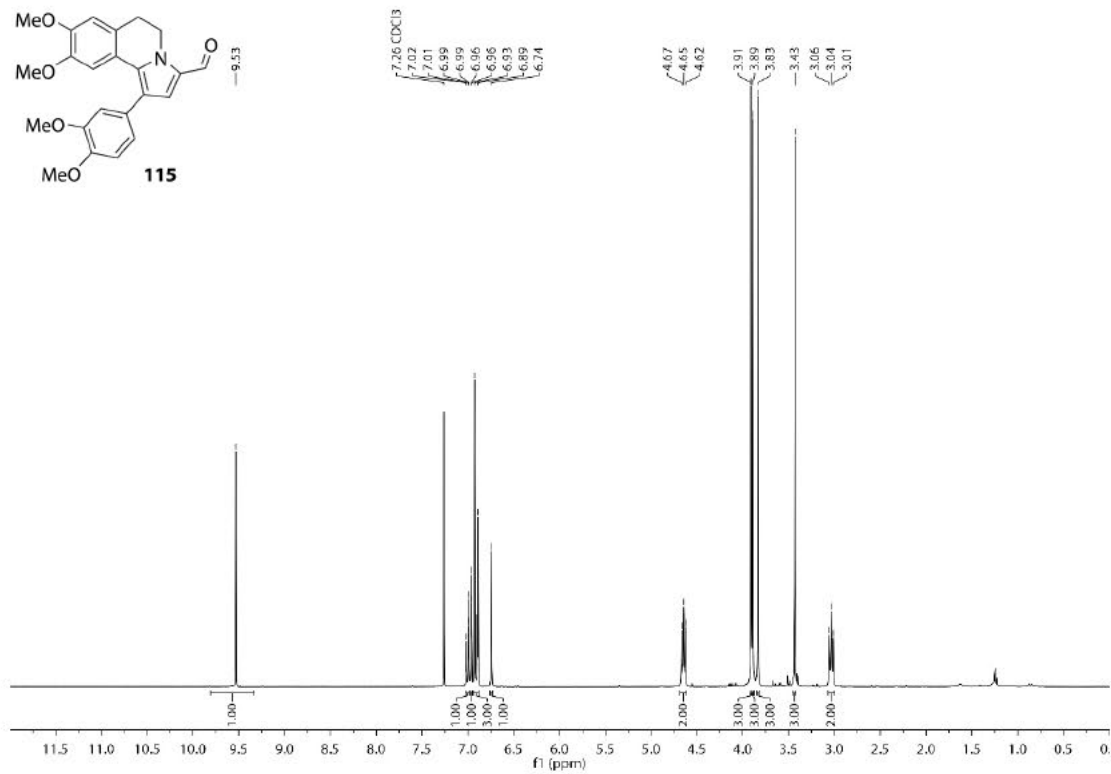


COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 114.

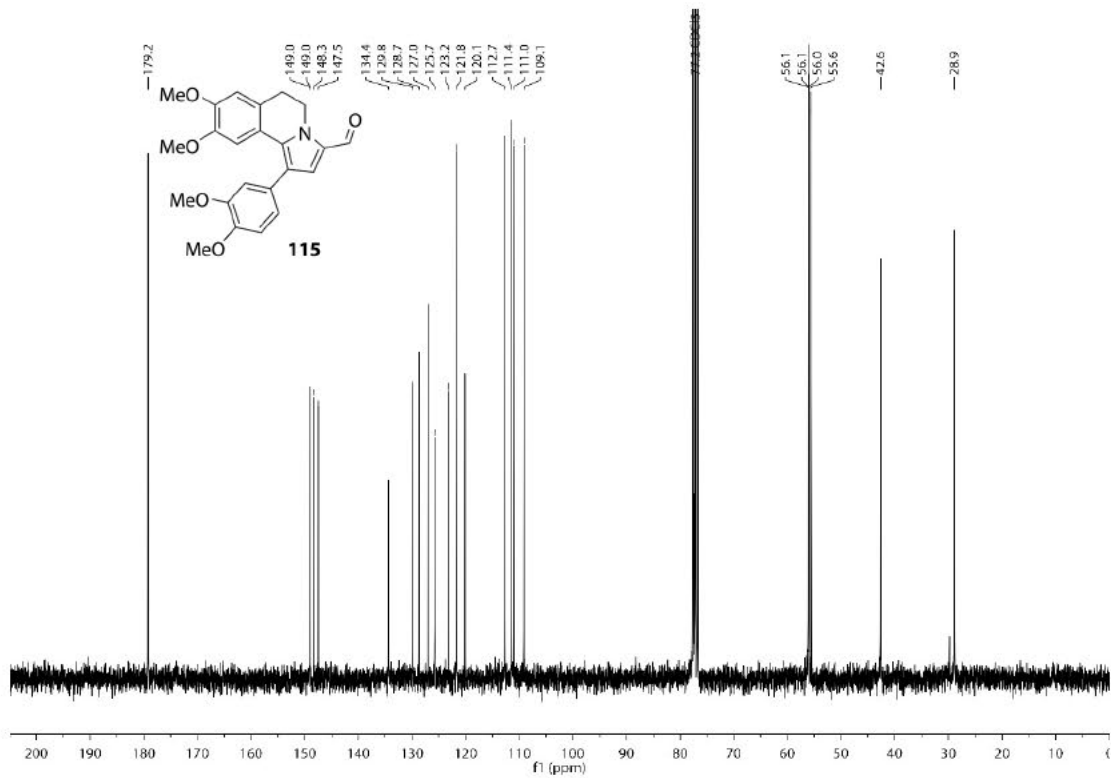


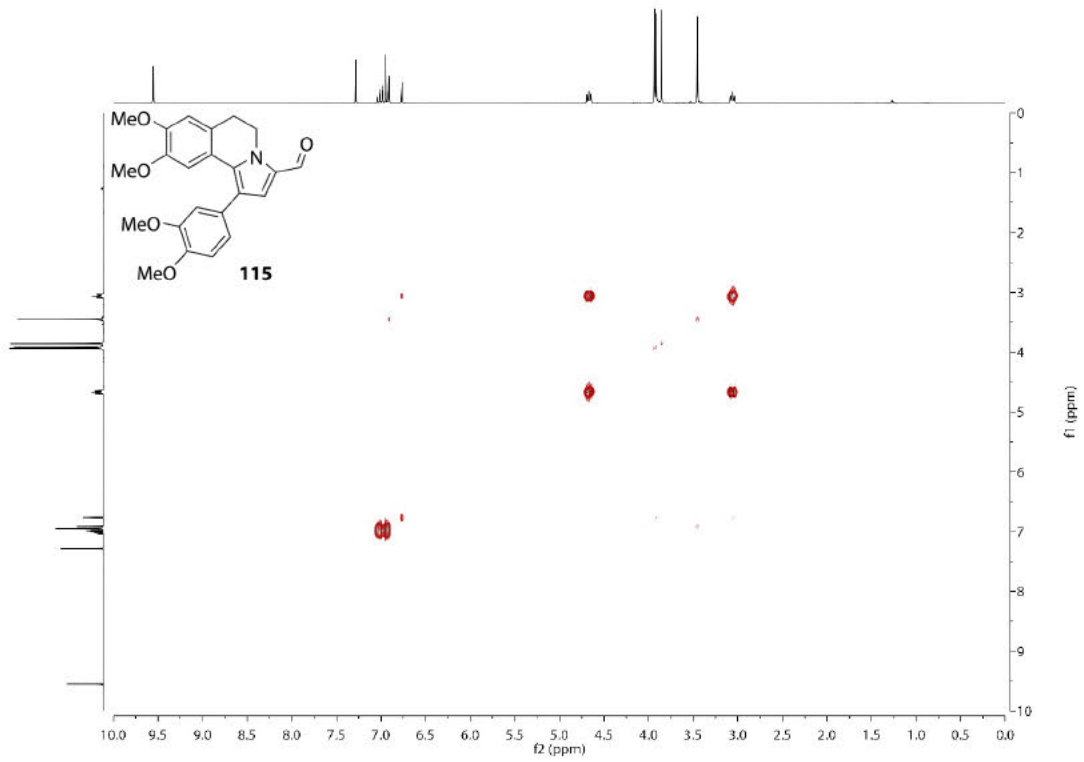
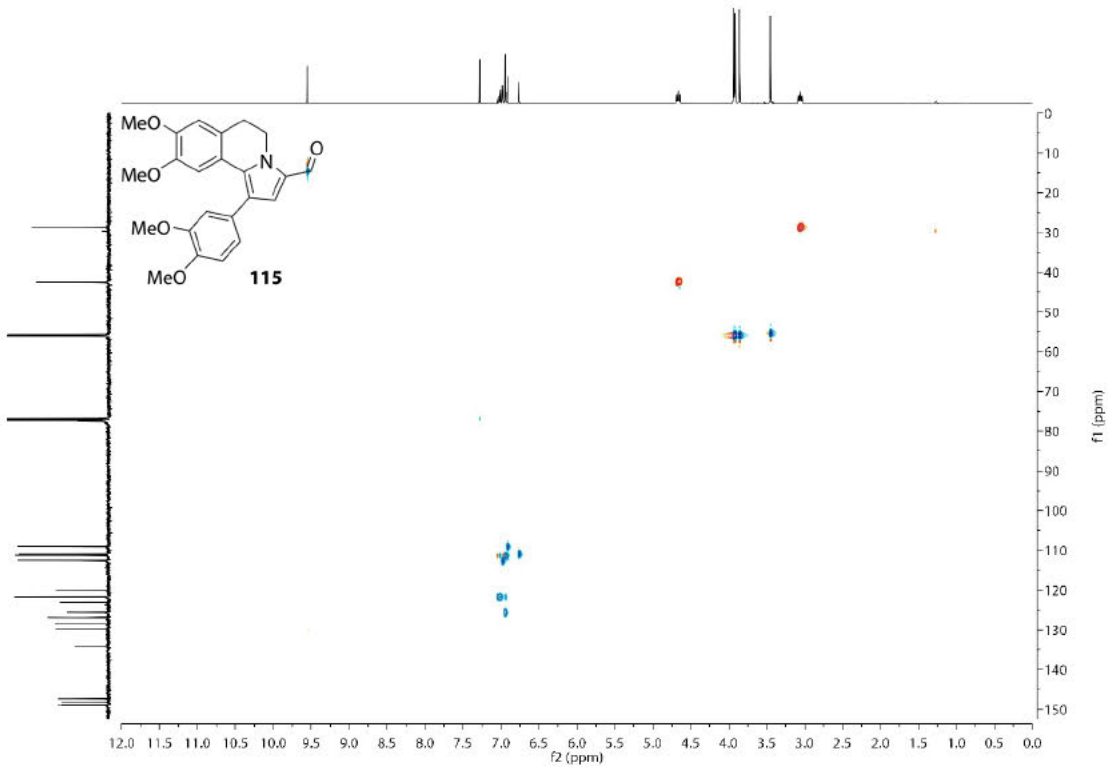
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 114.HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 114.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 115.

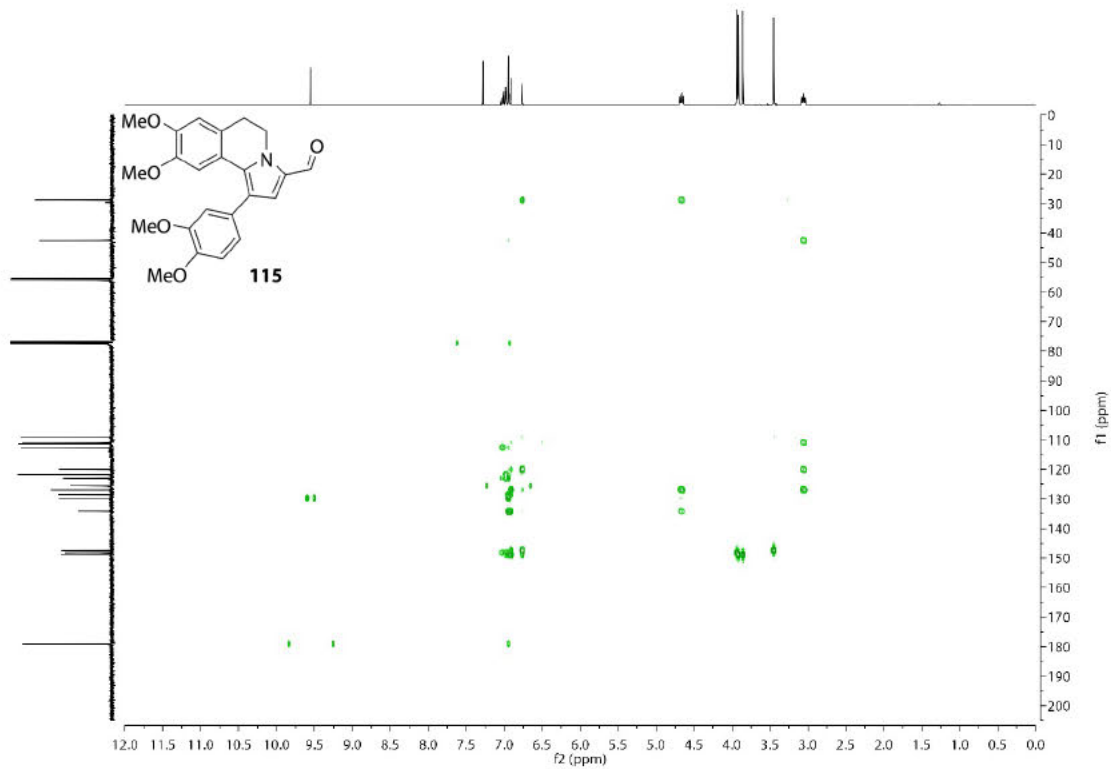


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 115.

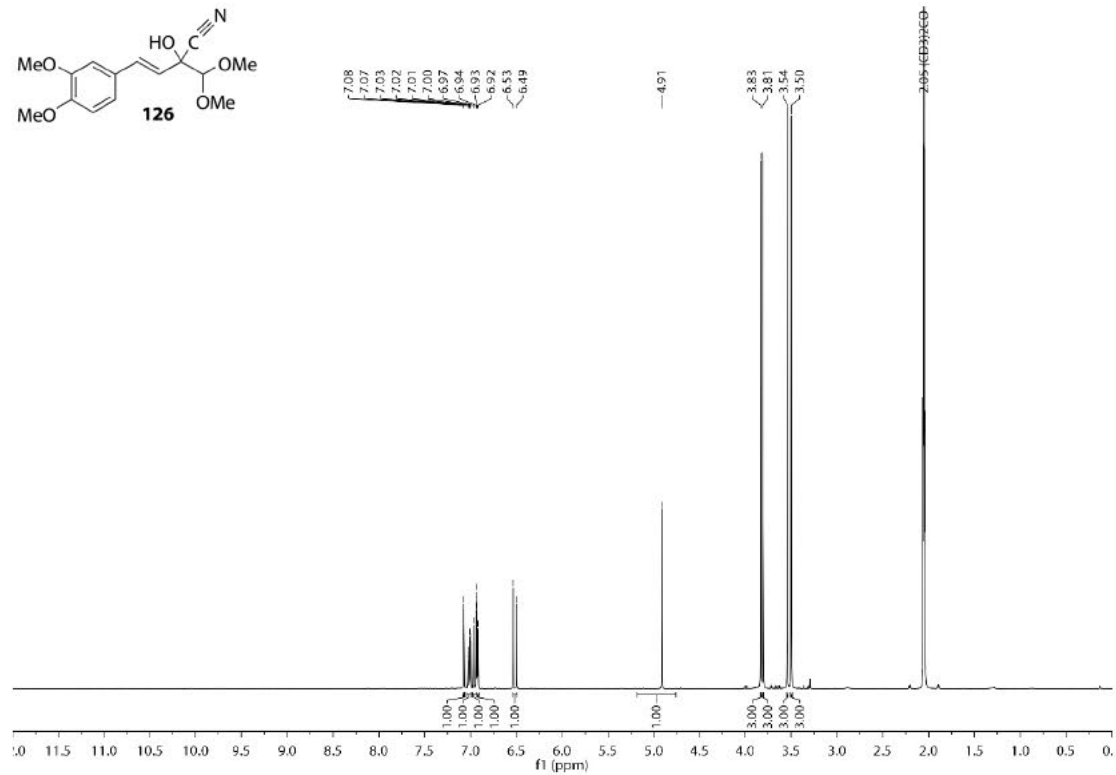


COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 115.HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 115.

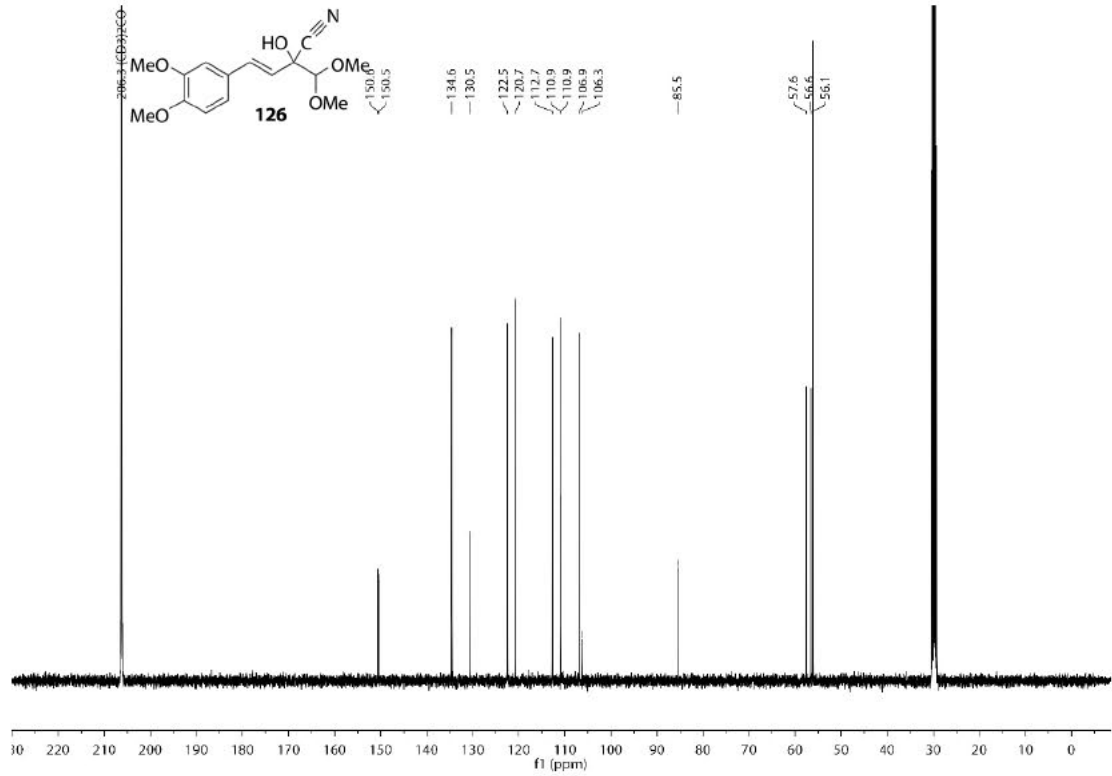
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 115.



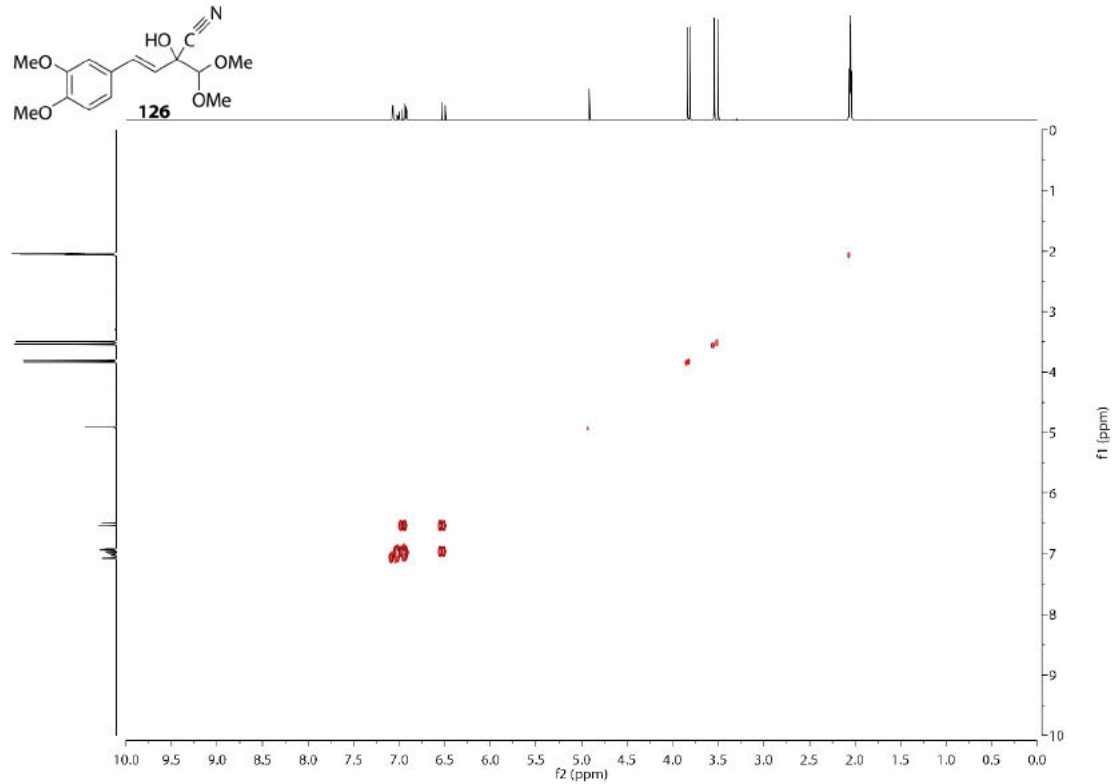
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) von Verbindung 126.



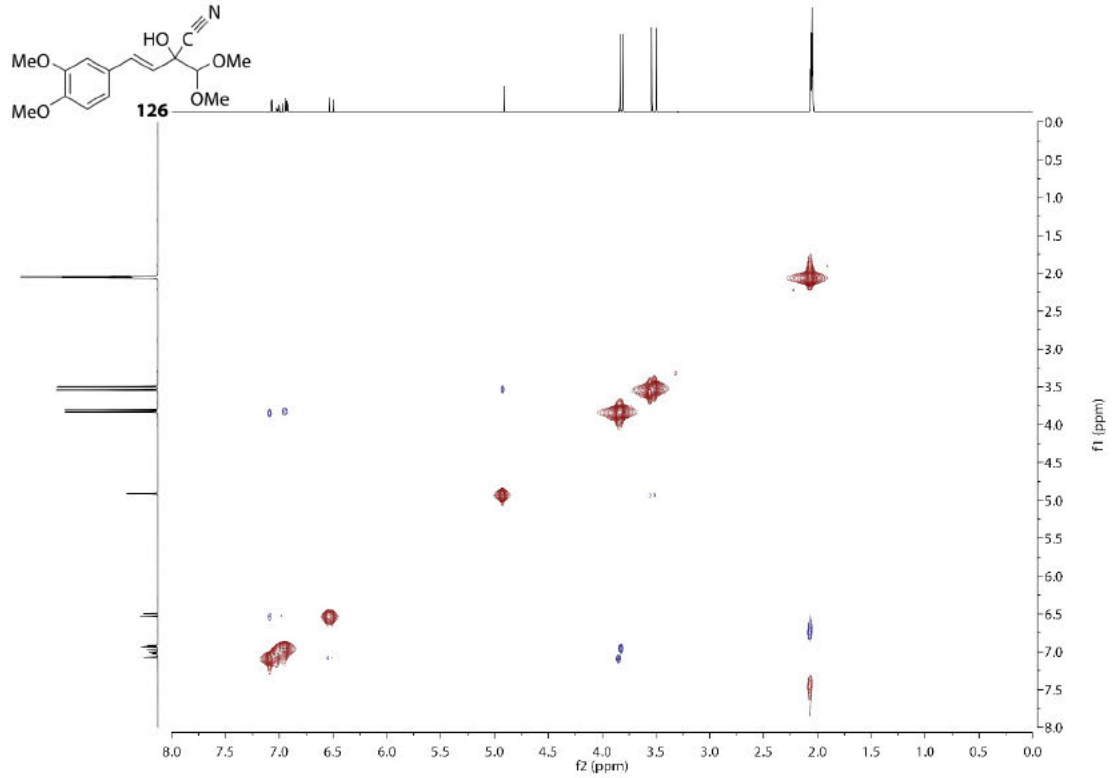
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) von Verbindung 126.



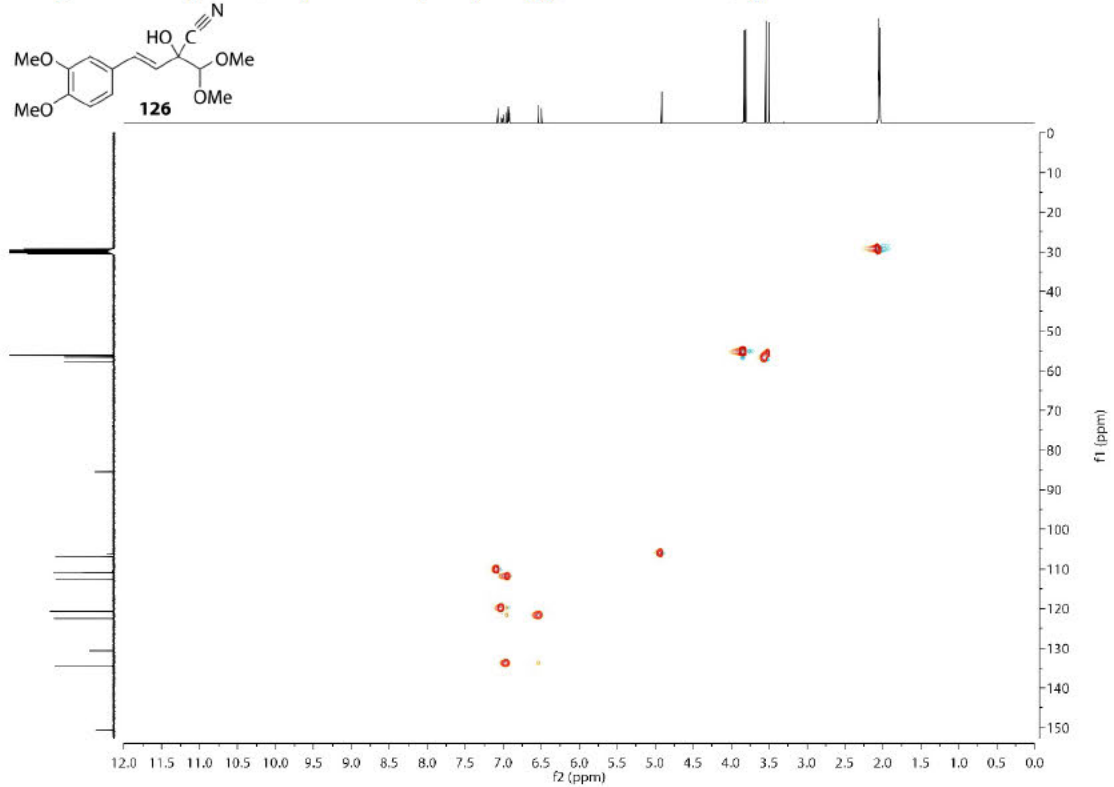
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) von Verbindung 126.



NOESY-NMR-Spektrum (400 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) von Verbindung 126.

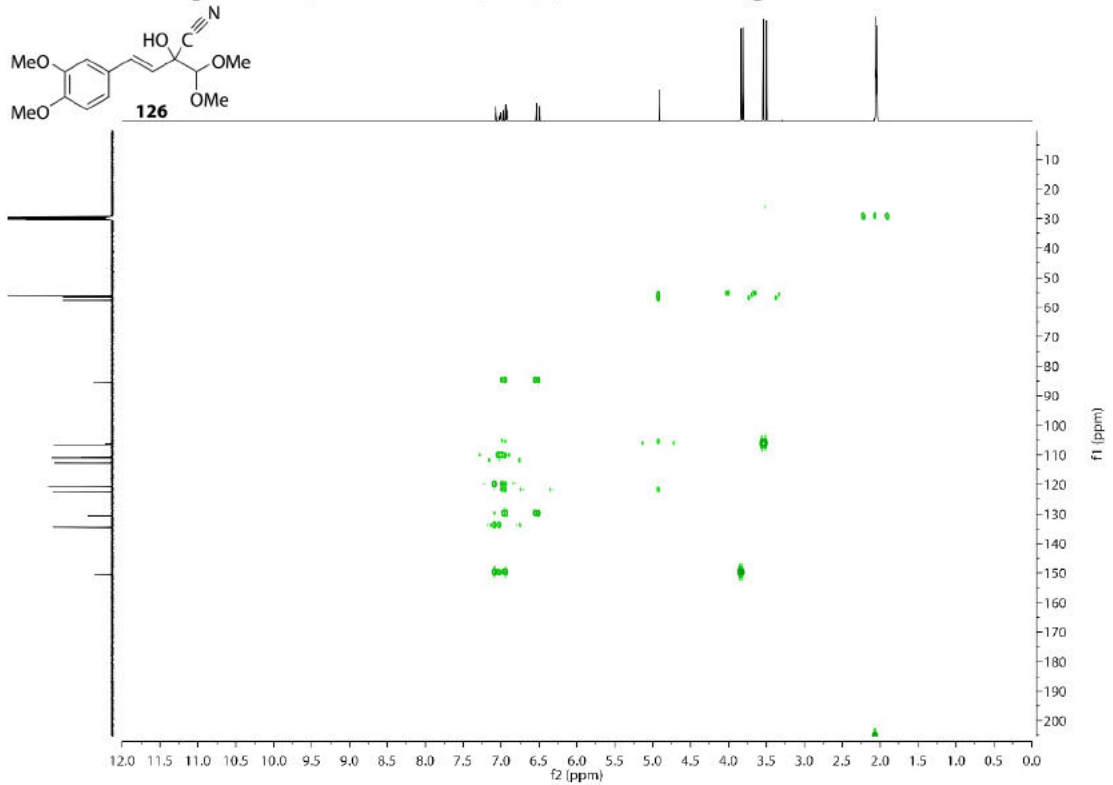


HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) von Verbindung 126.

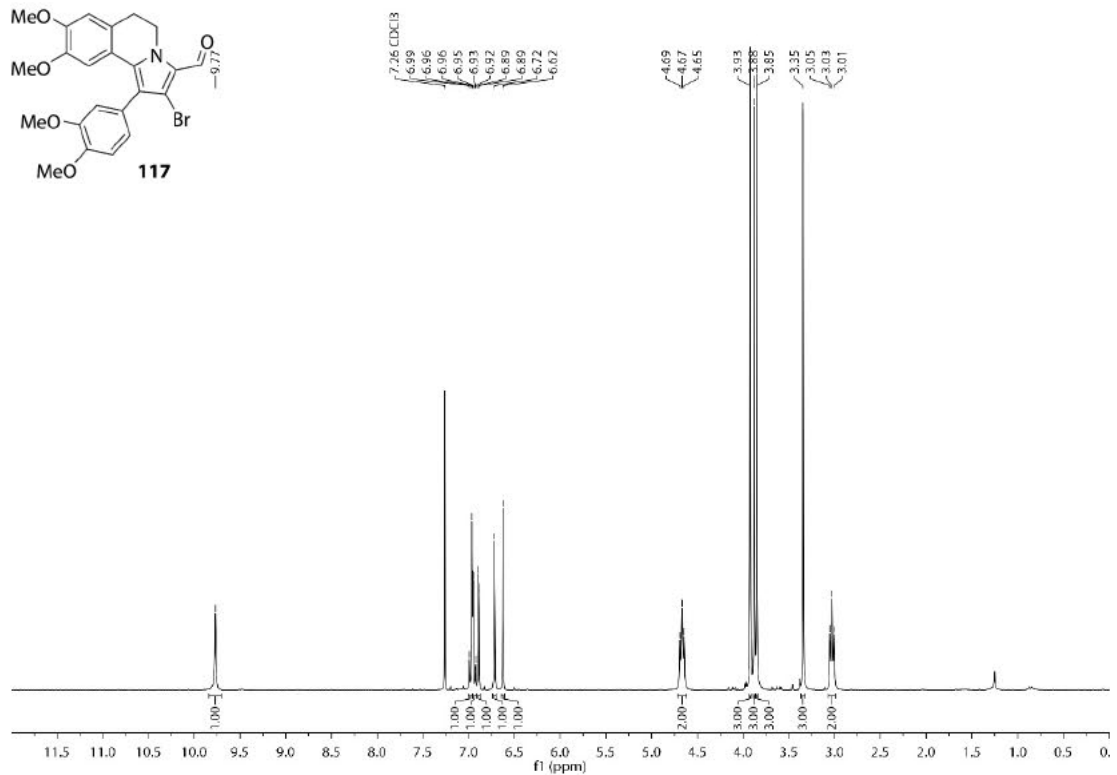




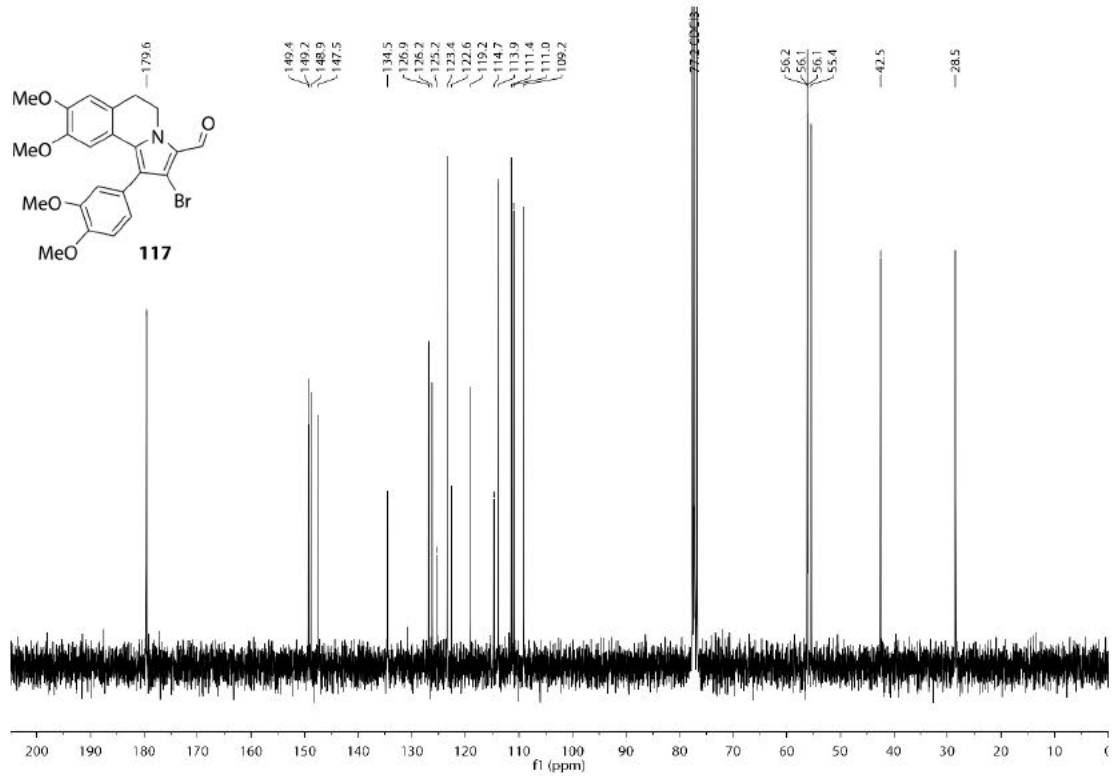
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) von Verbindung 126.



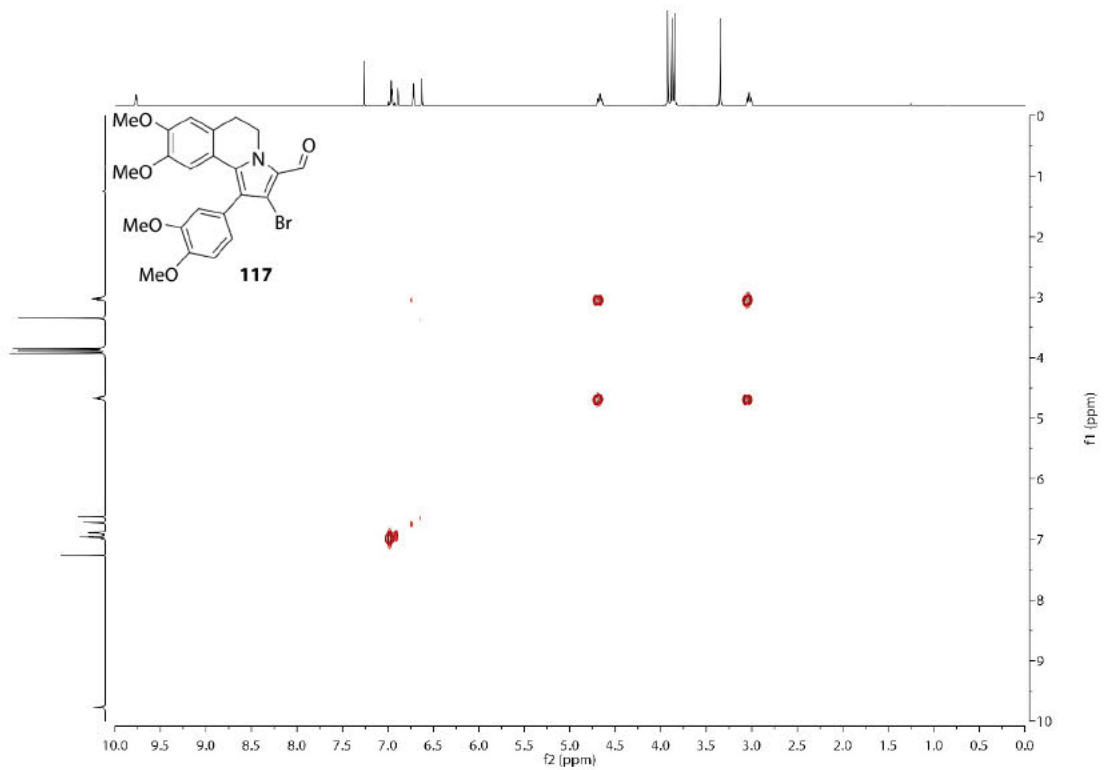
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 117.



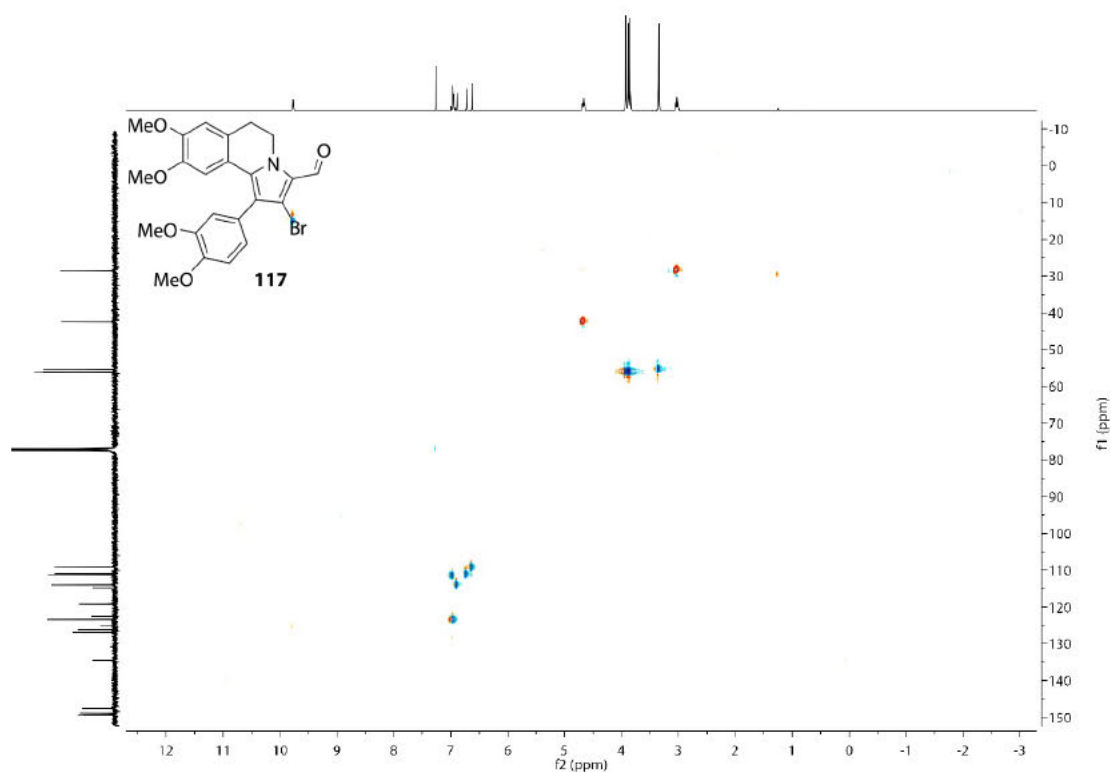
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 117.



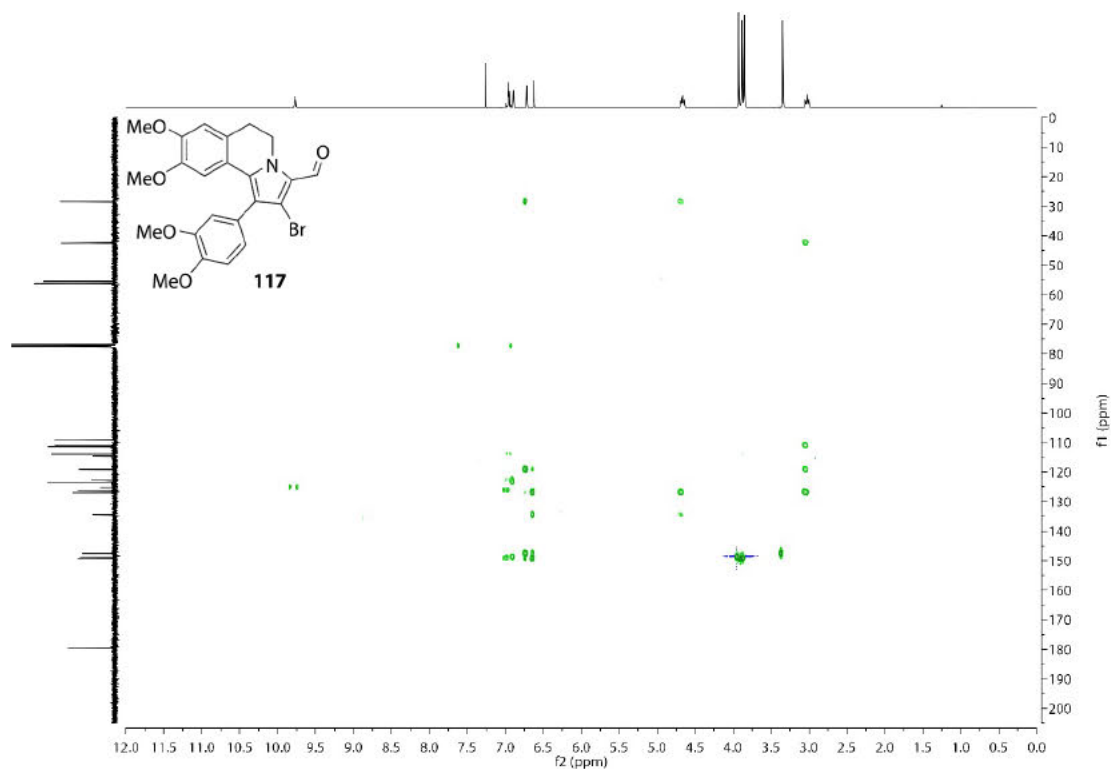
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 117.



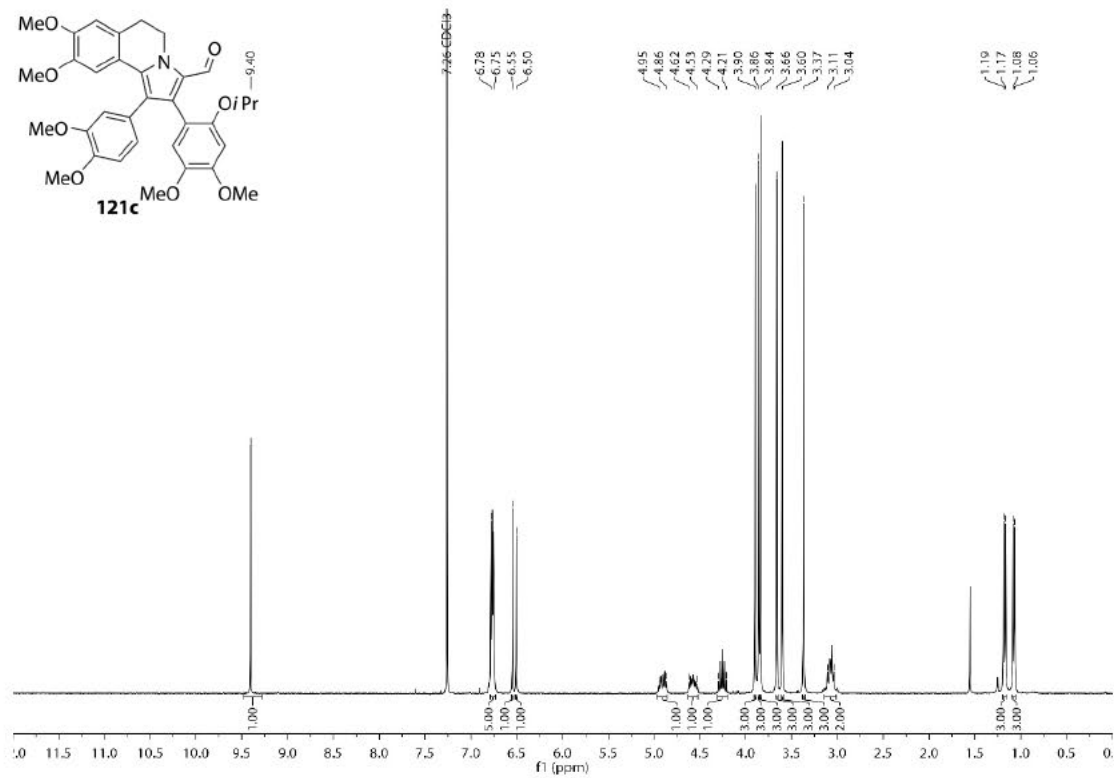
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 117.



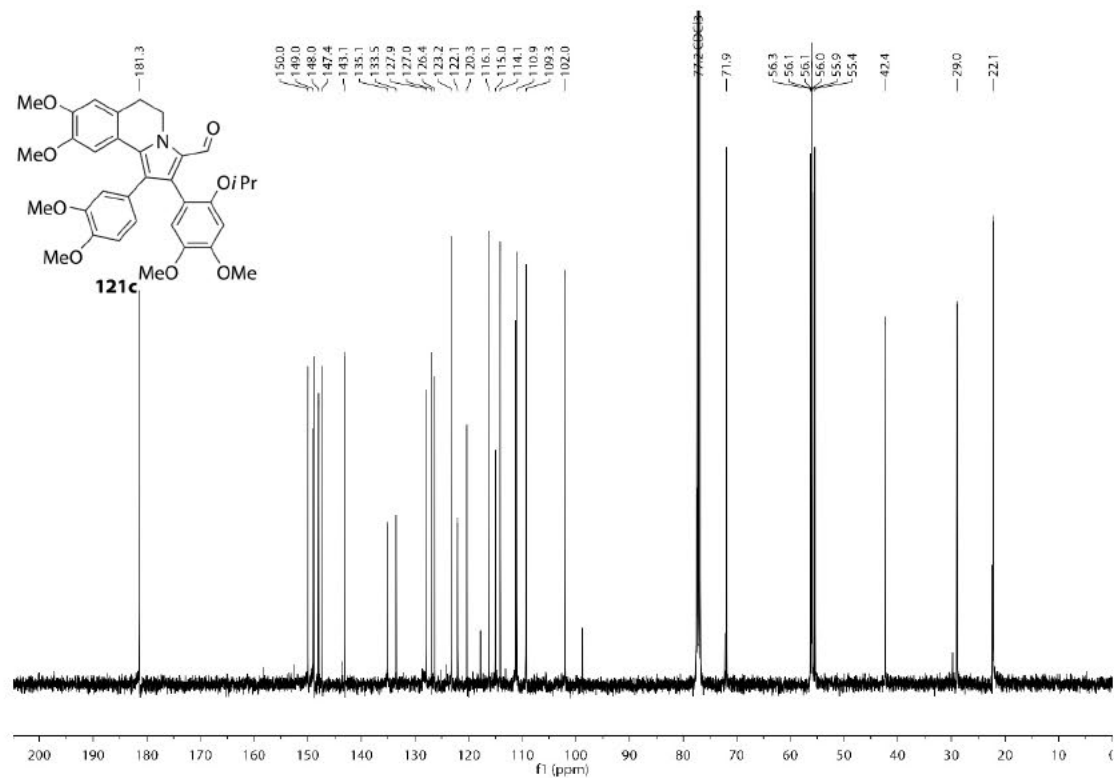
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 117.



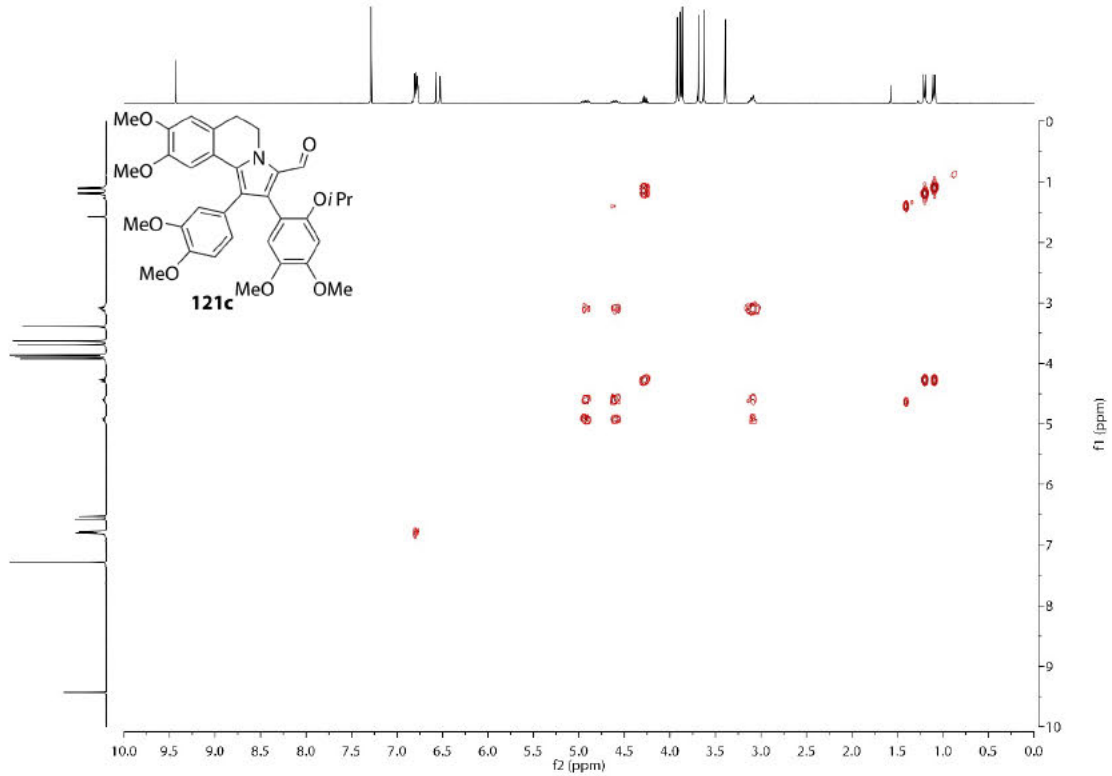
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von Verbindung 121c.



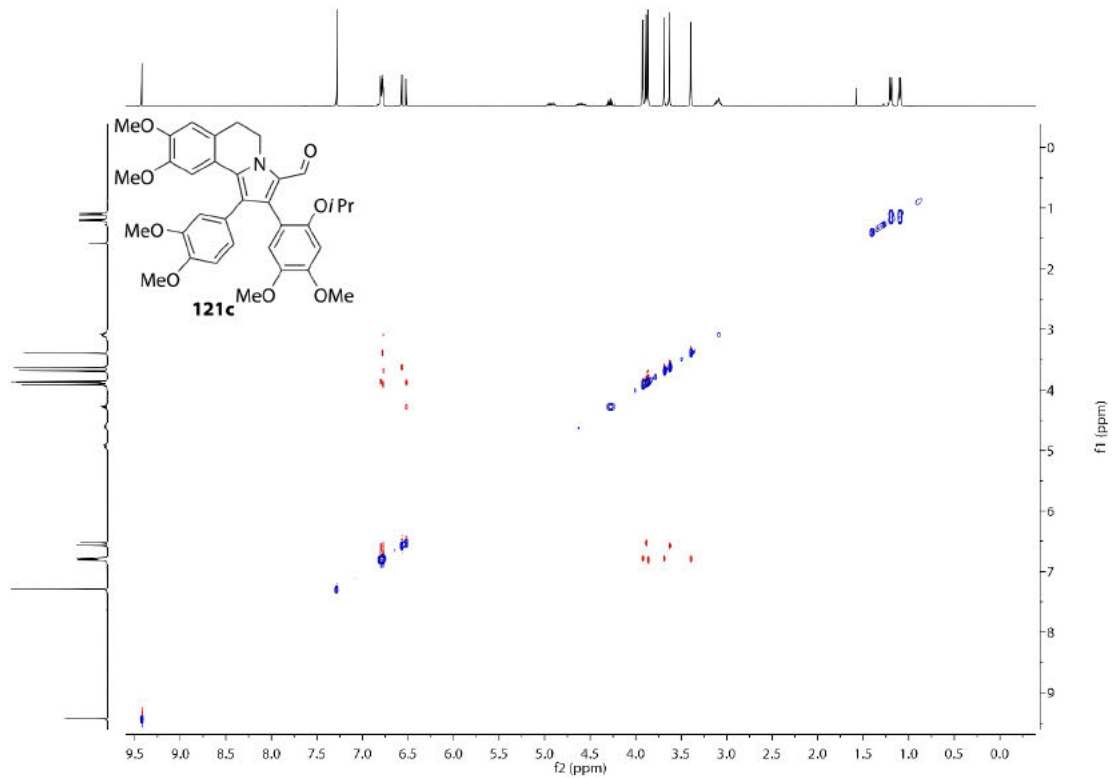
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von Verbindung 121c.



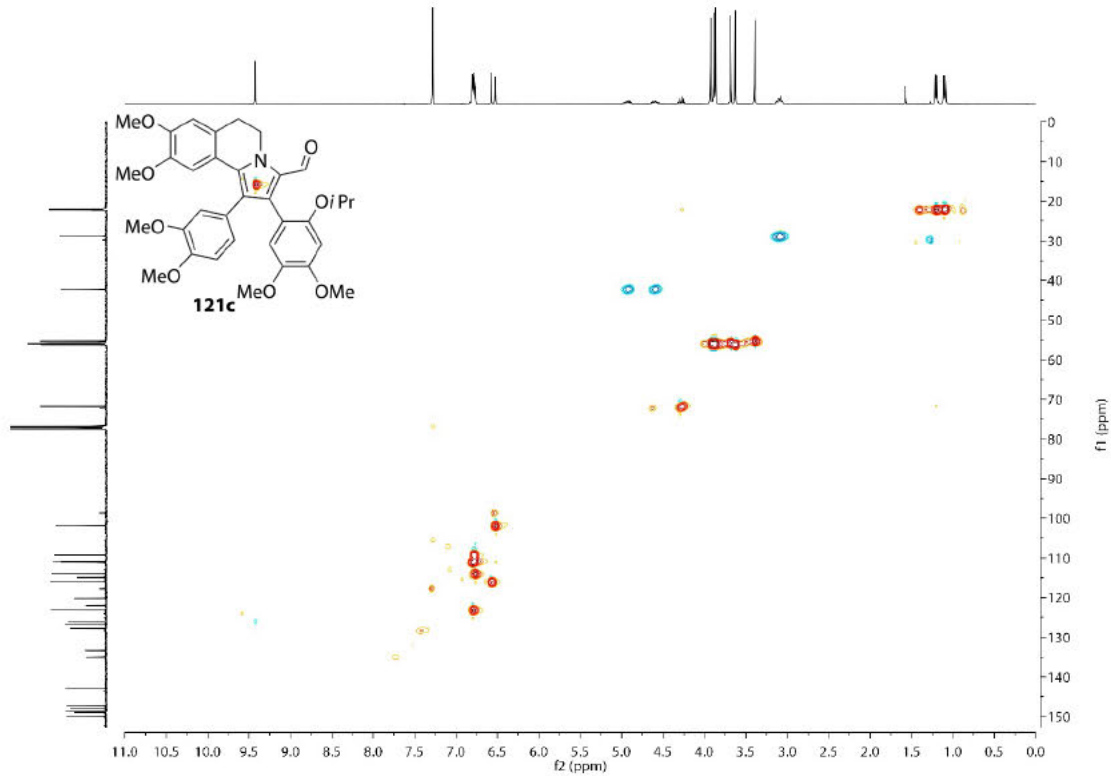
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Verbindung 121c.



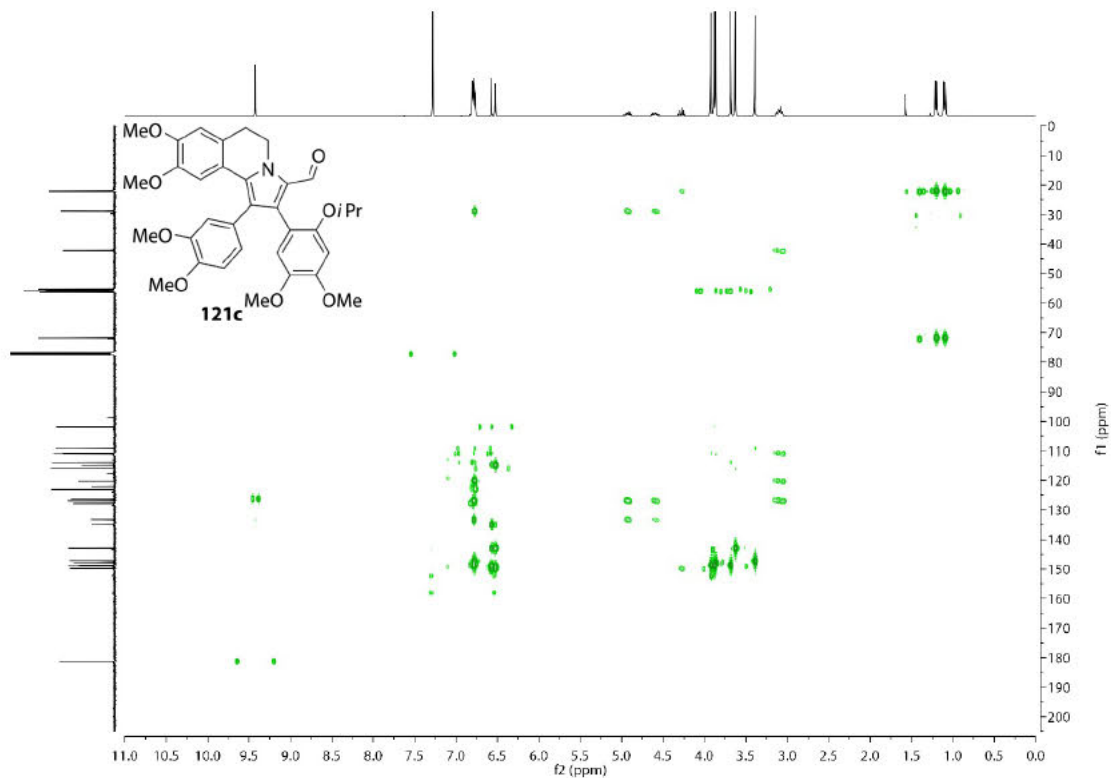
NOESY-NMR-Spektrum (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Verbindung 121c.



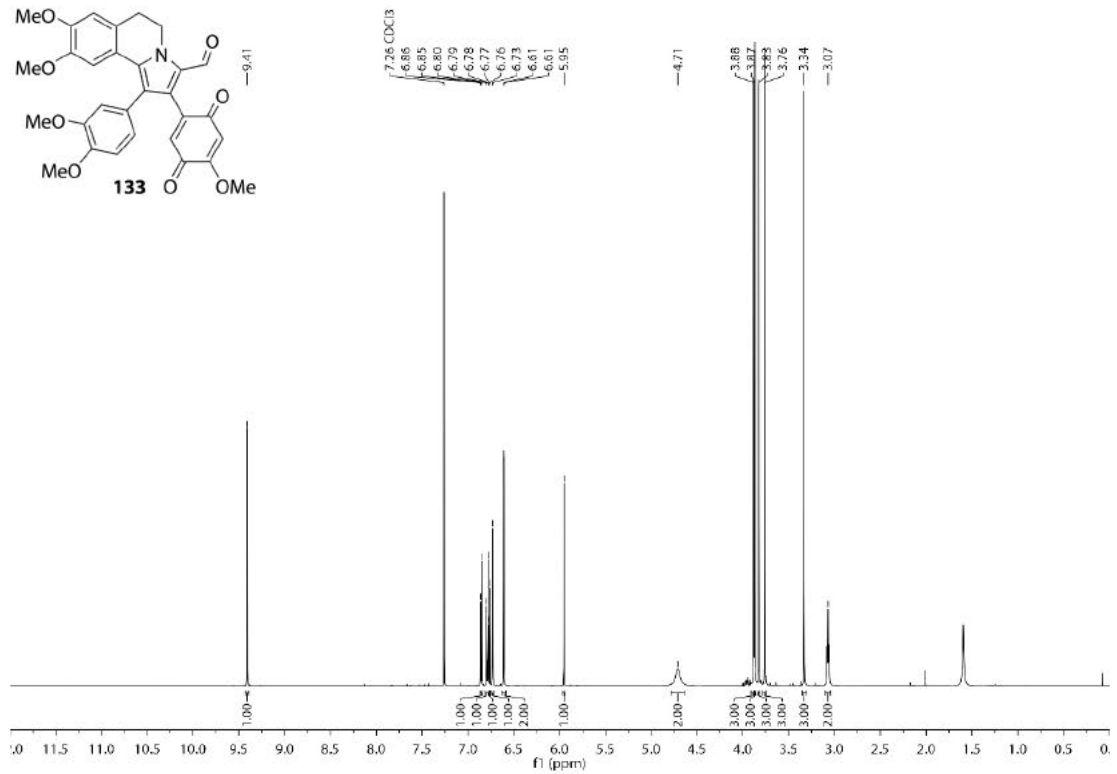
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Verbindung 121c.



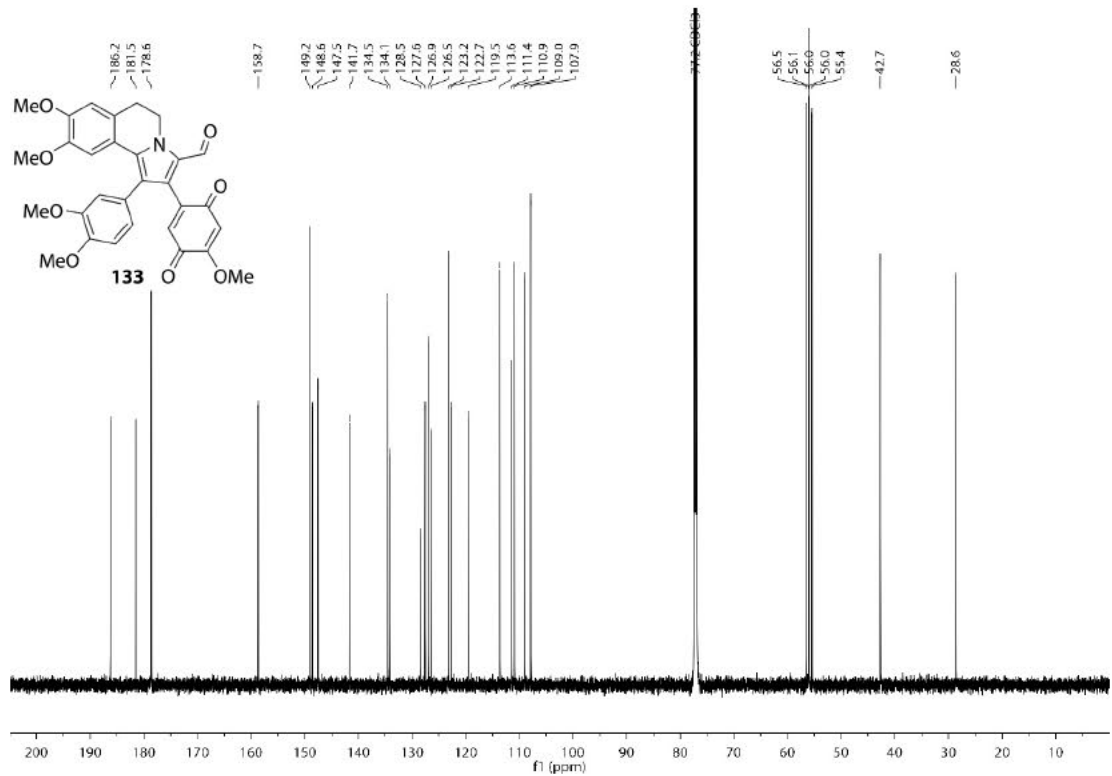
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Verbindung 121c.



<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 133.

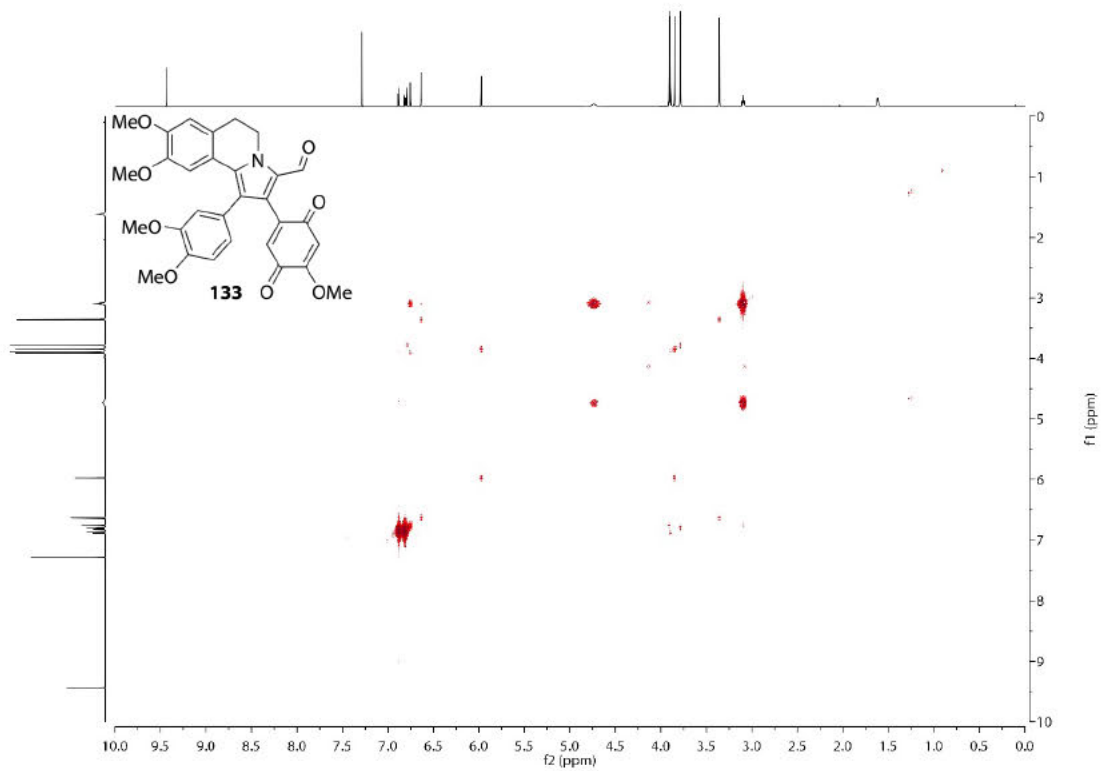


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 133.

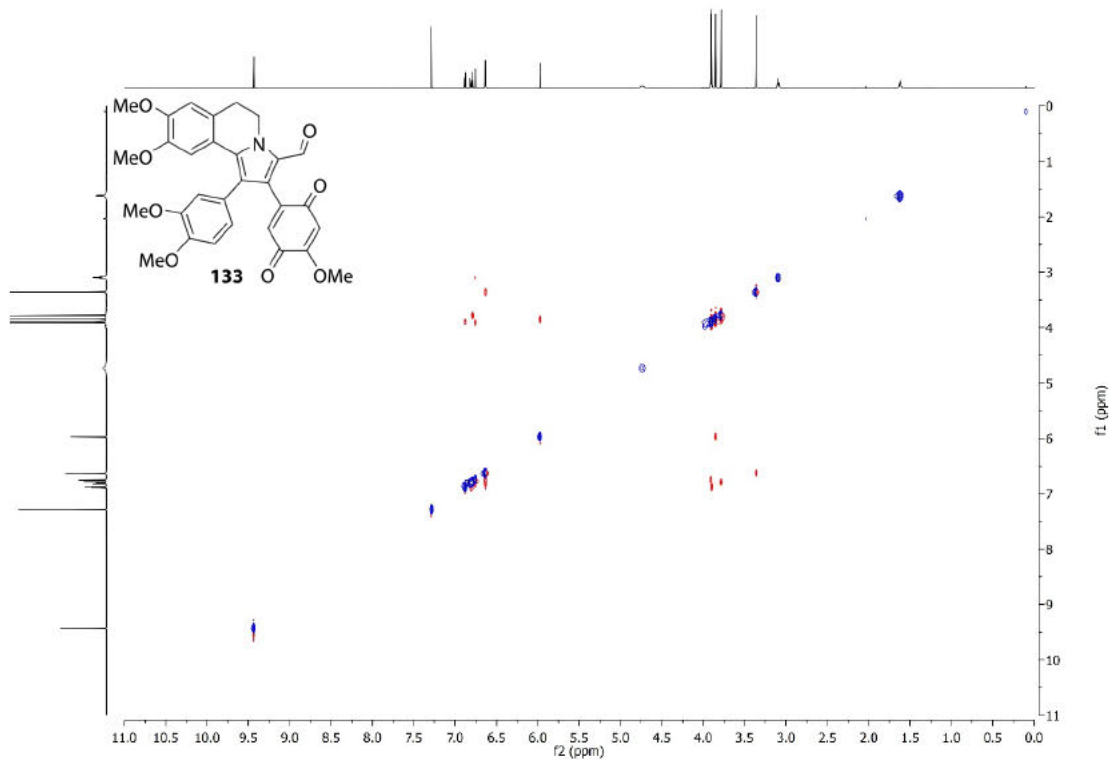


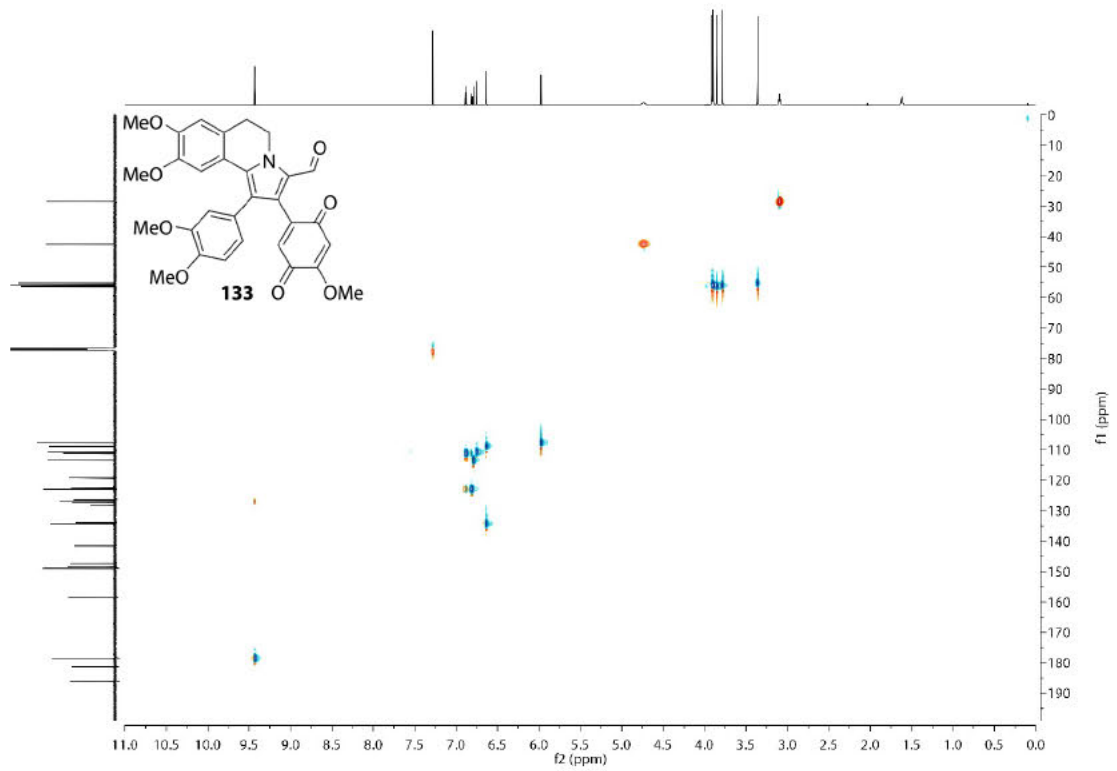
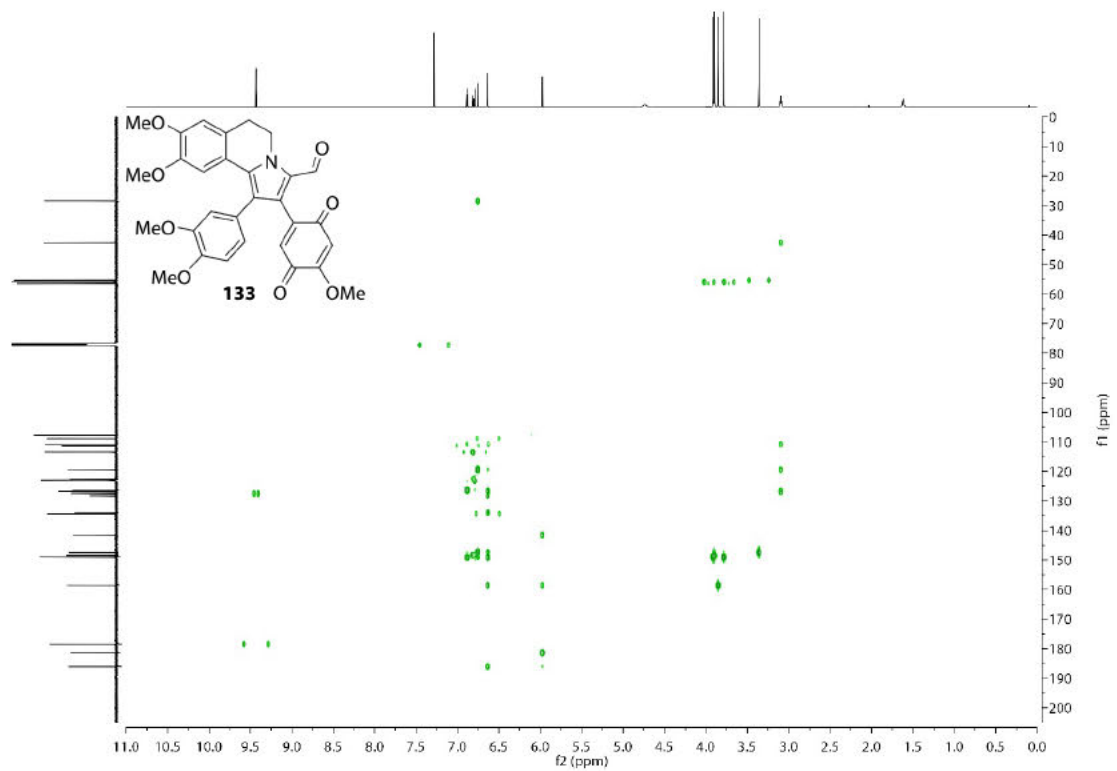


COSY-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 133.

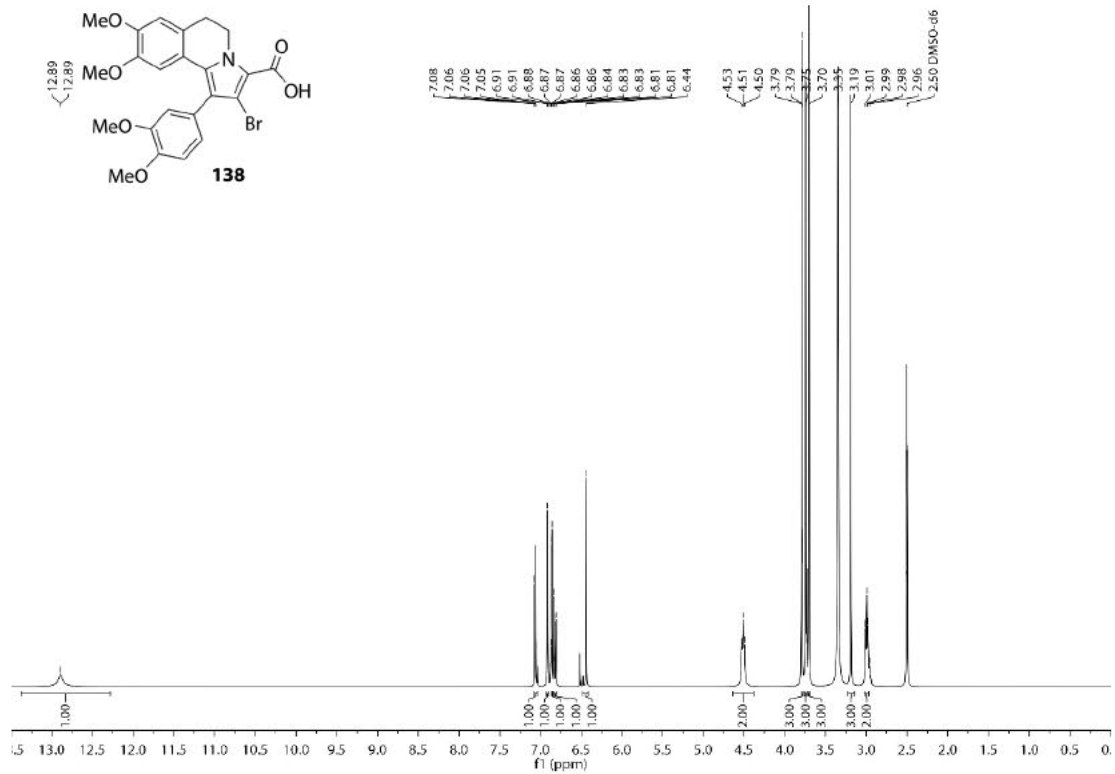


NOESY-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 133.

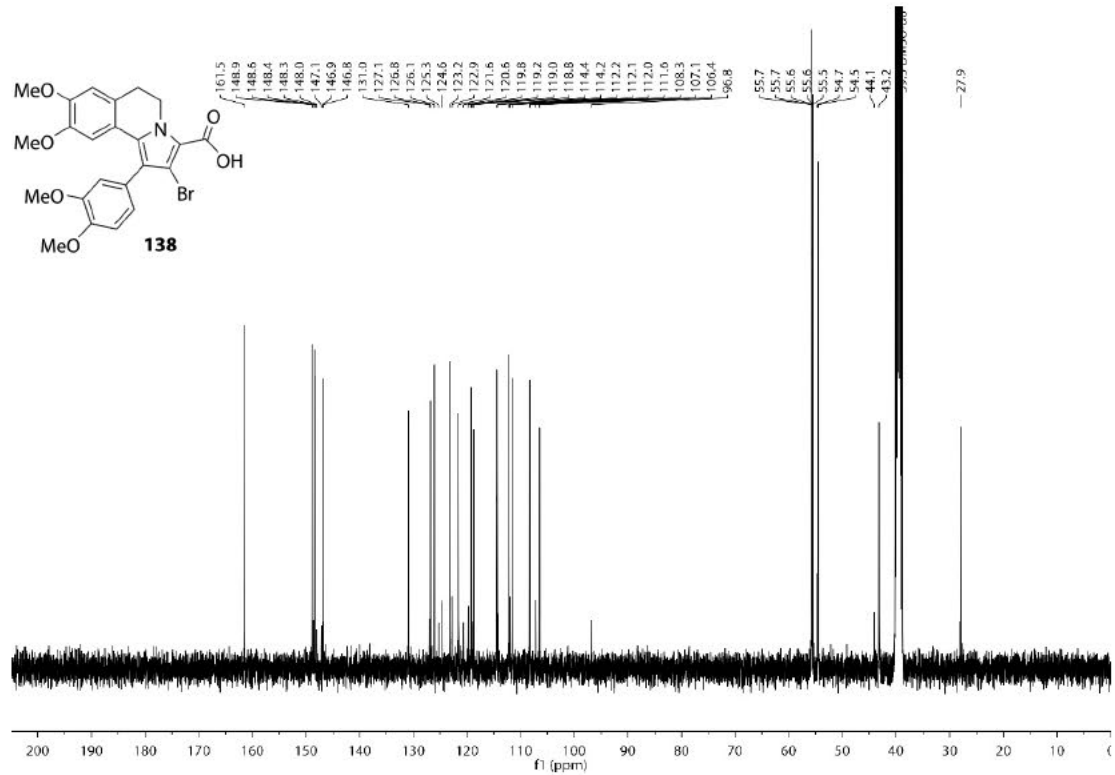


HSQC-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 133.HMBC-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 133.

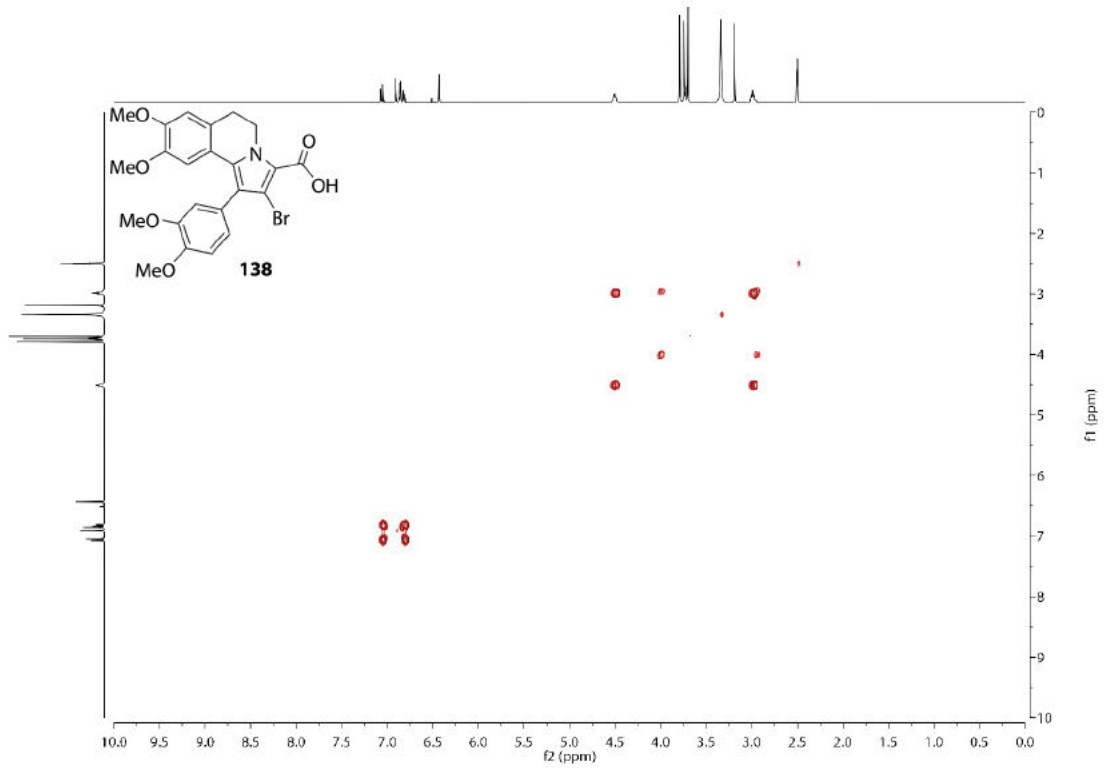
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 138.



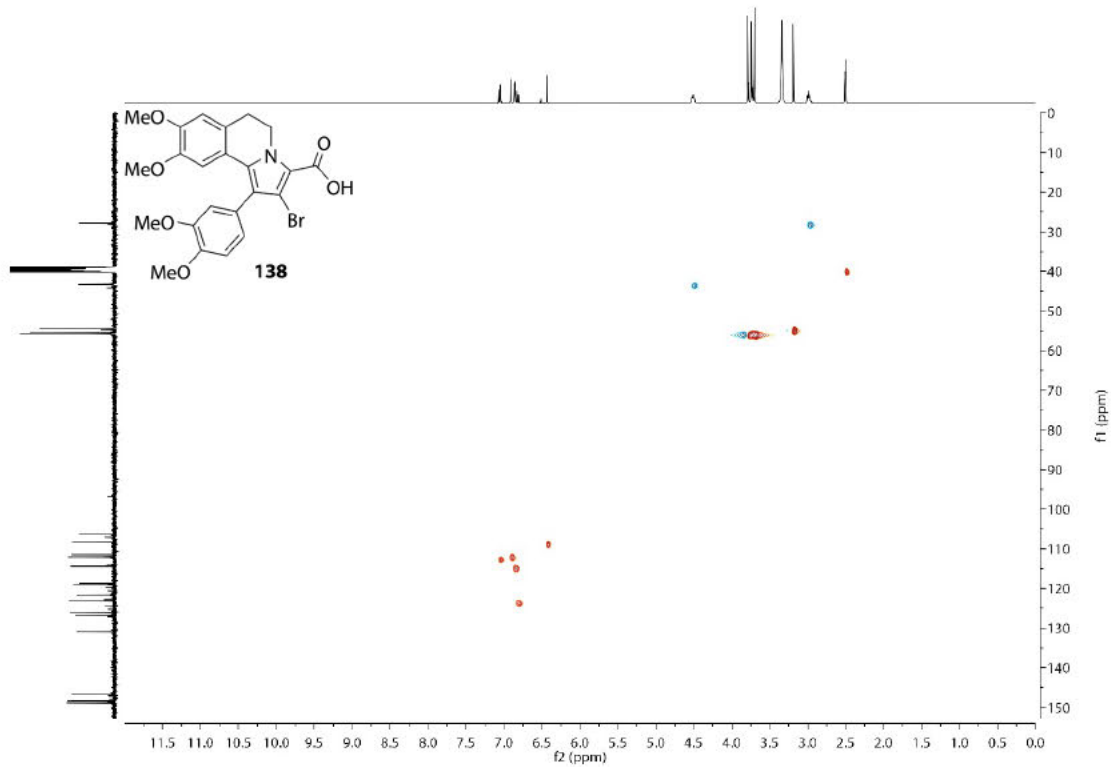
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 138.



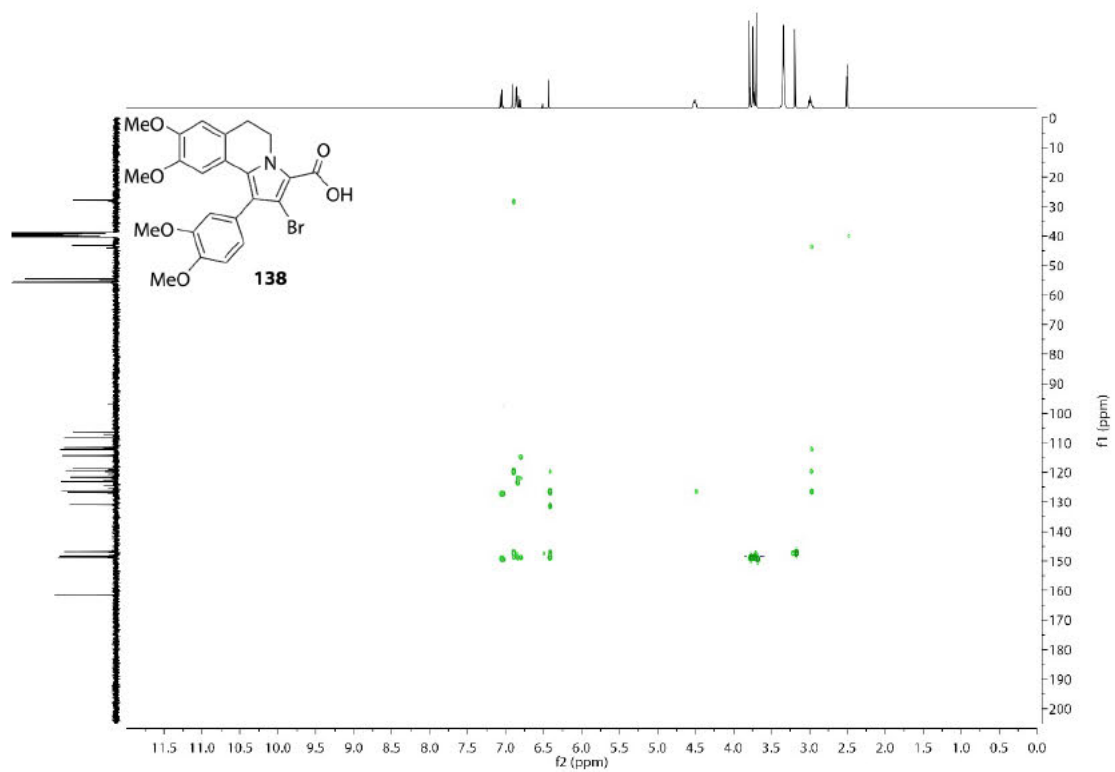
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 138.



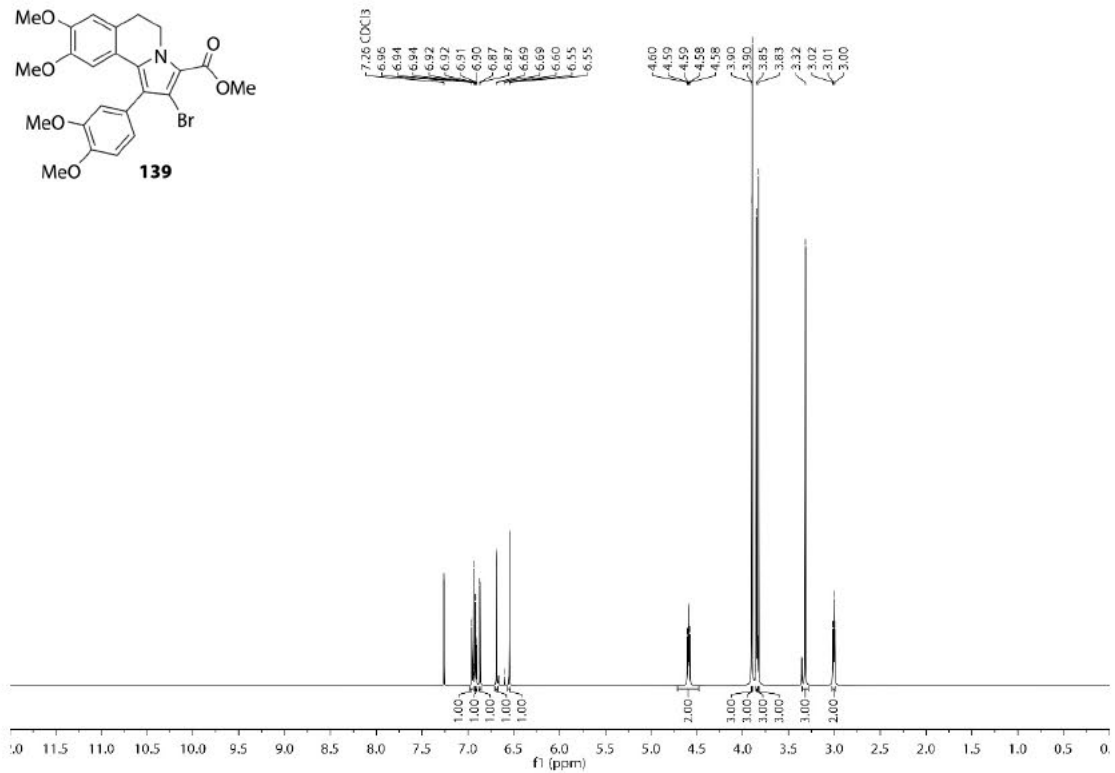
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 138.



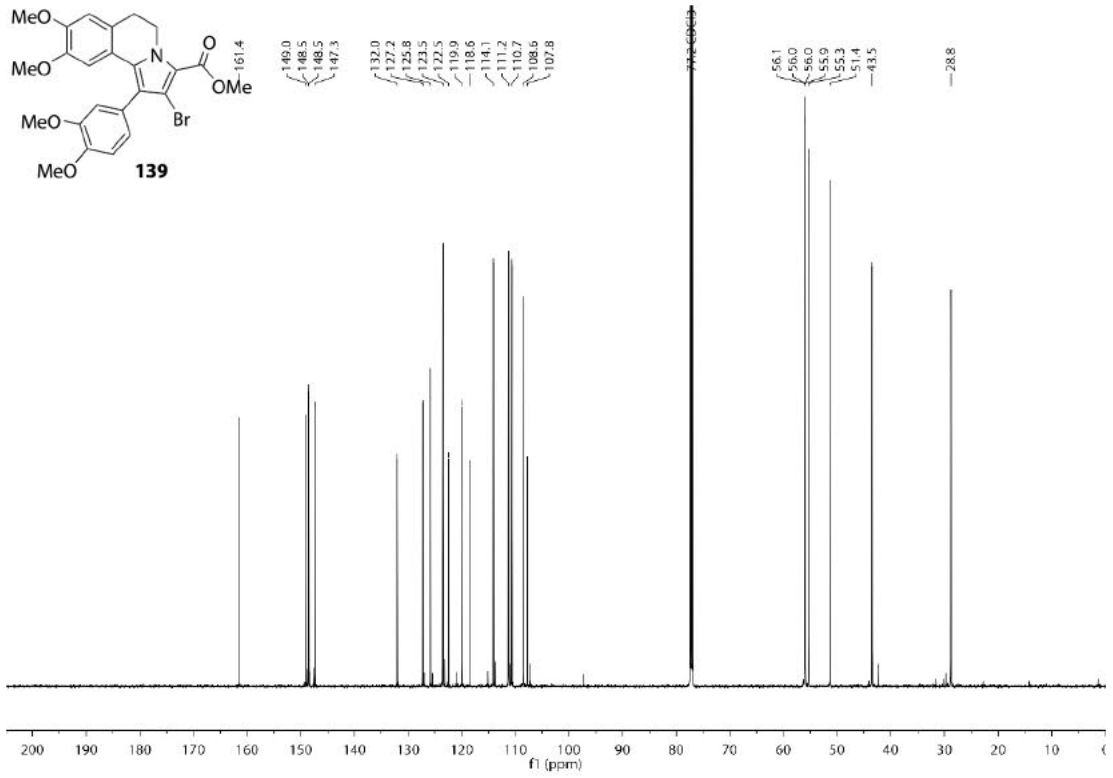
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 138.



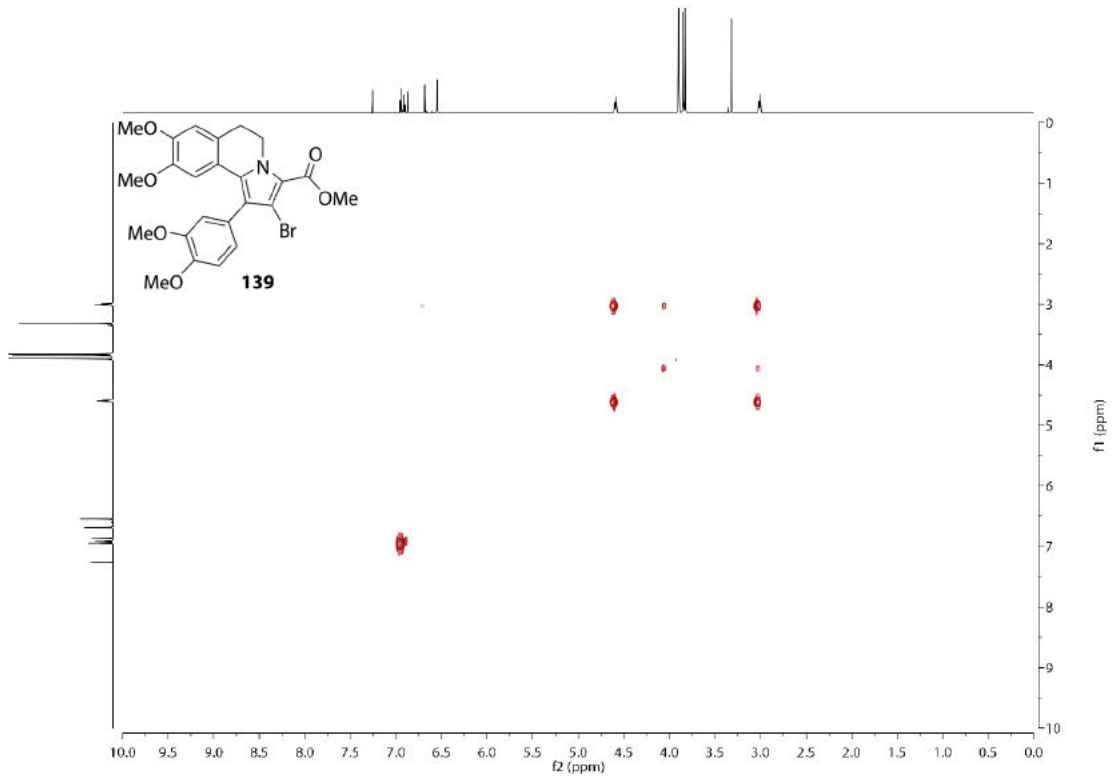
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 139.



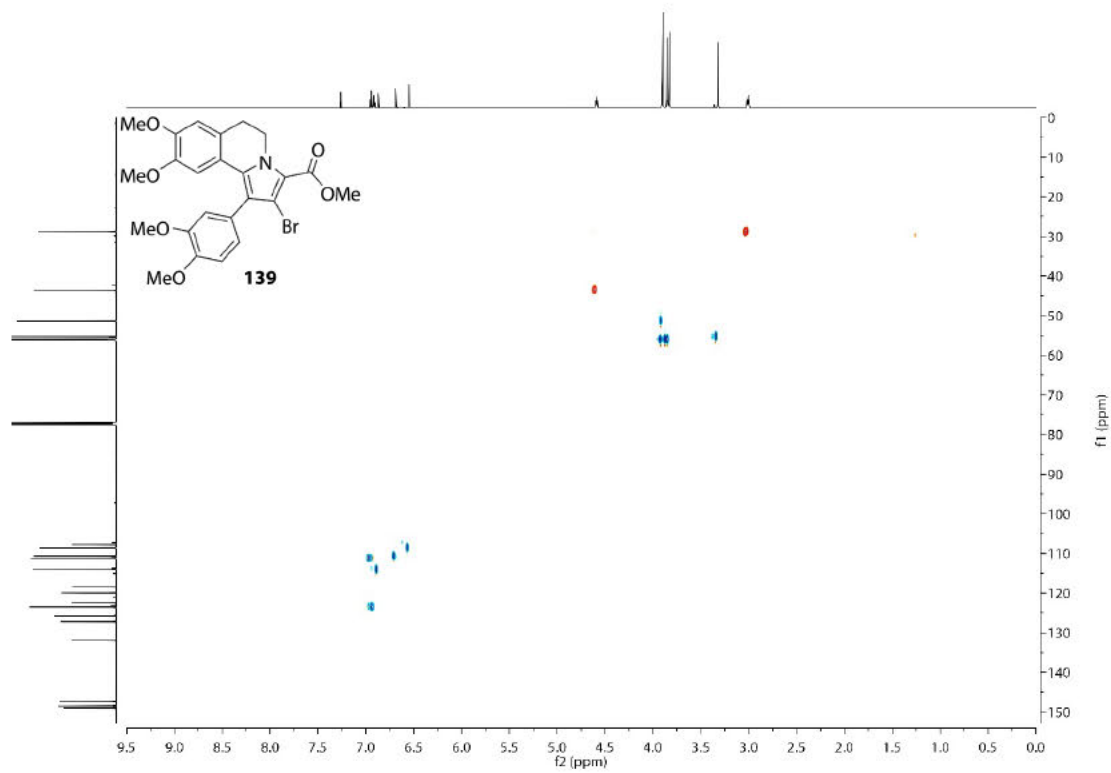
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 139.



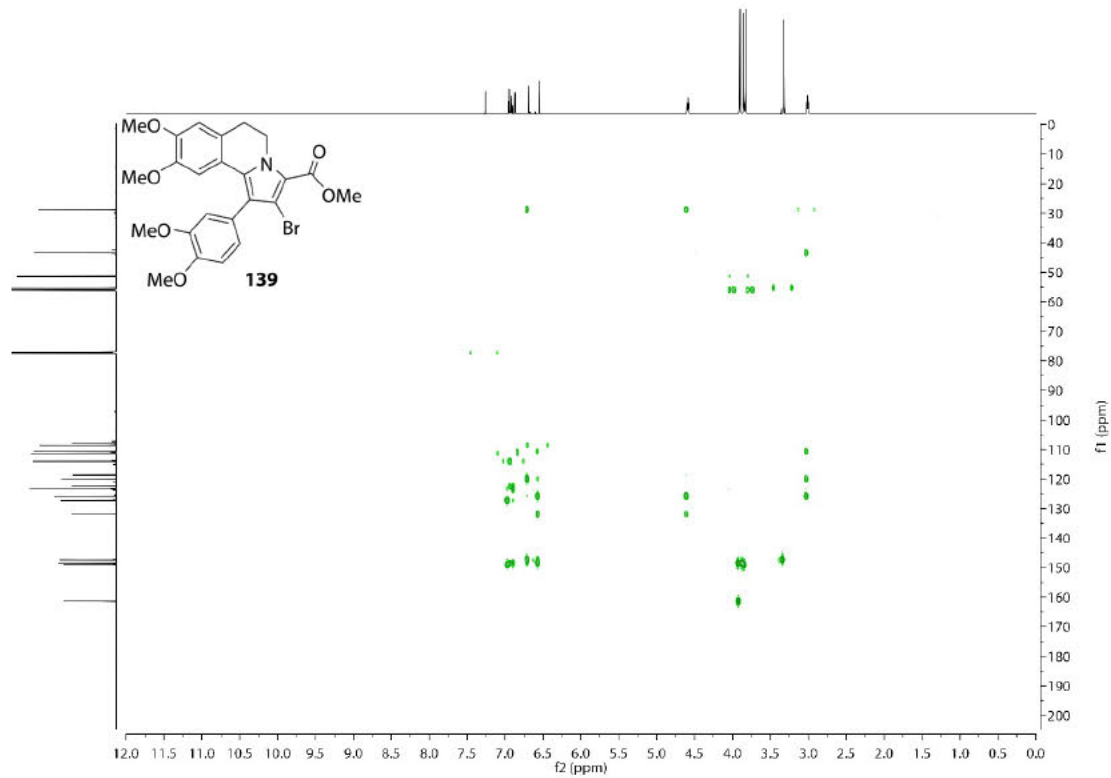
COSY-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 139.



HSQC-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 139.

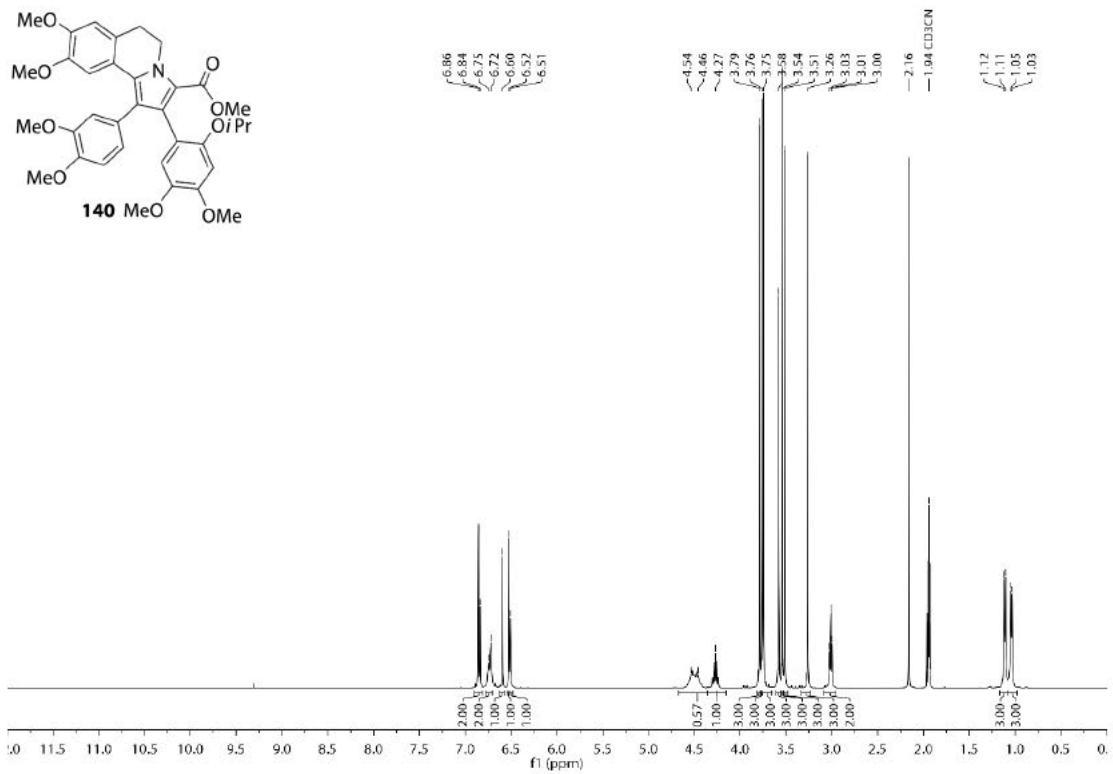


HMBC-NMR-Spektrum (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 139.

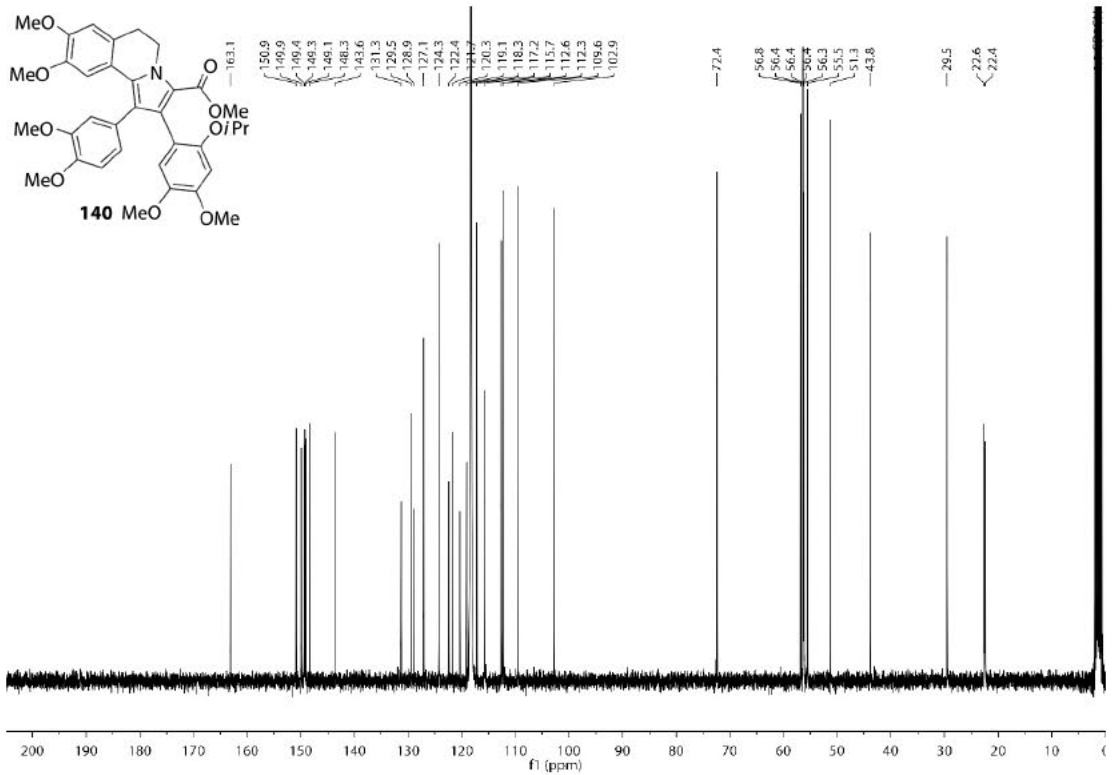




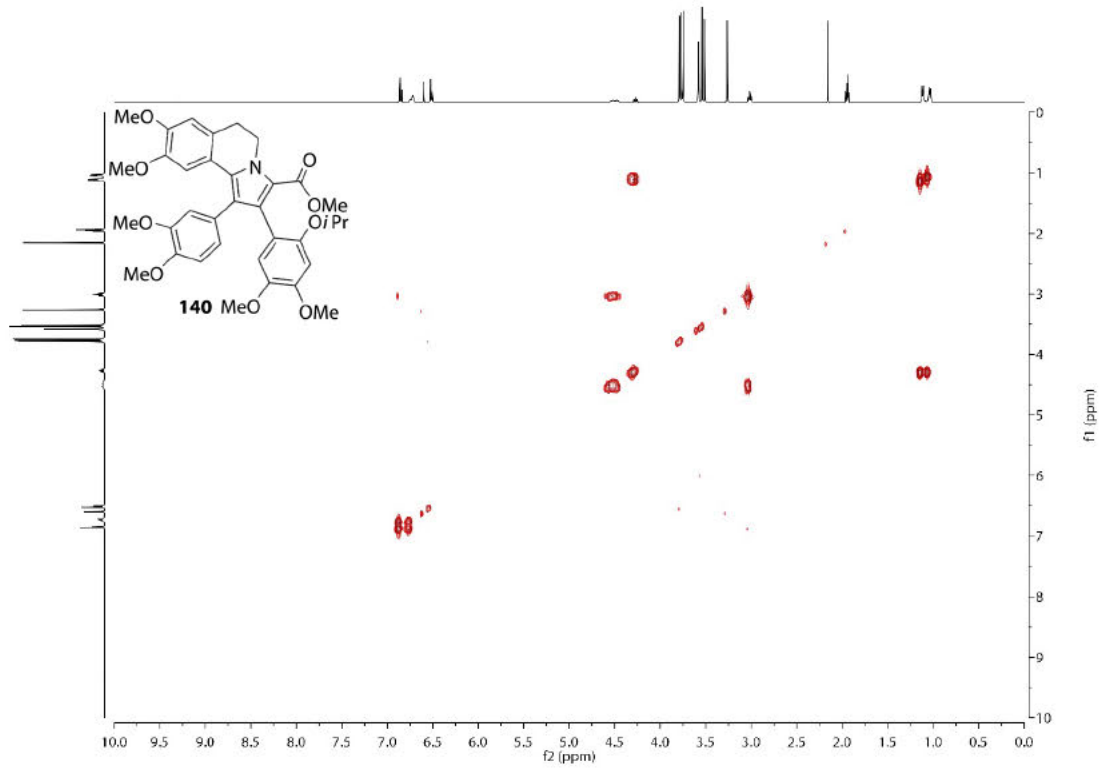
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von Verbindung 140.



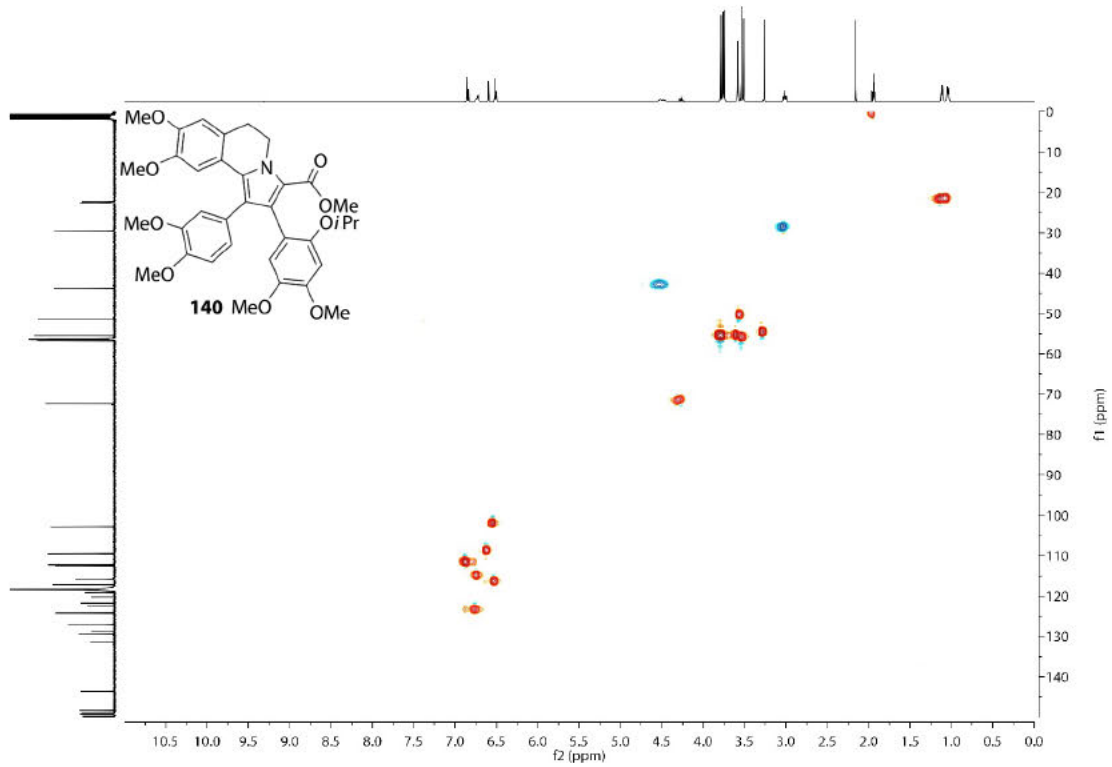
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von Verbindung 140.



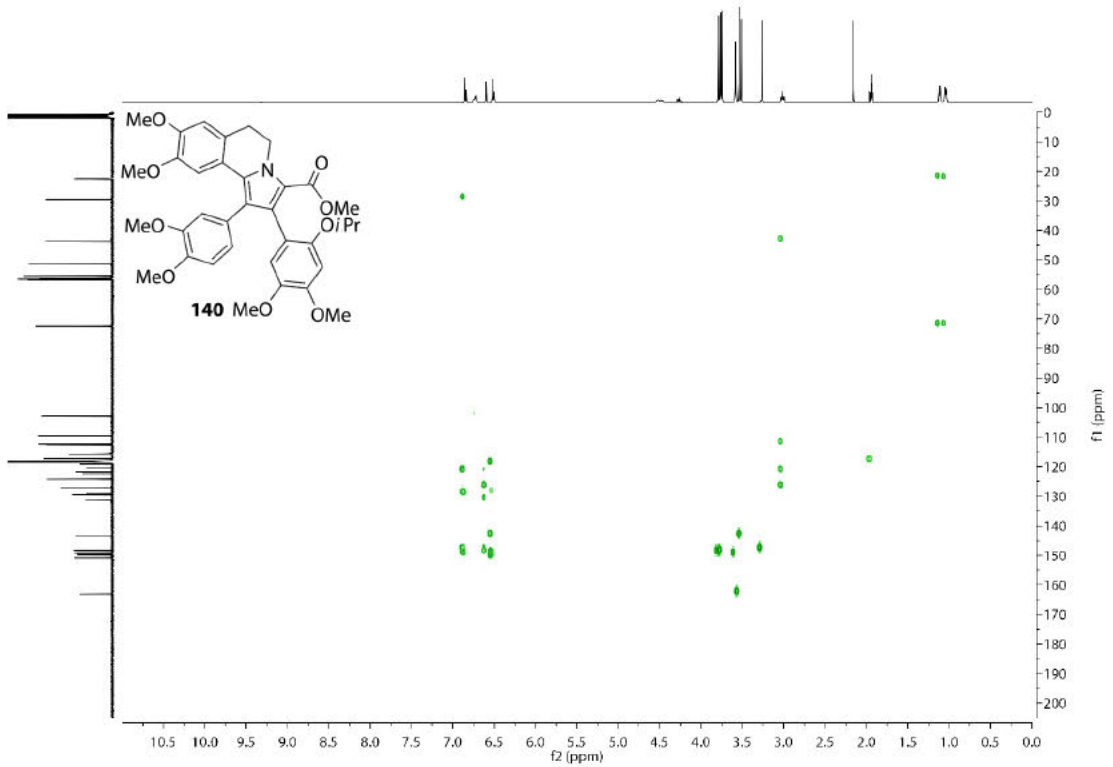
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von Verbindung **140**.



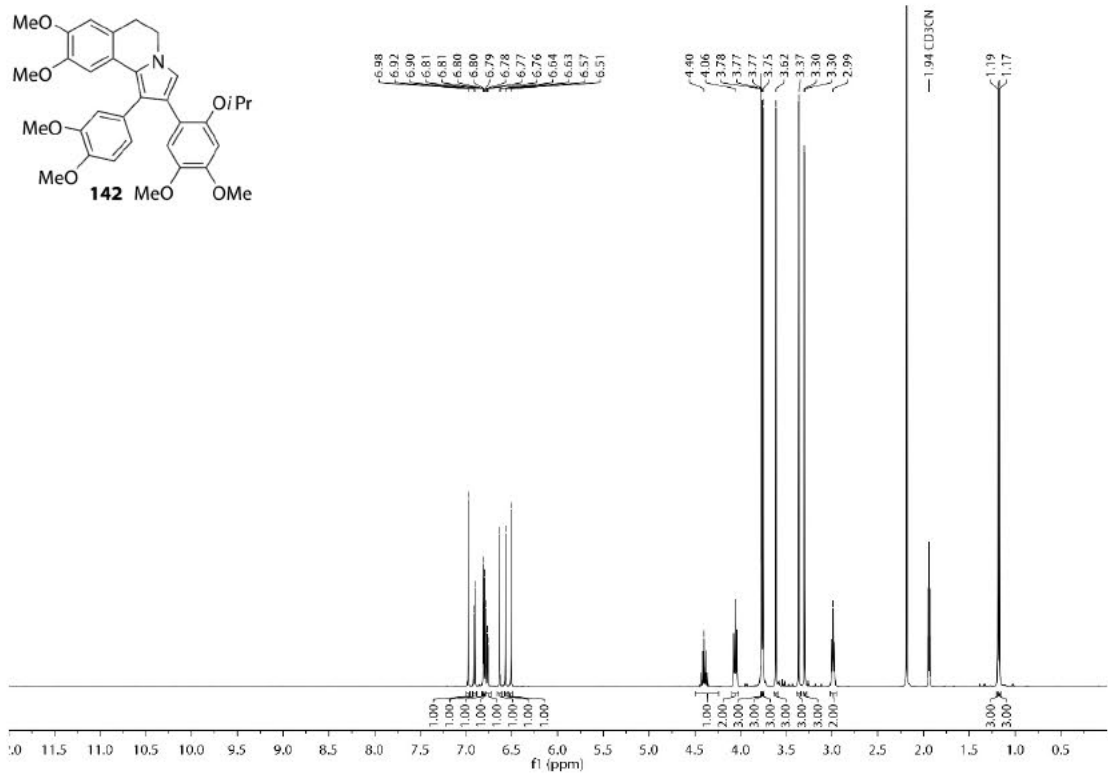
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von Verbindung **140**.



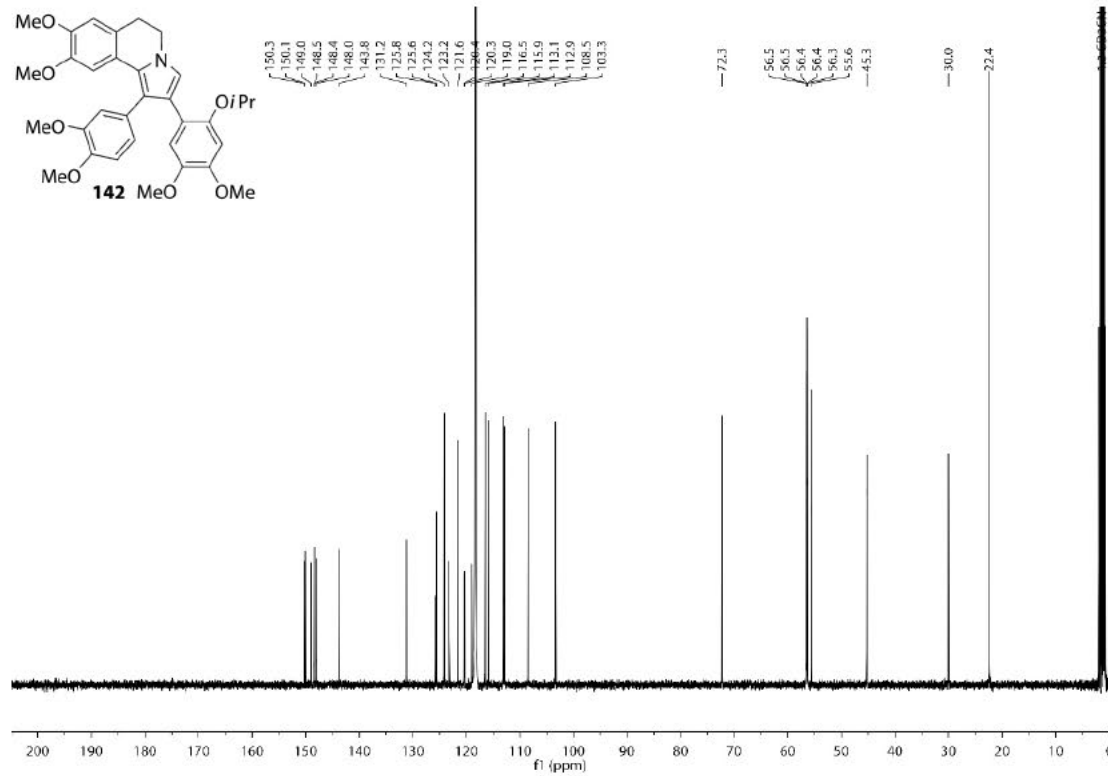
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von Verbindung 140.



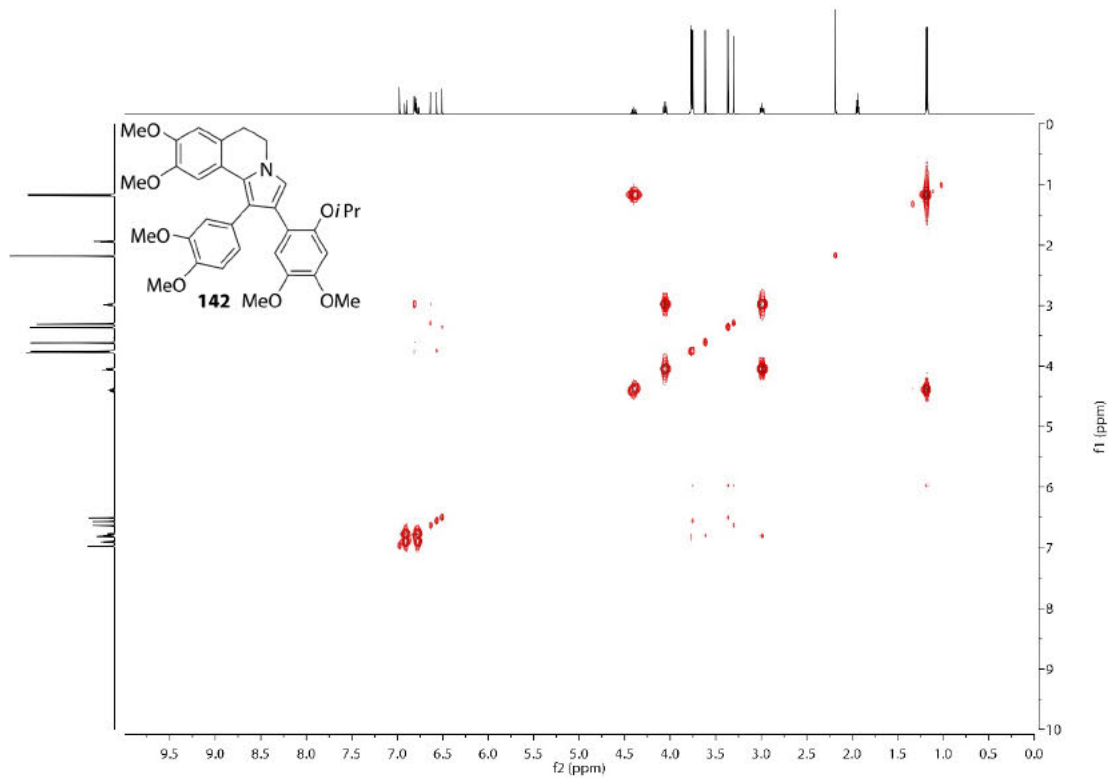
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von Verbindung 142.



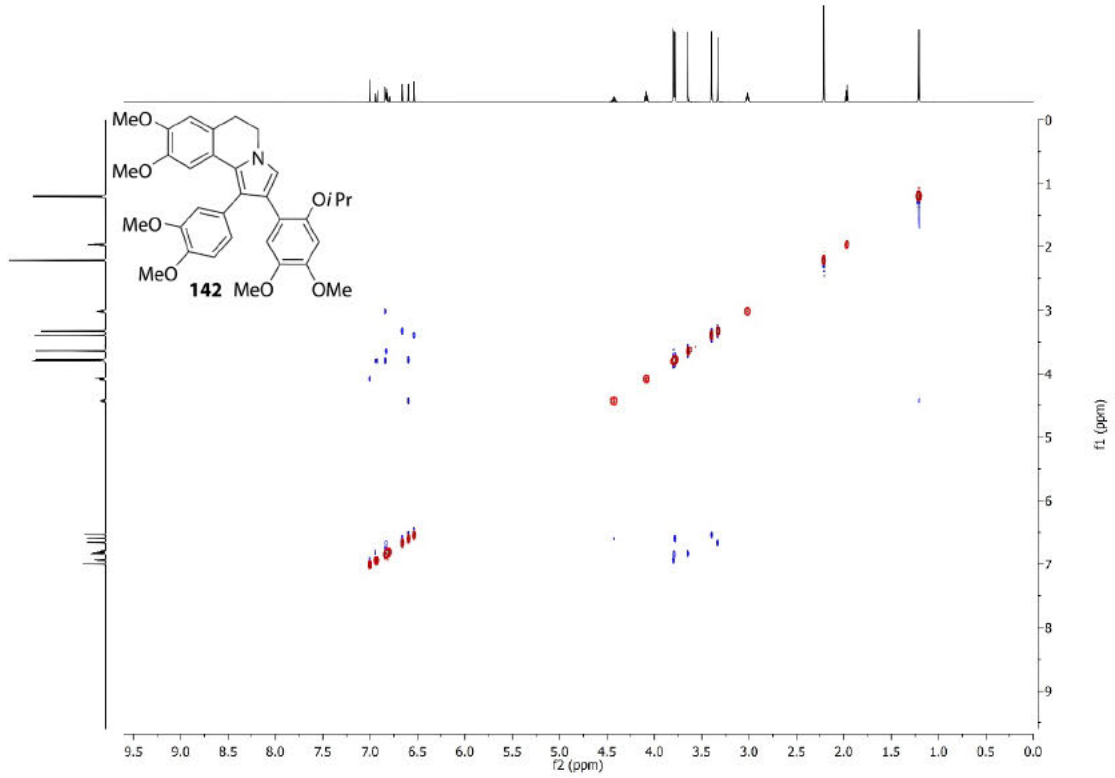
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) von Verbindung 142.



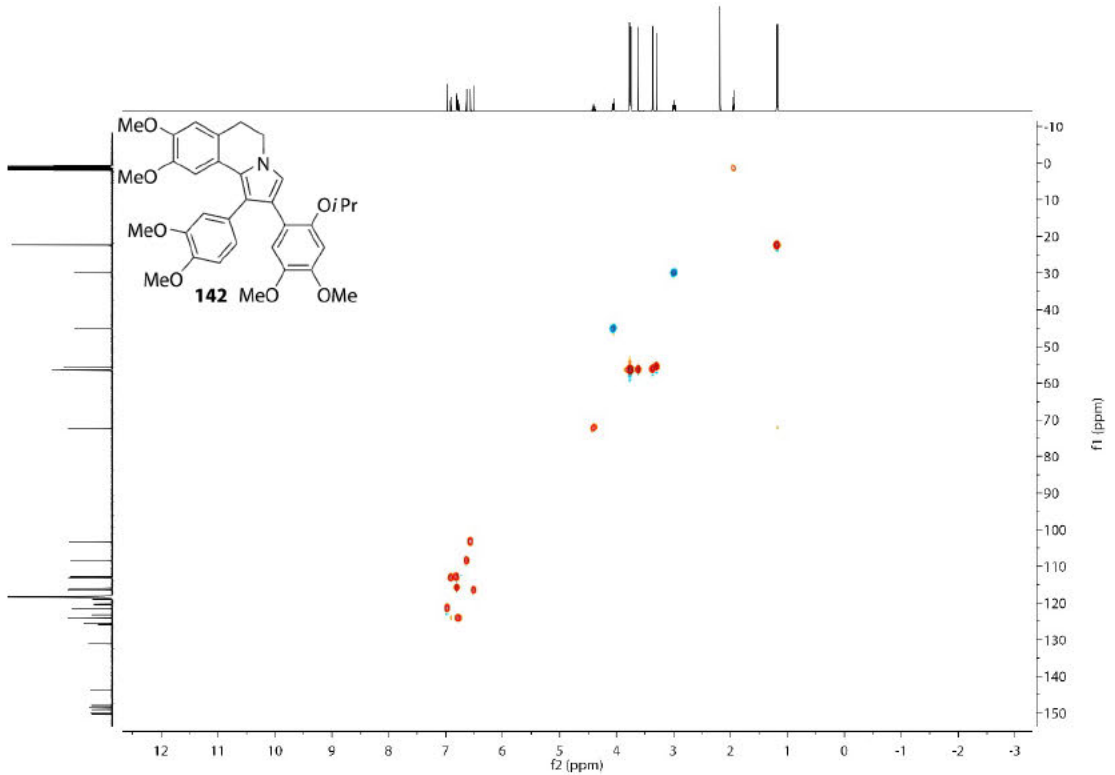
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) von Verbindung 142.



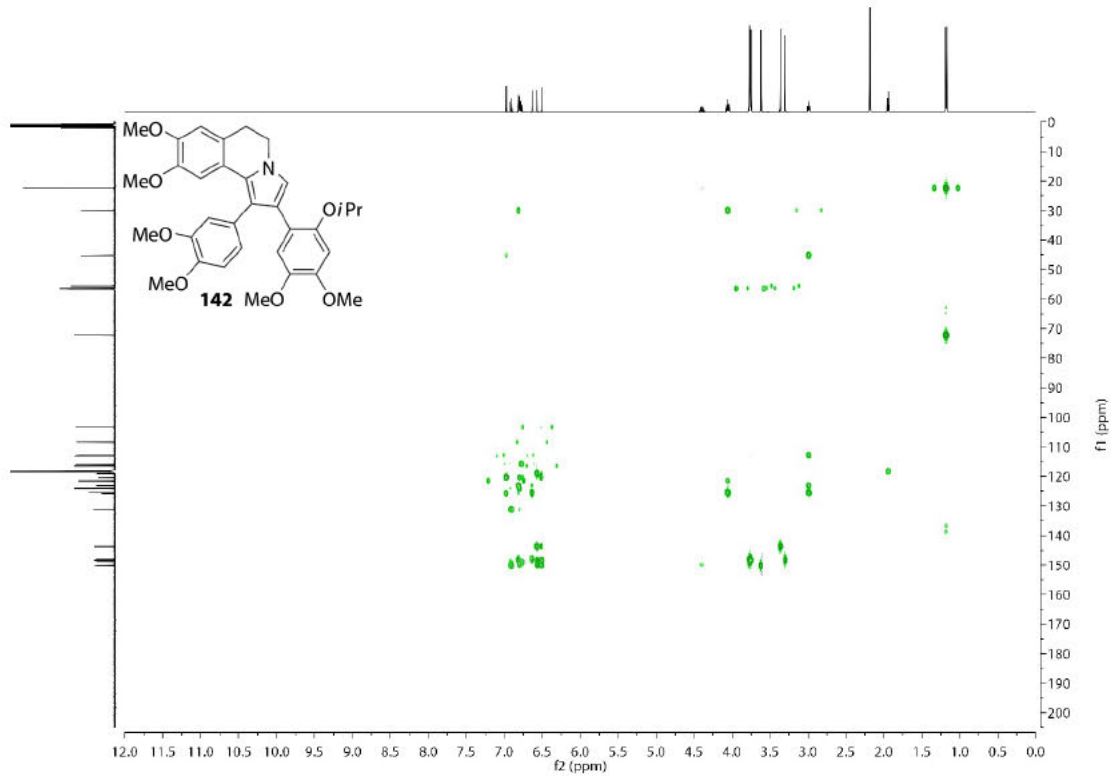
NOESY-NMR-Spektrum (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von Verbindung **142**.



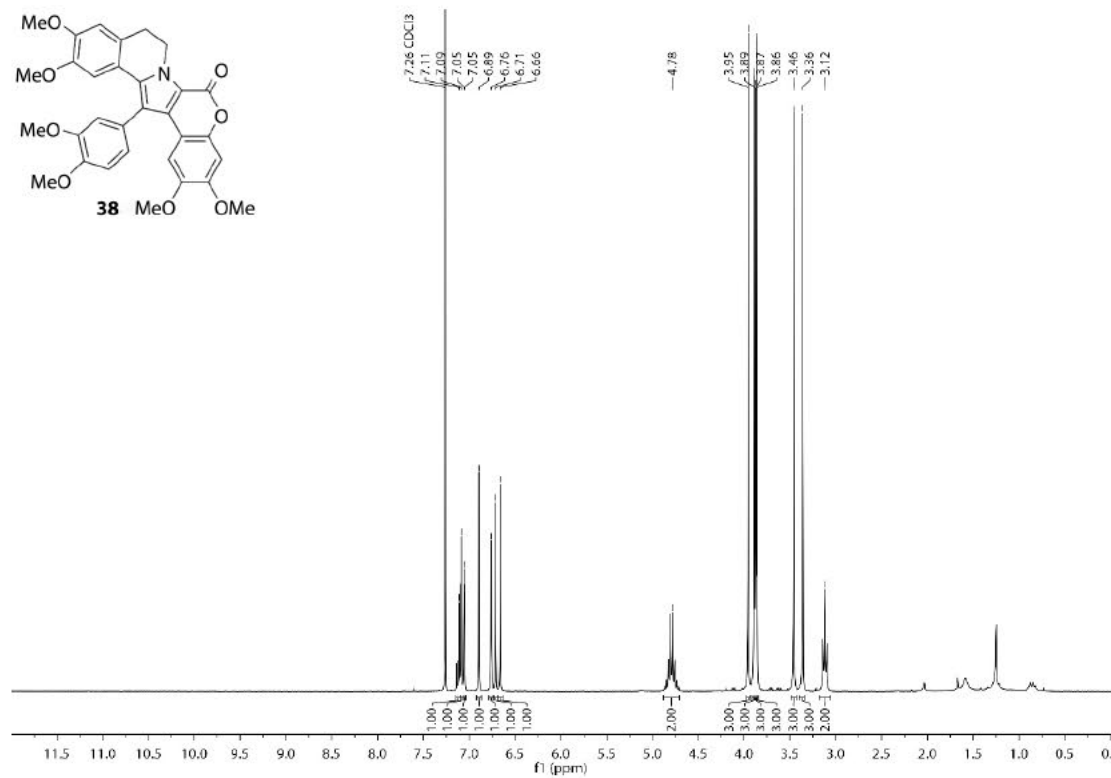
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von Verbindung **142**.



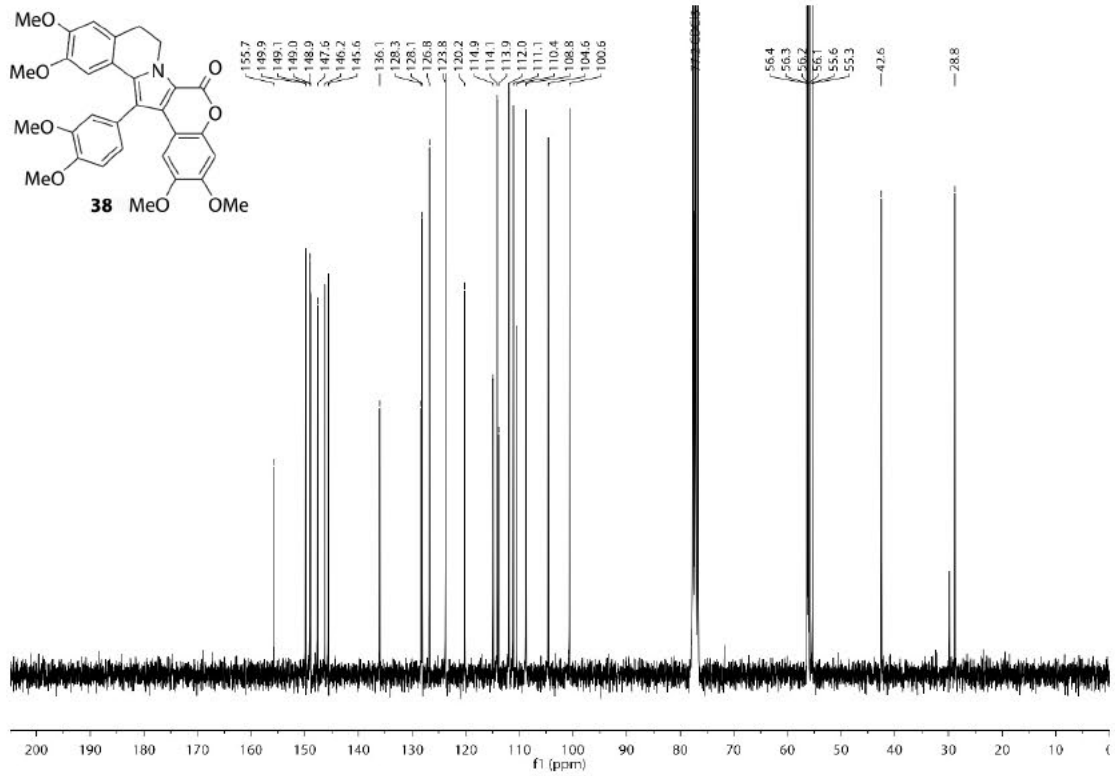
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von Verbindung 142.



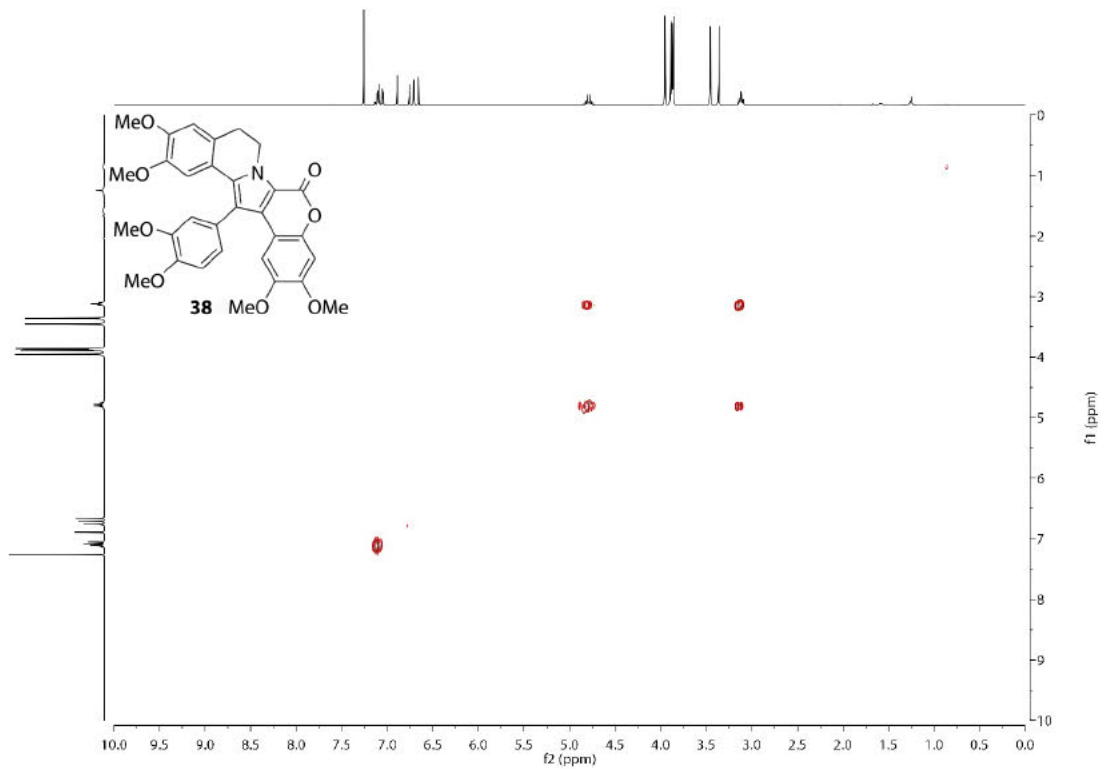
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 38.



$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 38.

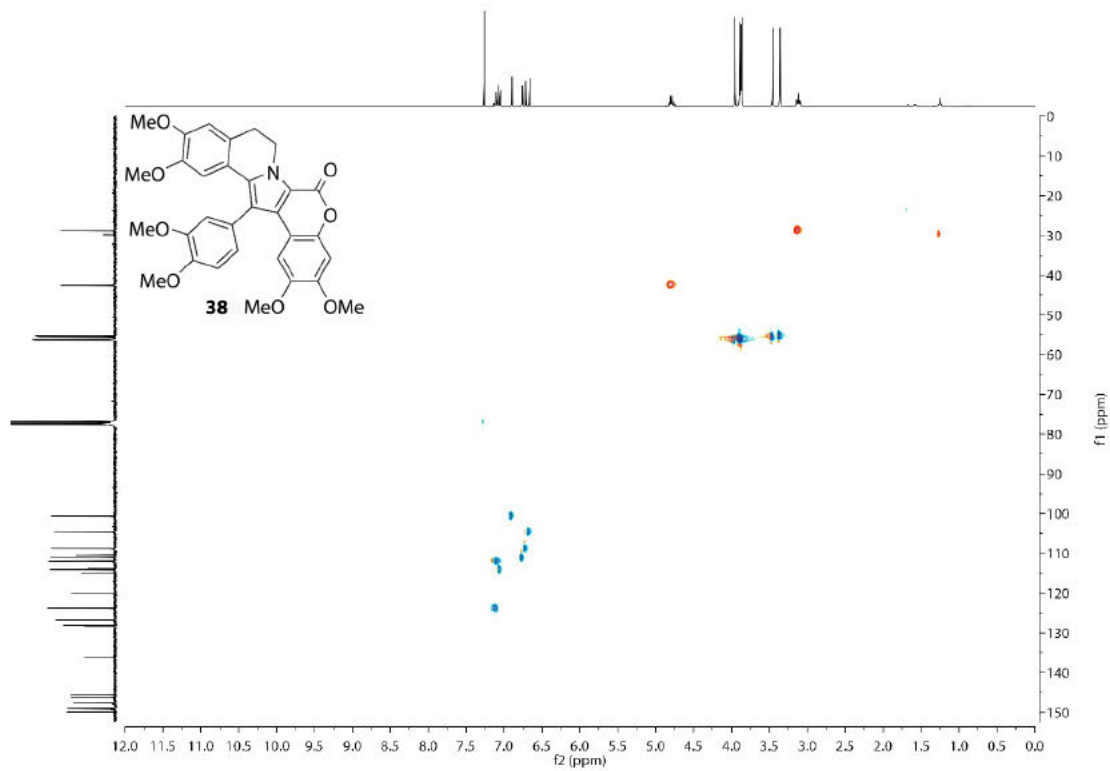


COSY-NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 38.

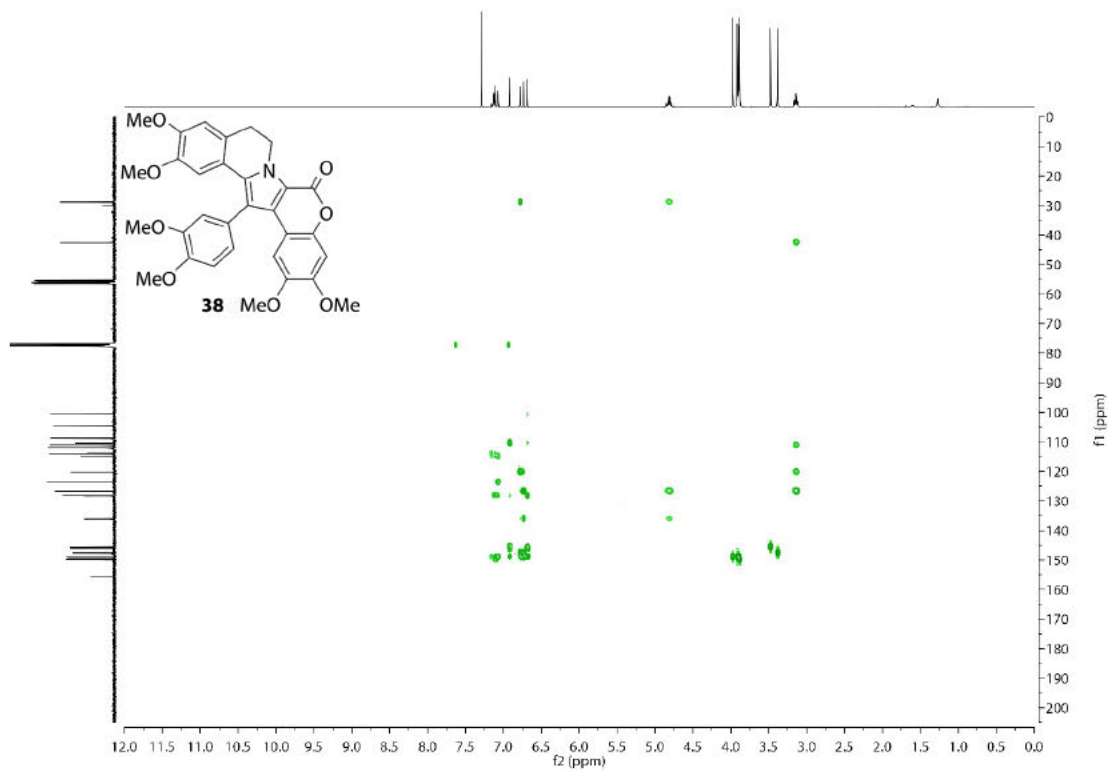




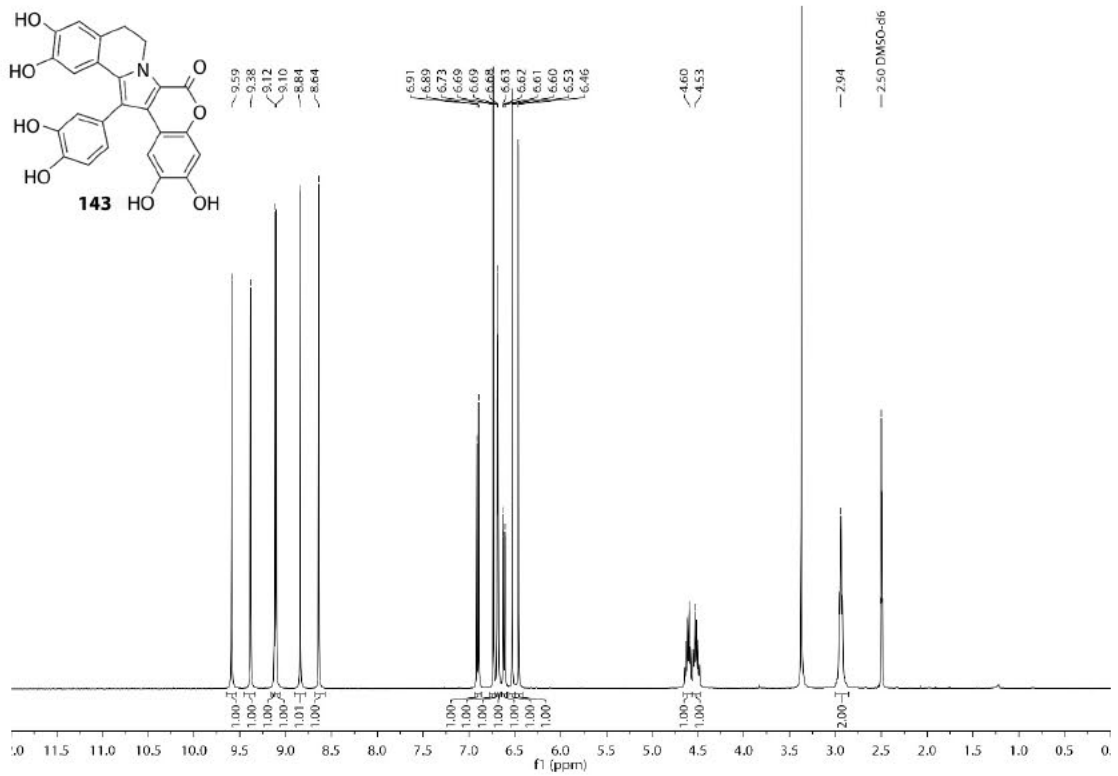
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 38.



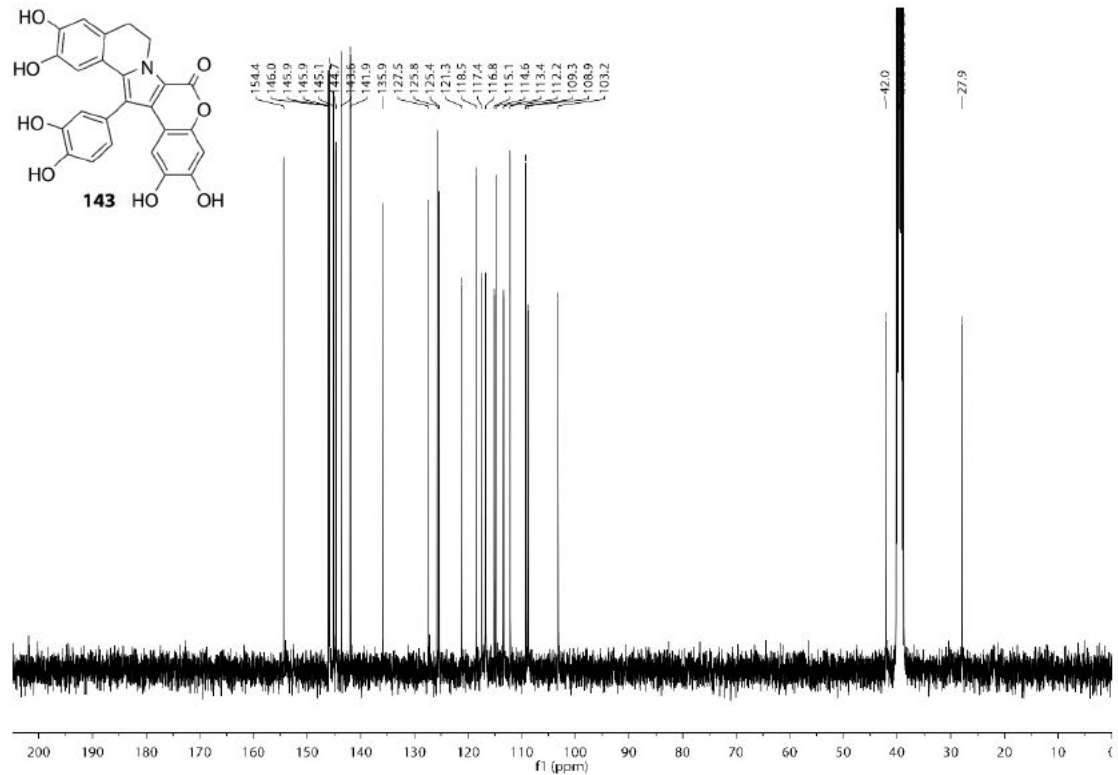
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 38.



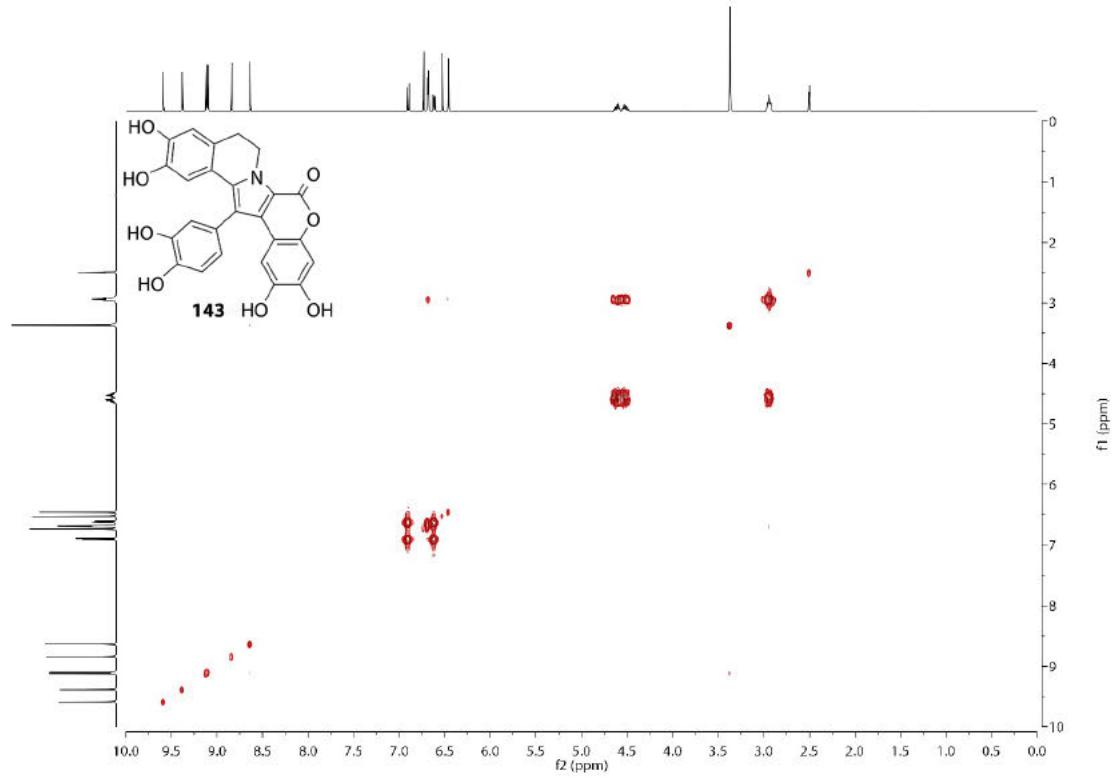
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 143.



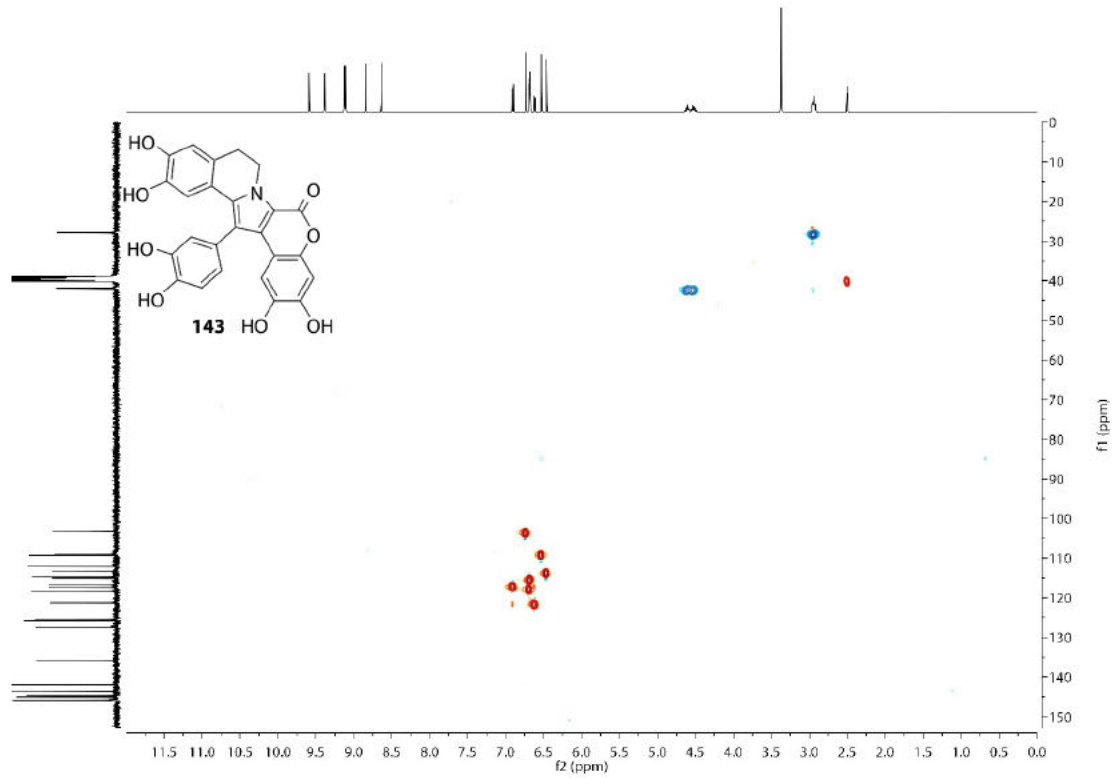
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 143.



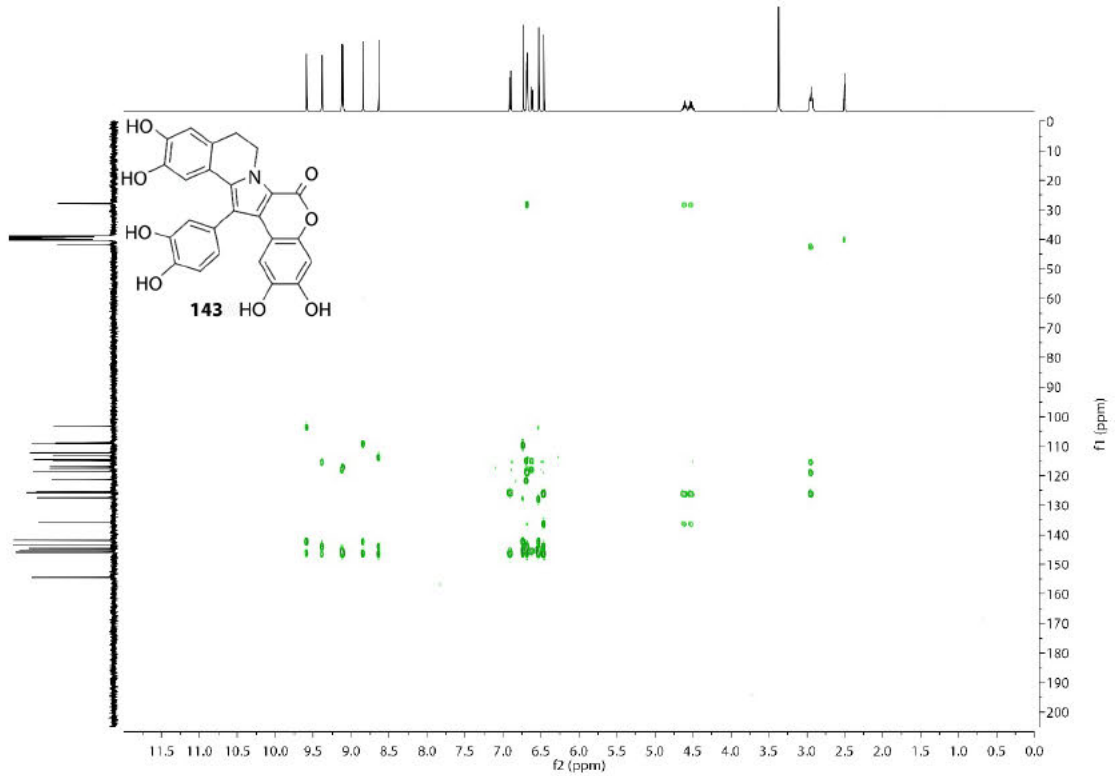
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 143.



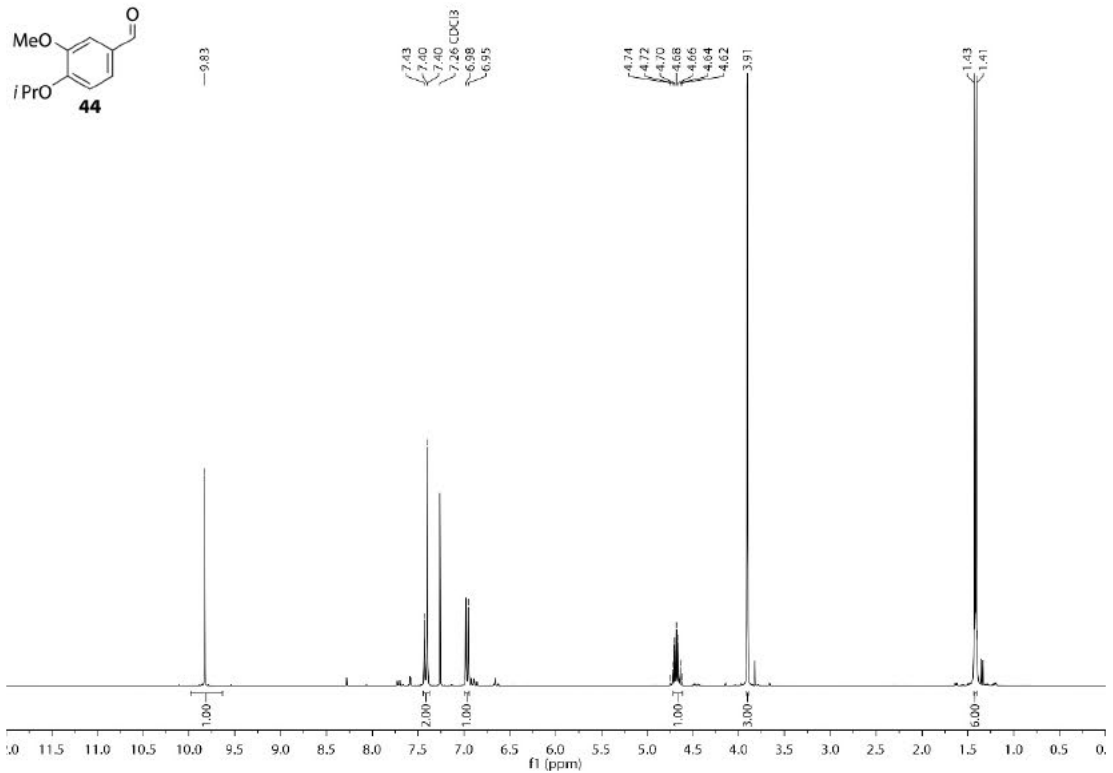
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 143.



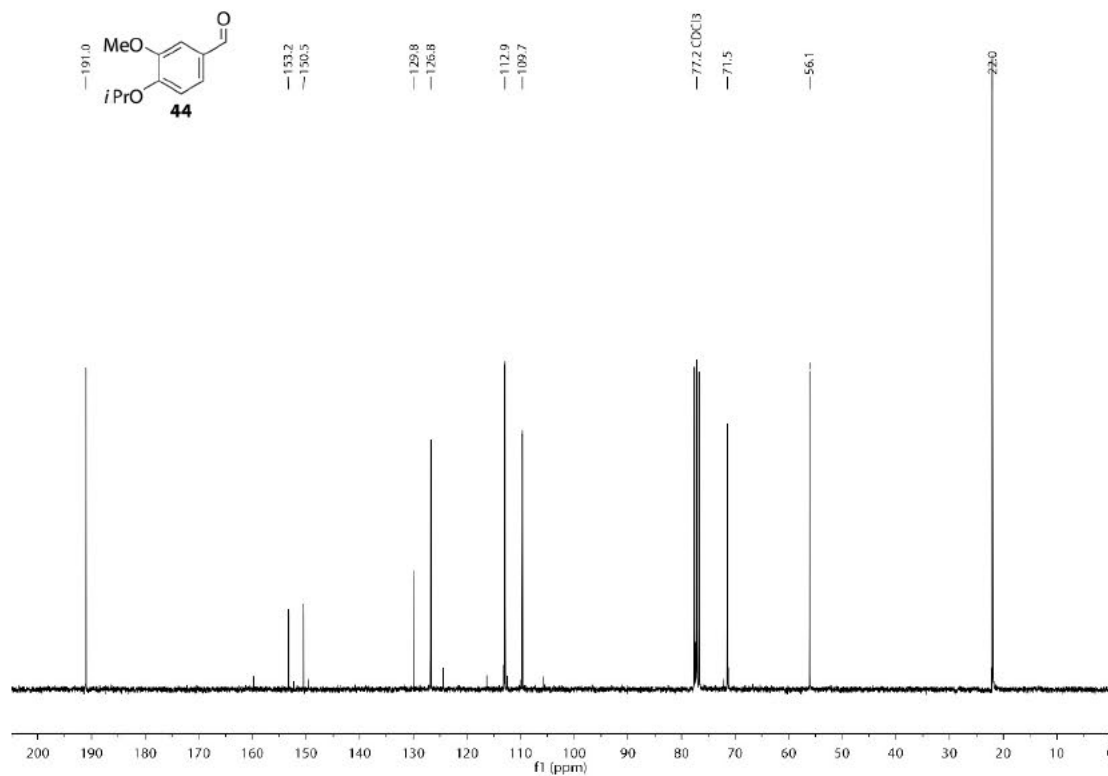
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 143.



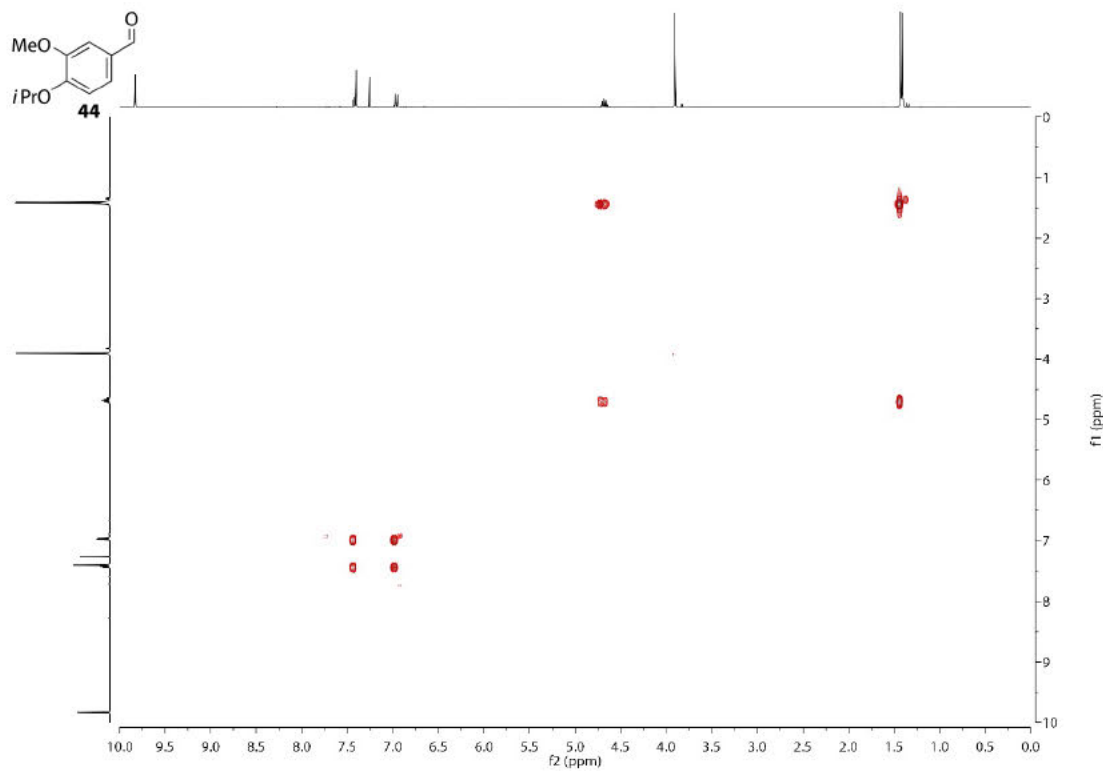
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 44.



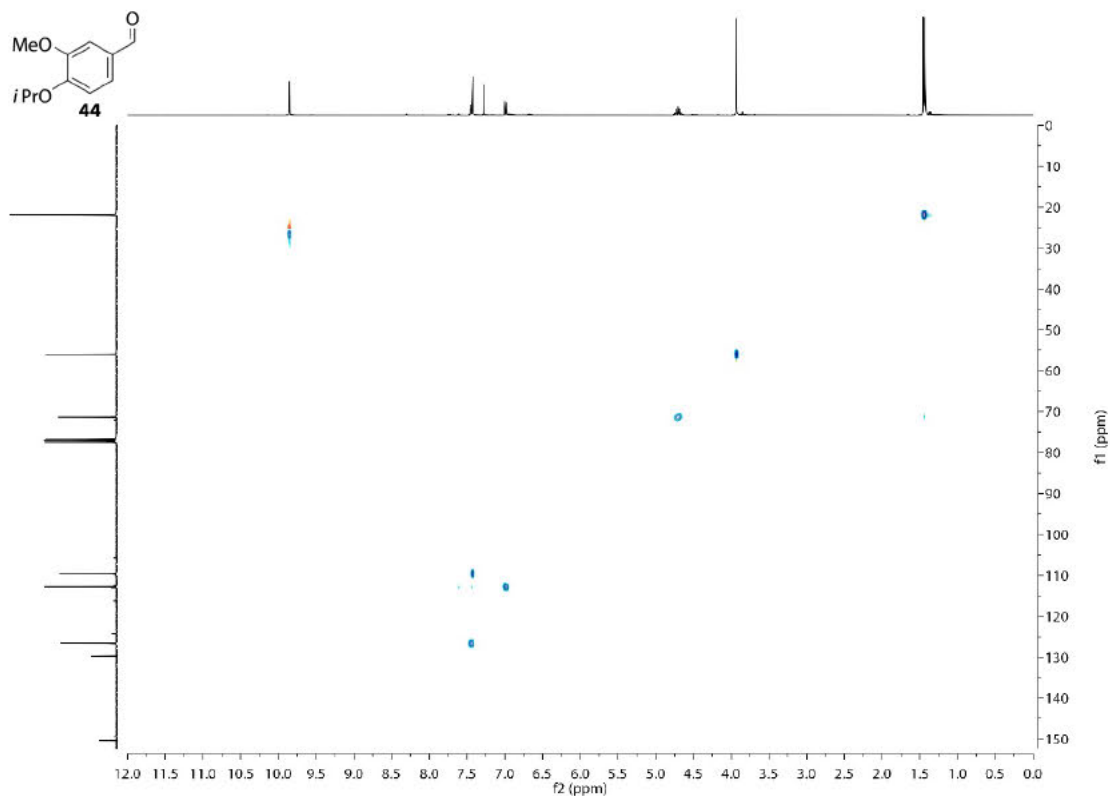
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 44.



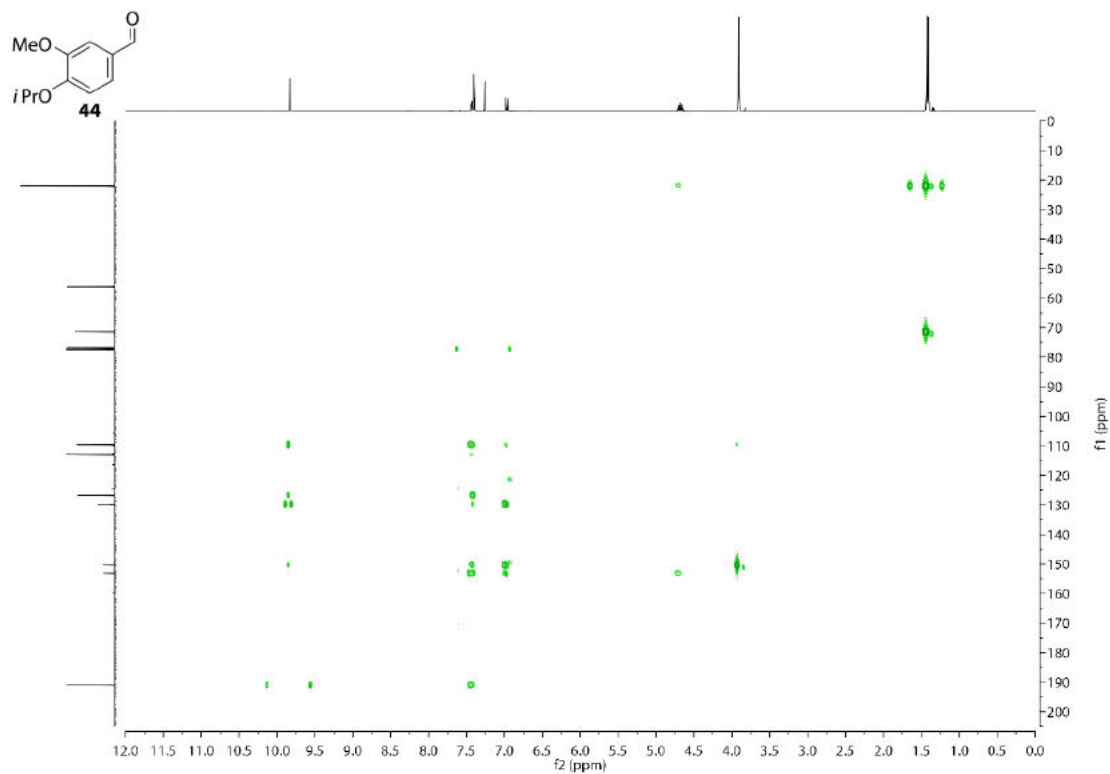
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 44.



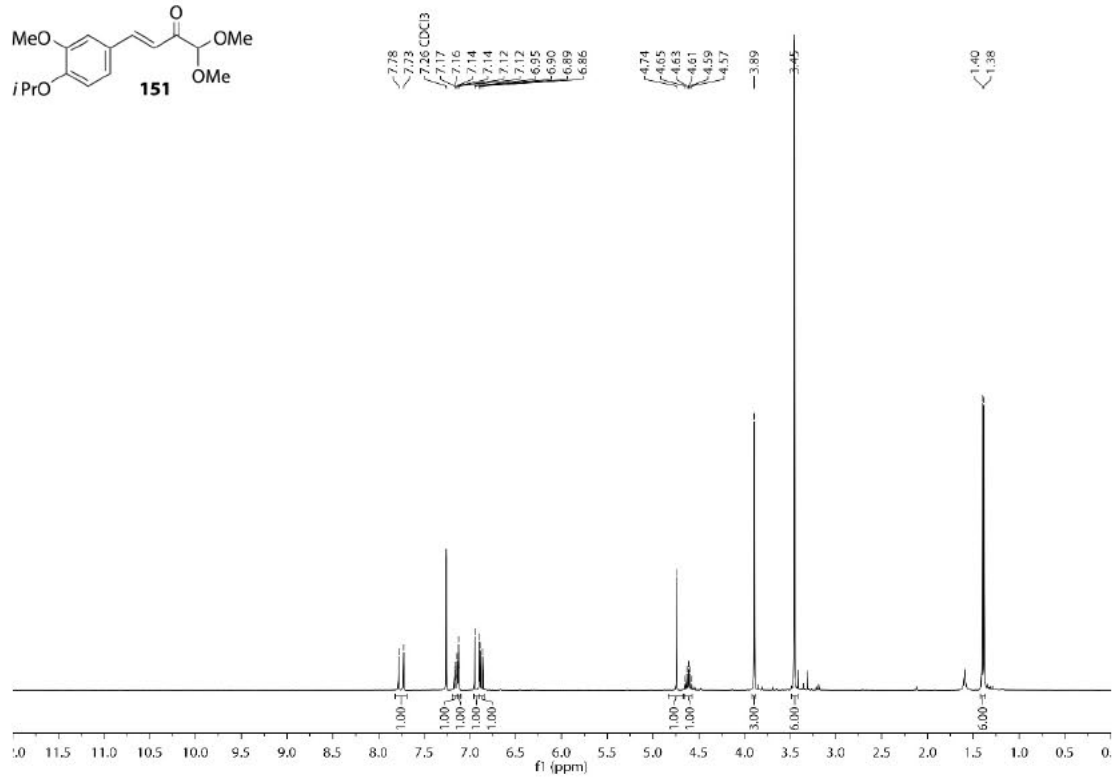
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 44.



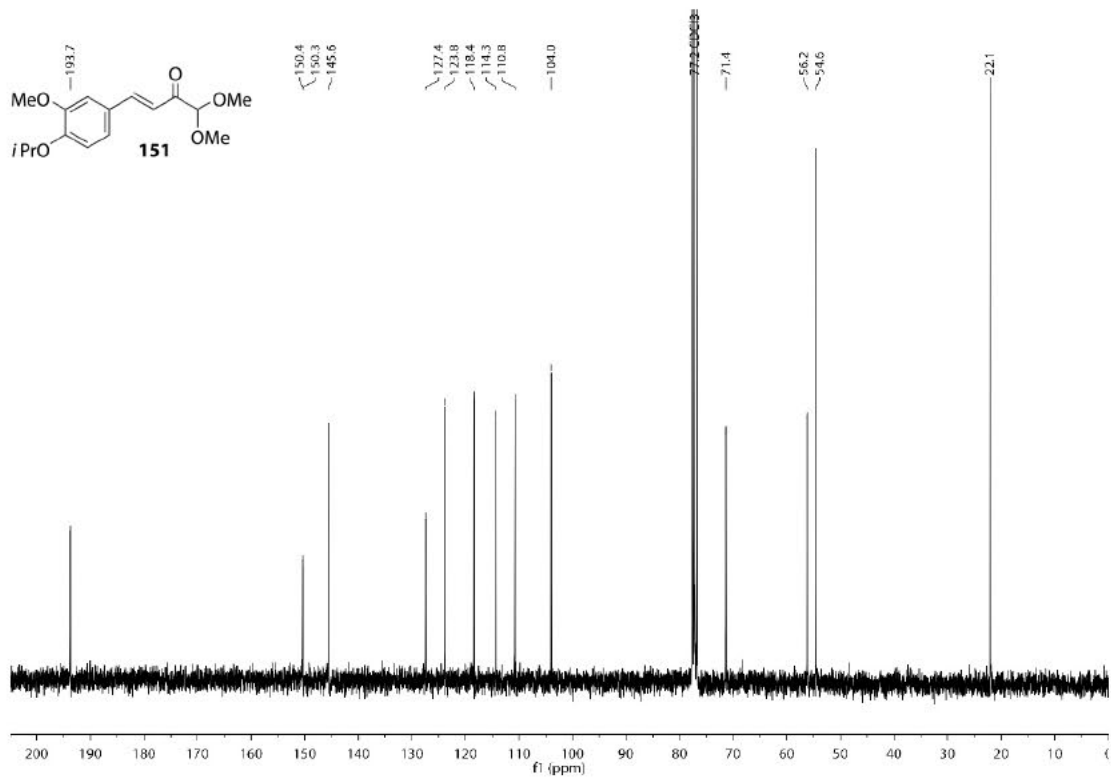
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 44.



<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 151.

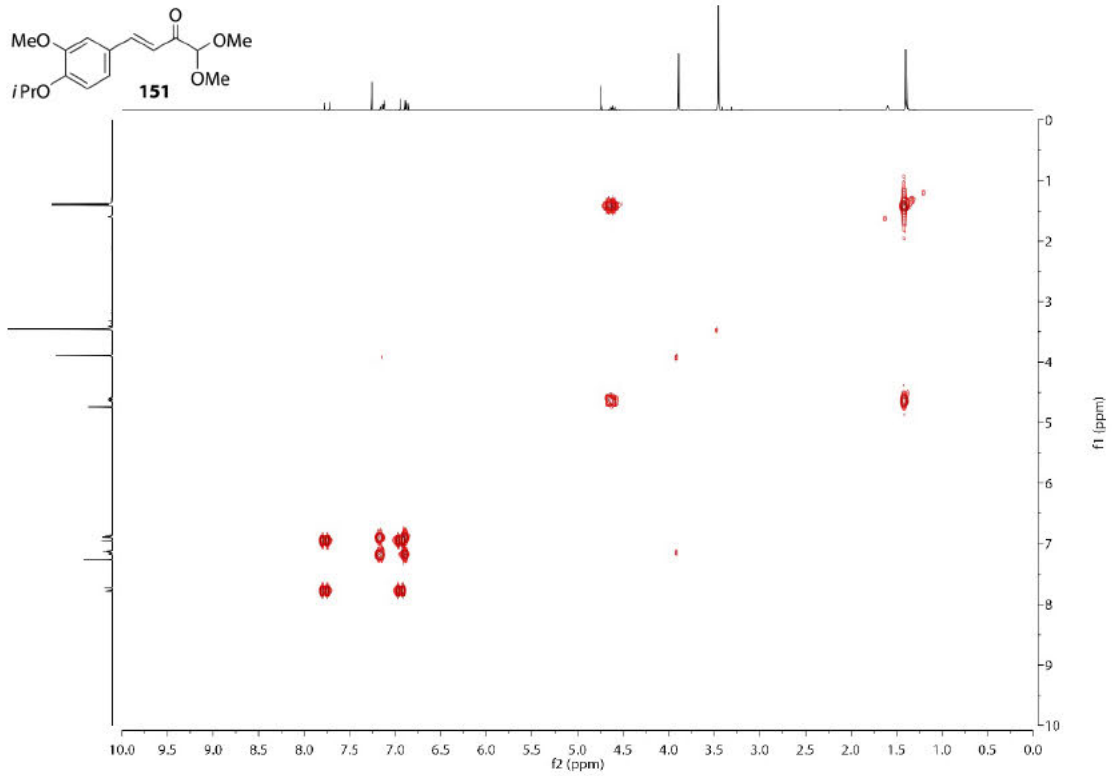


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 151.

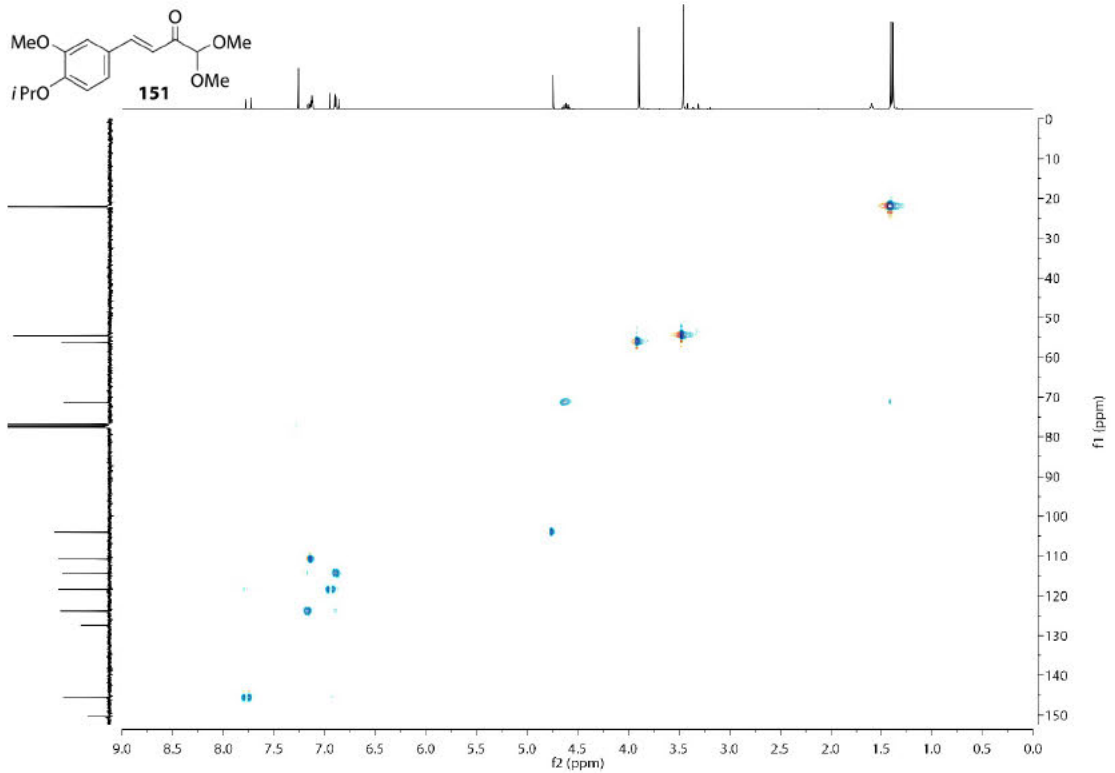




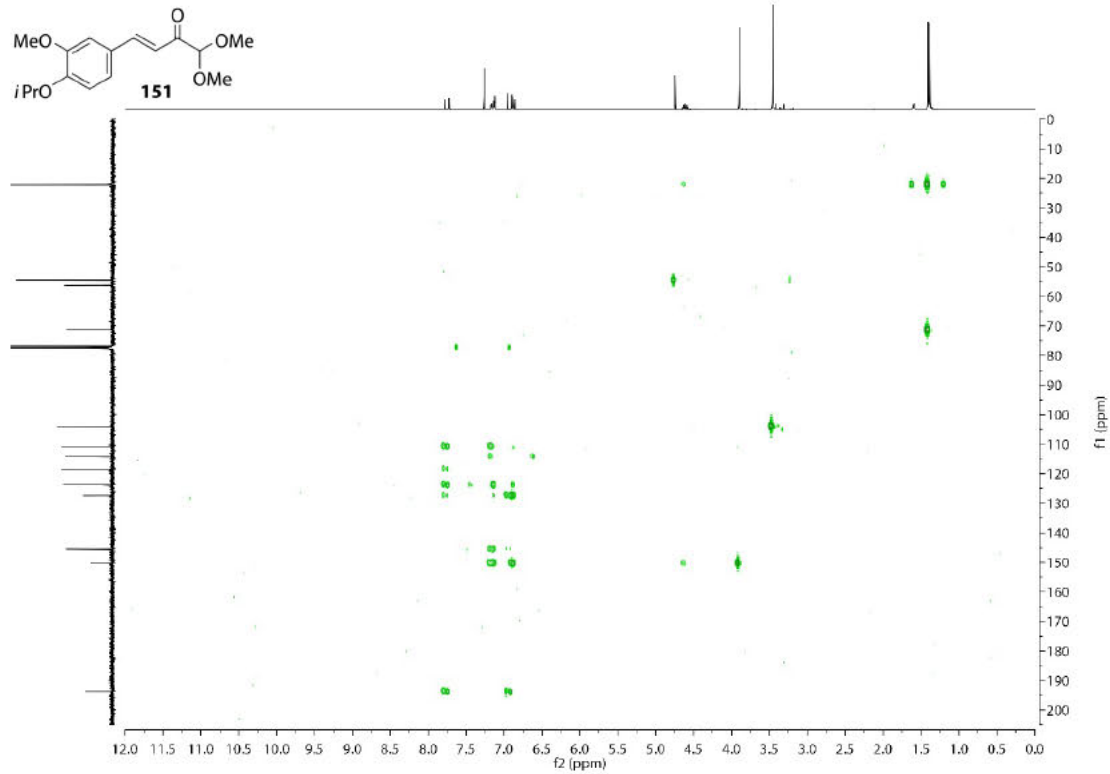
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 151.



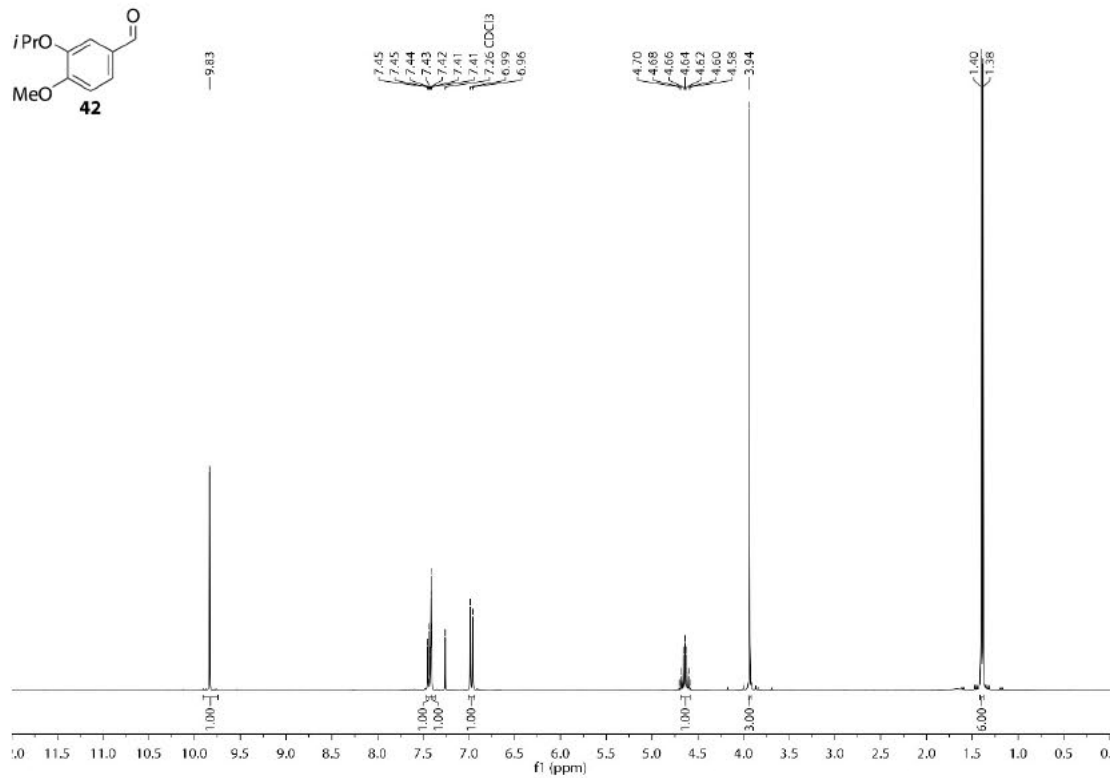
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 151.



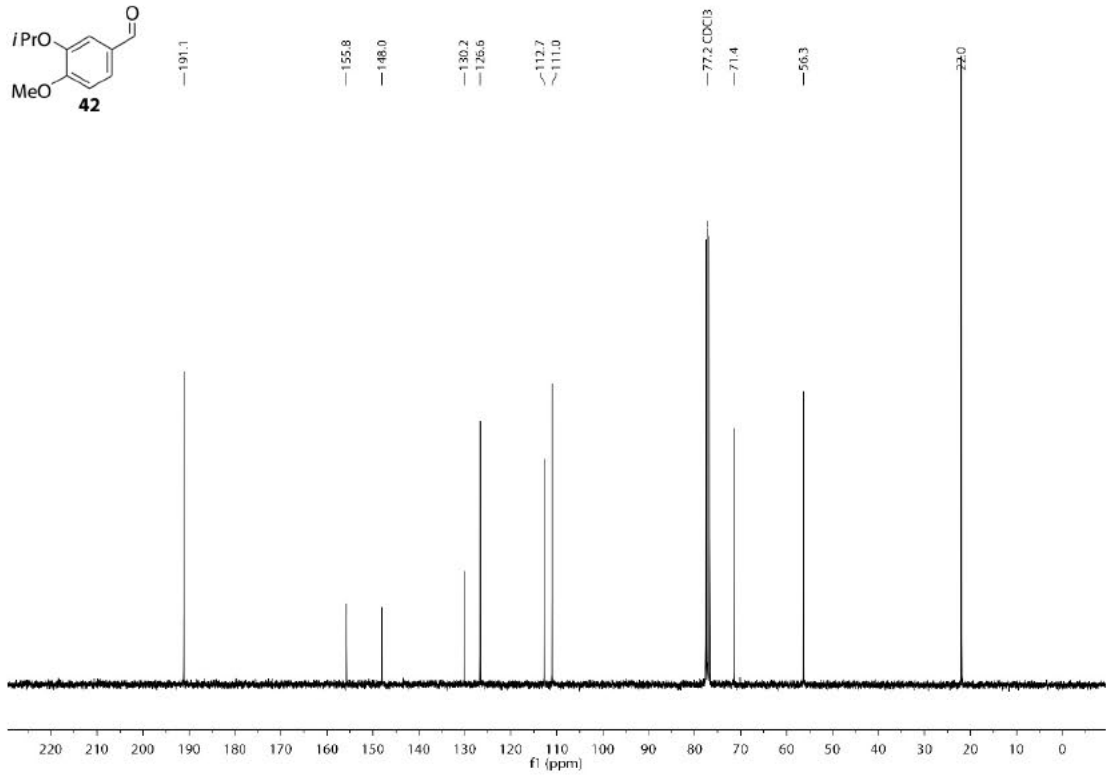
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 151.



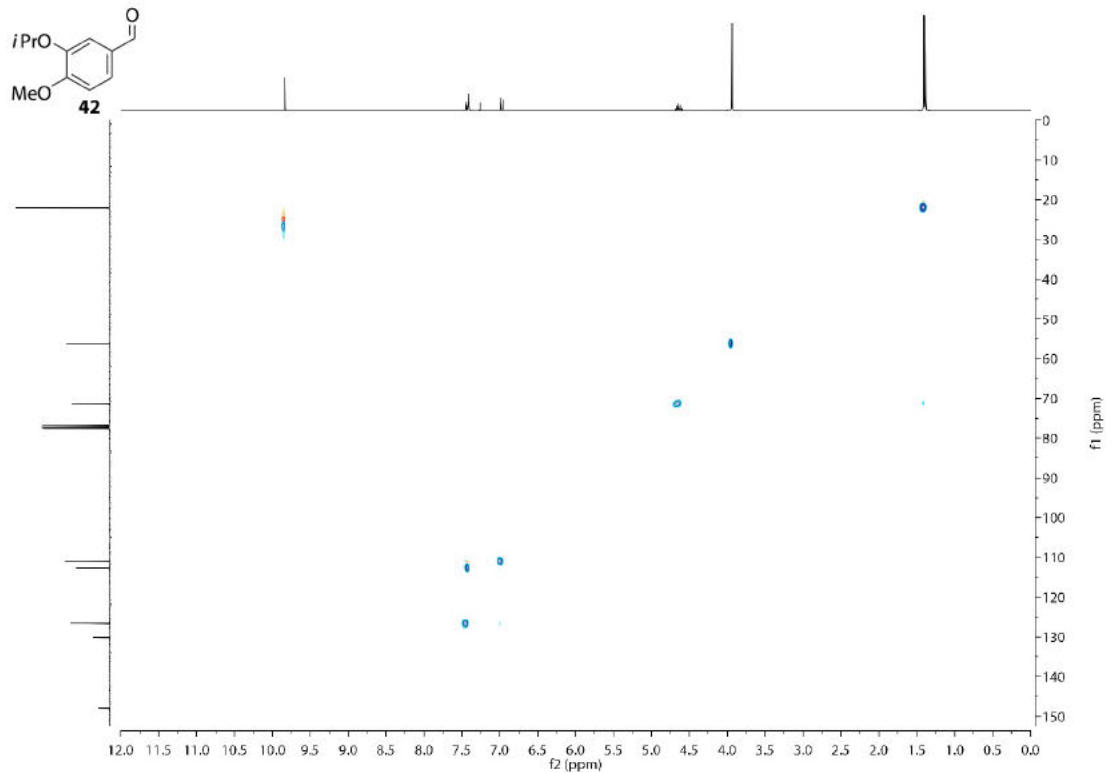
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 42.



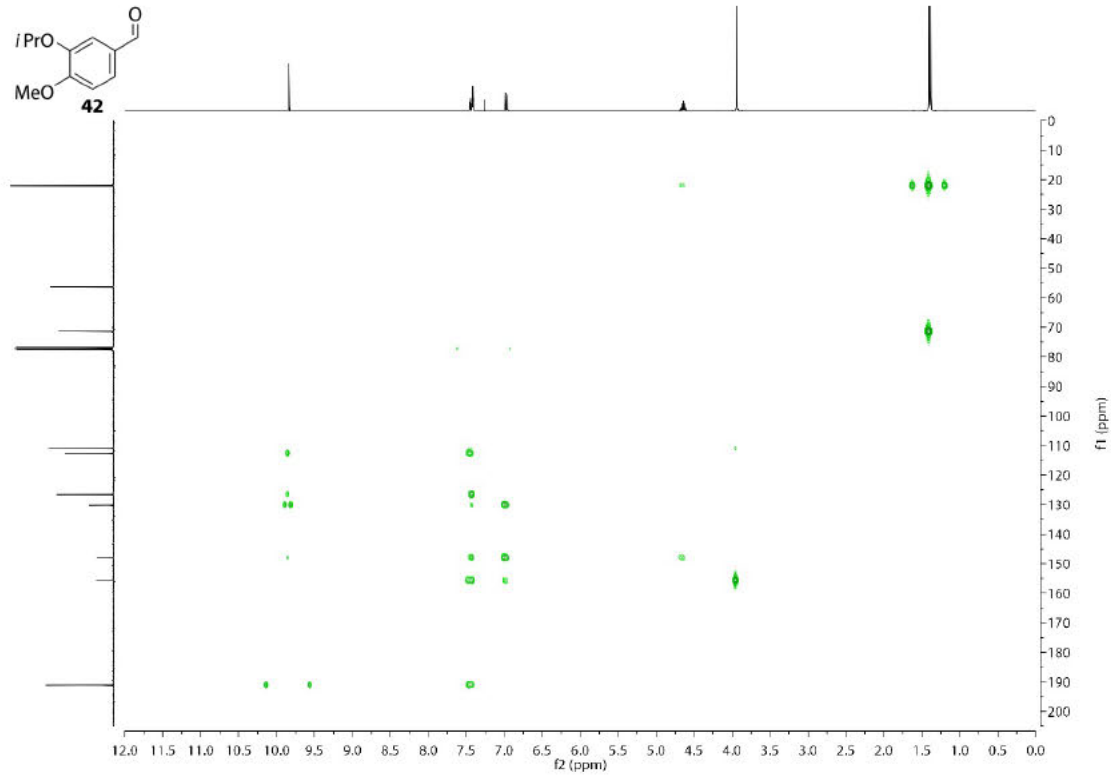
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 42.



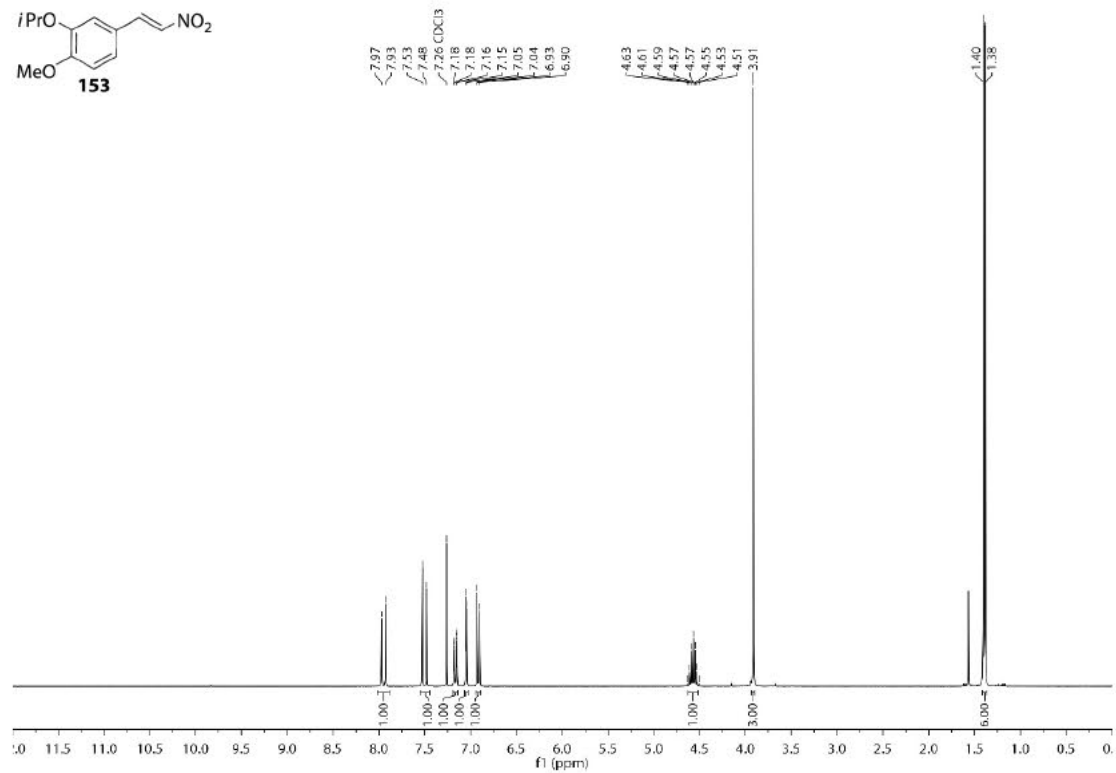
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 42.



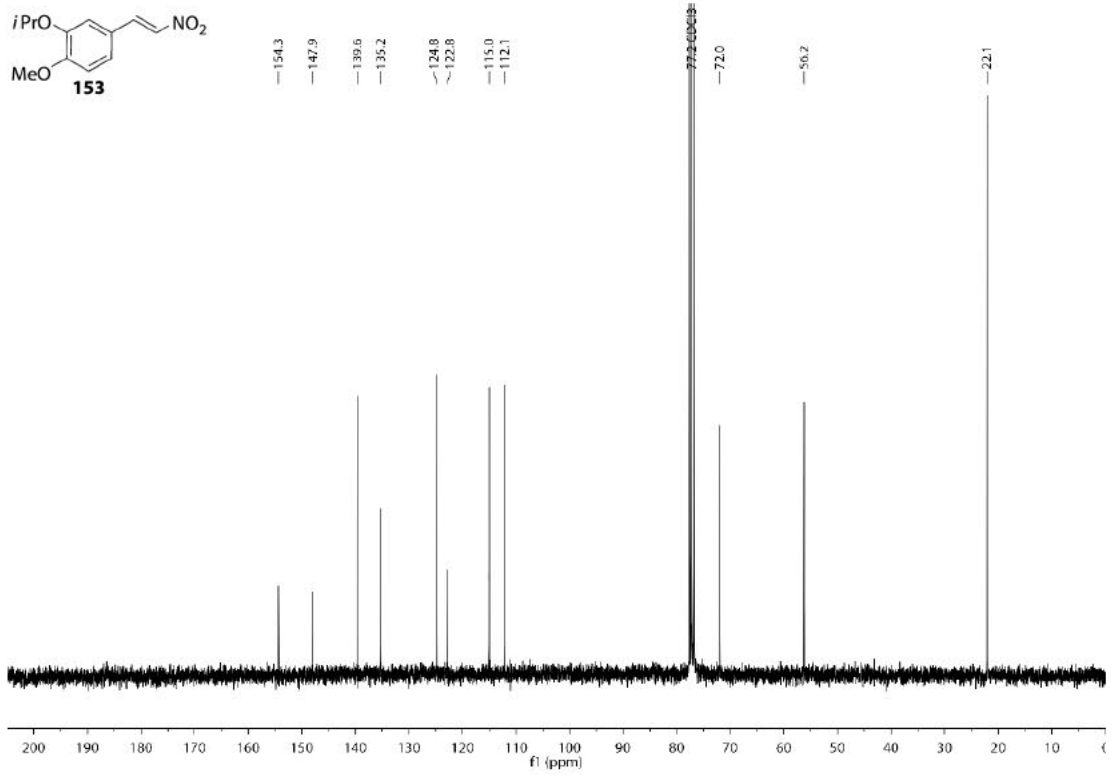
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 42.



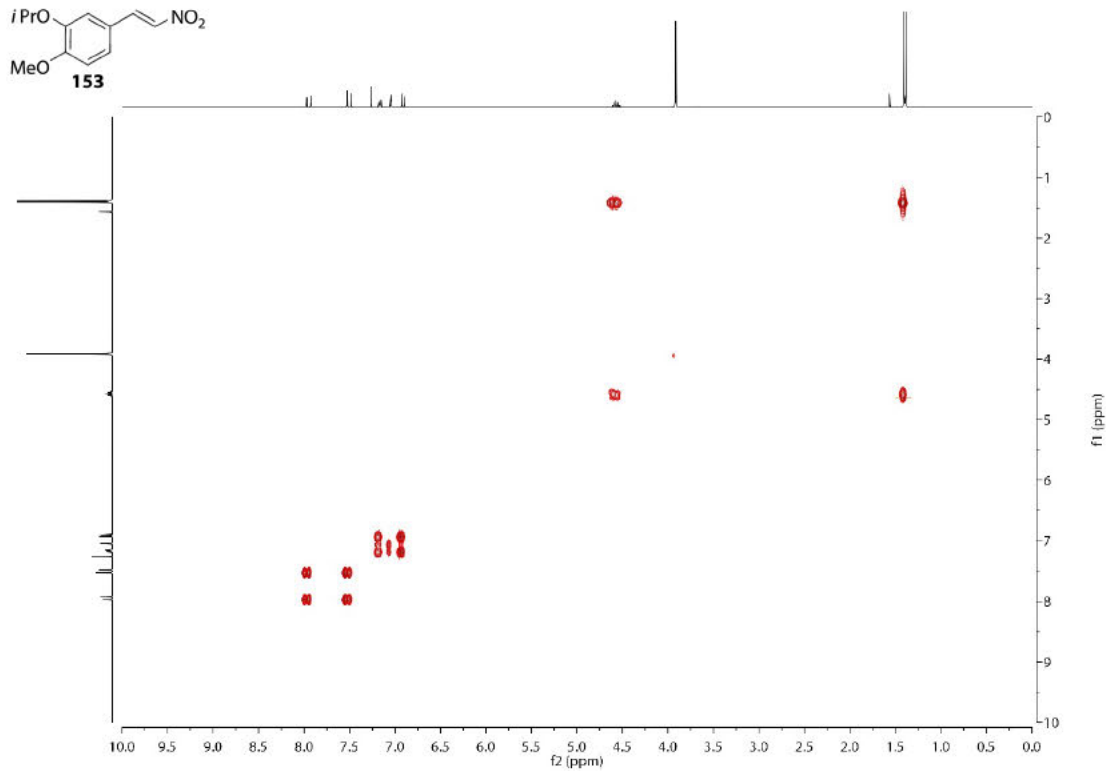
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 153.



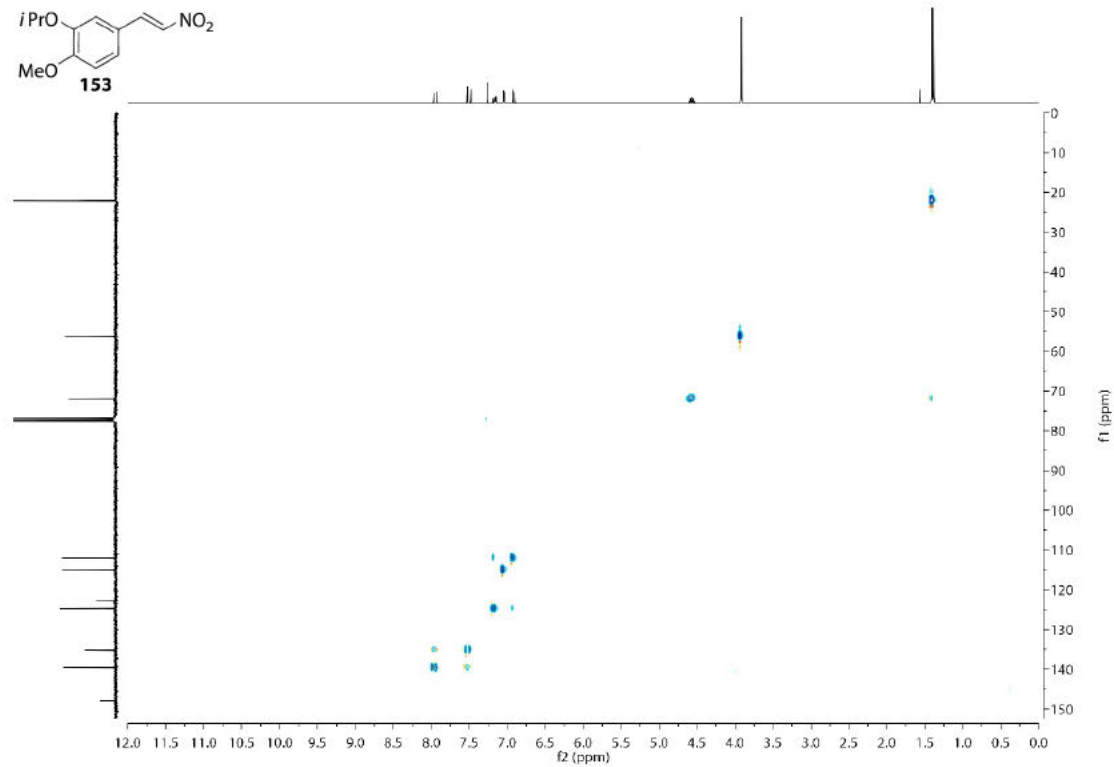
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 153.



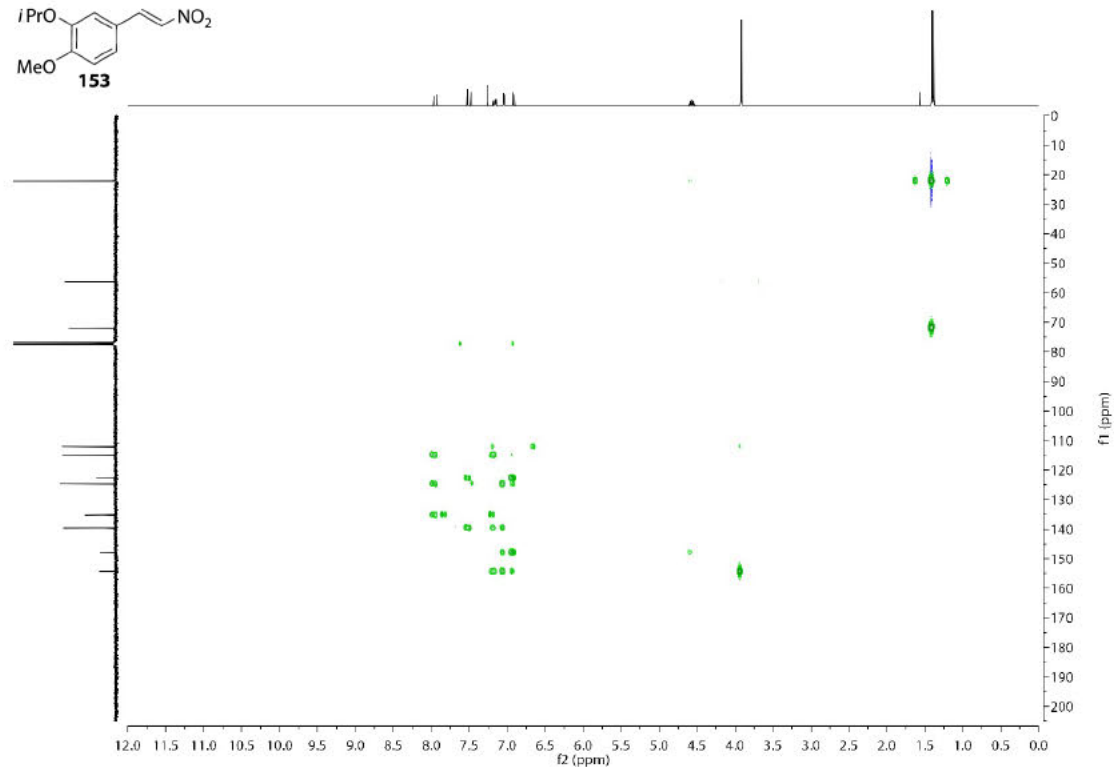
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 153.



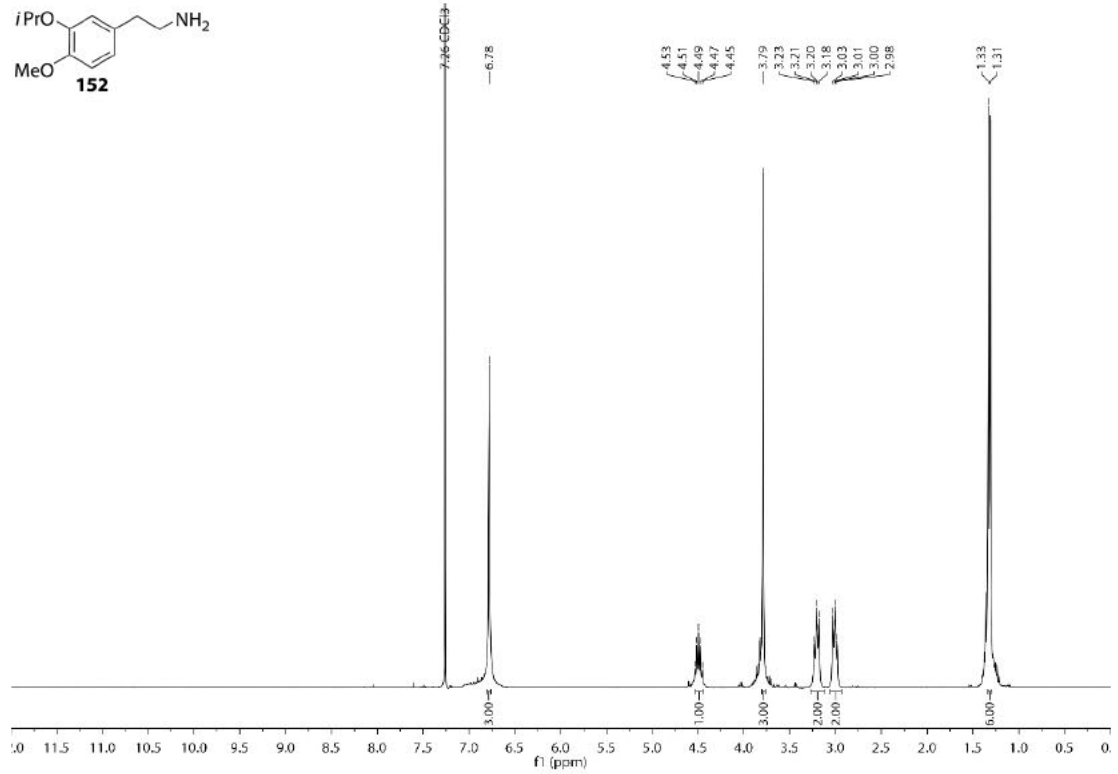
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 153.



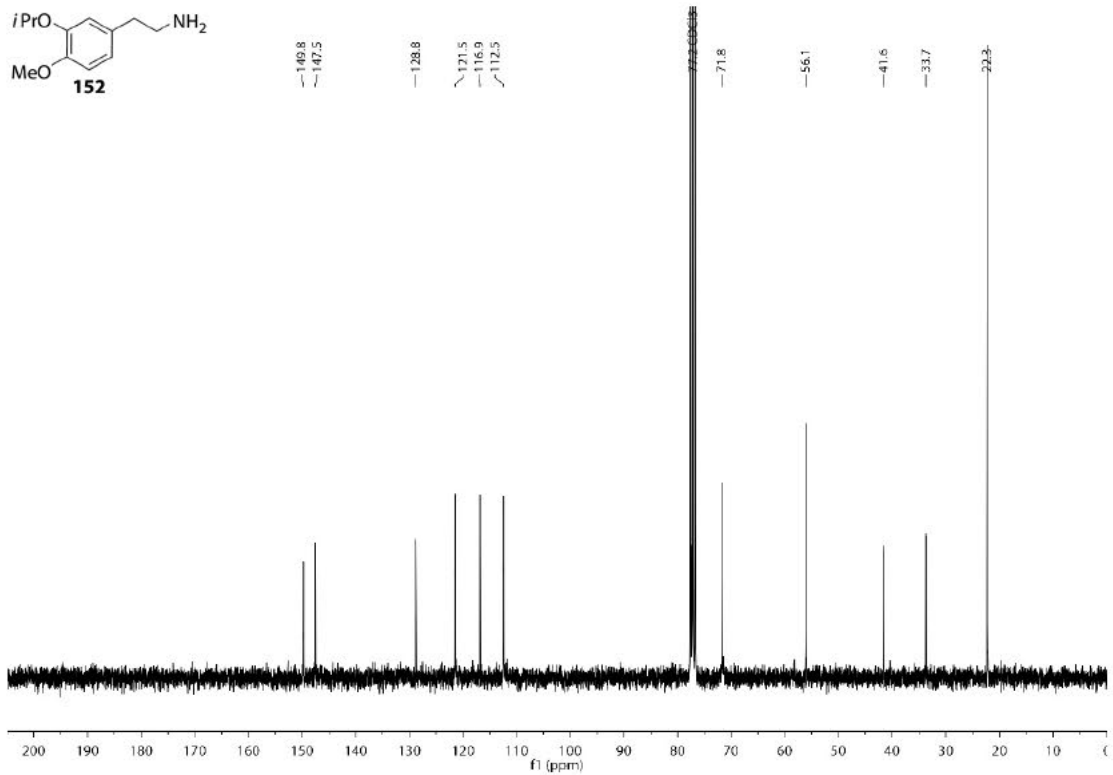
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 153.



<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 152.

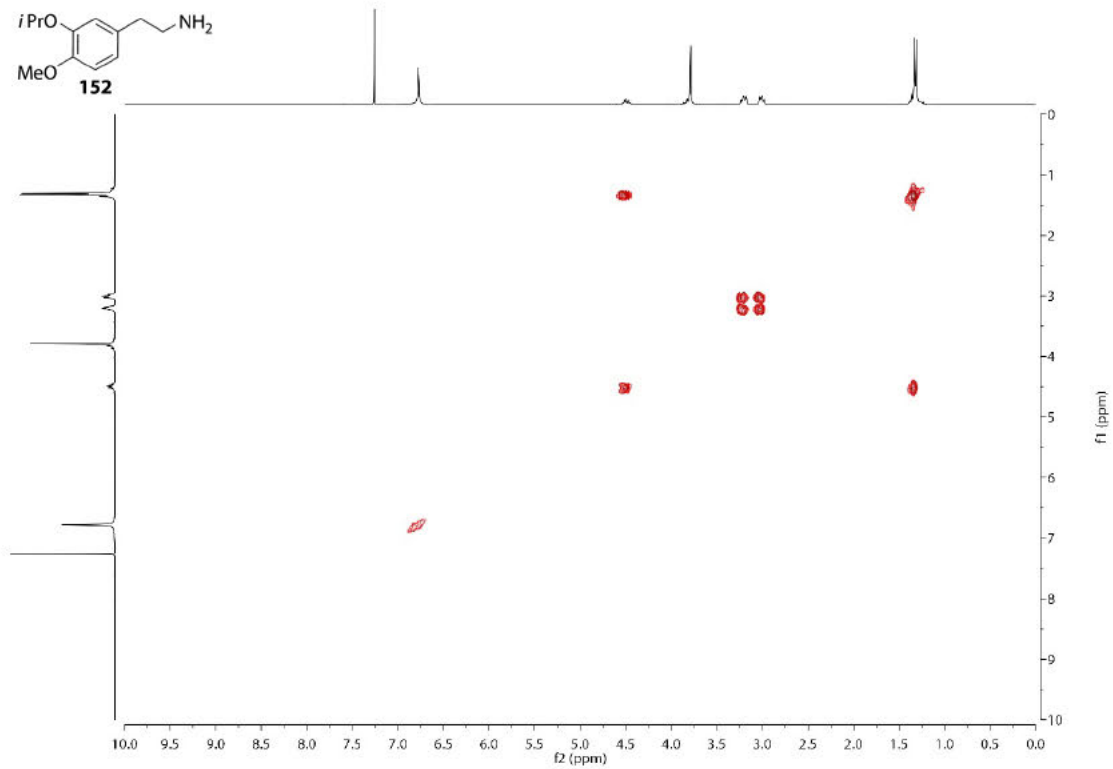


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 152.

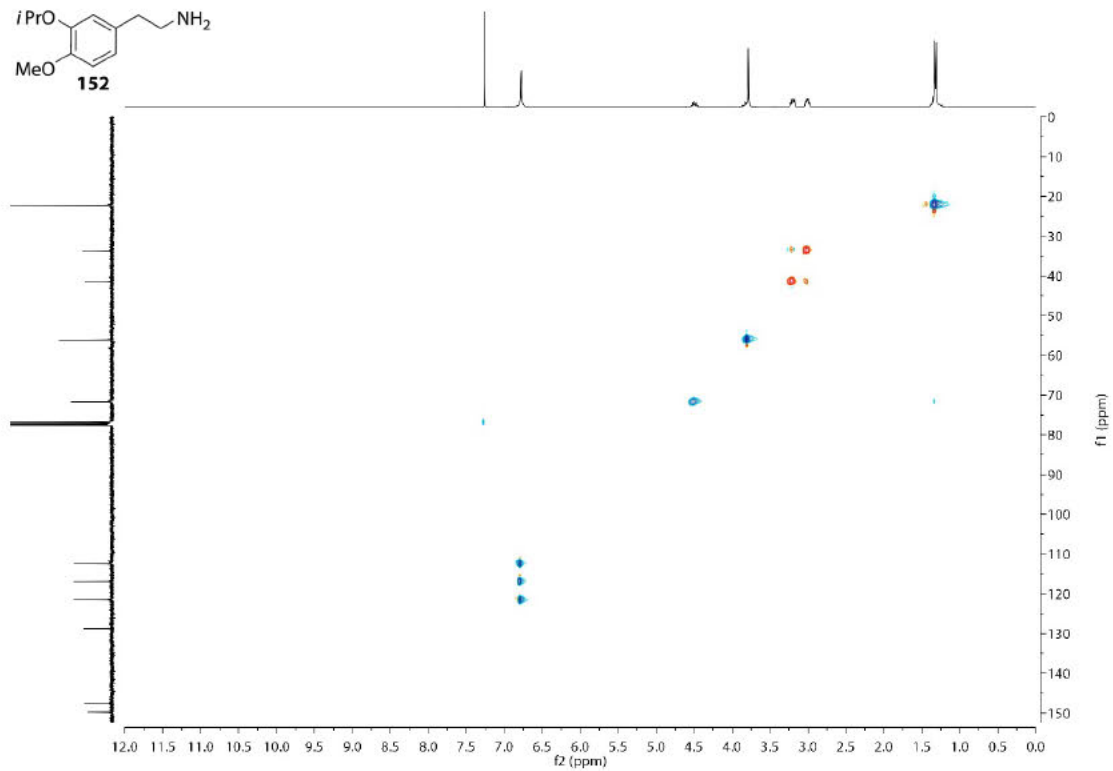




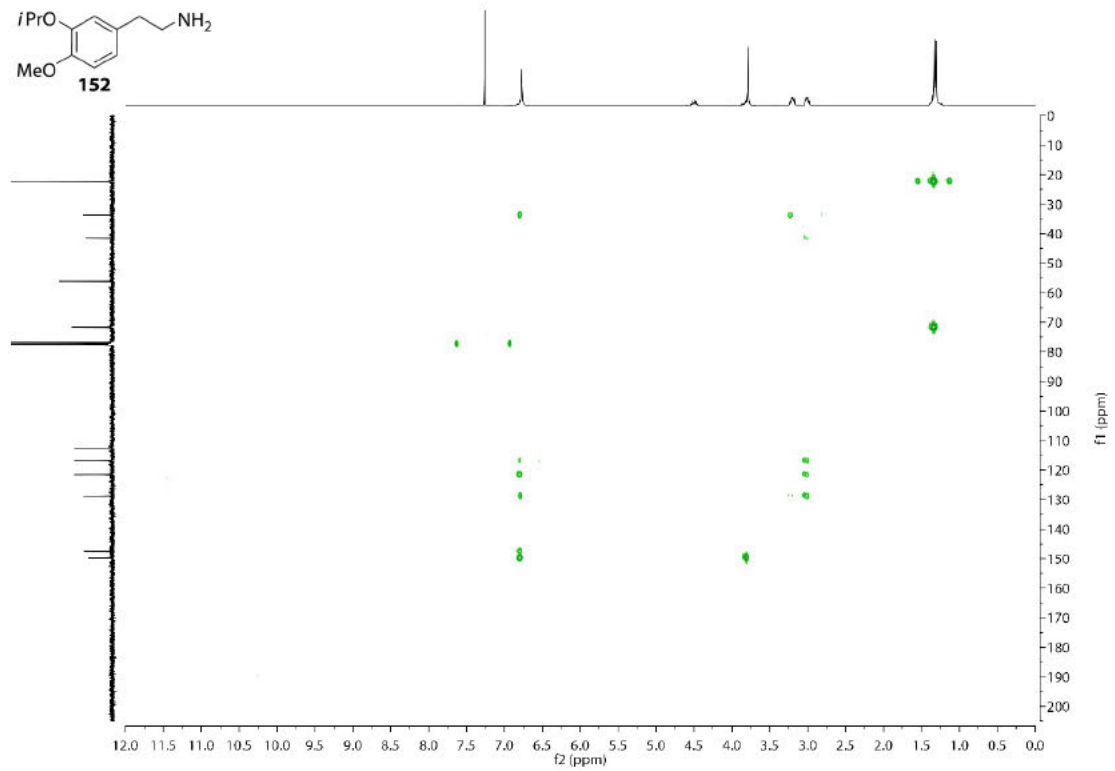
COSY-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 152.



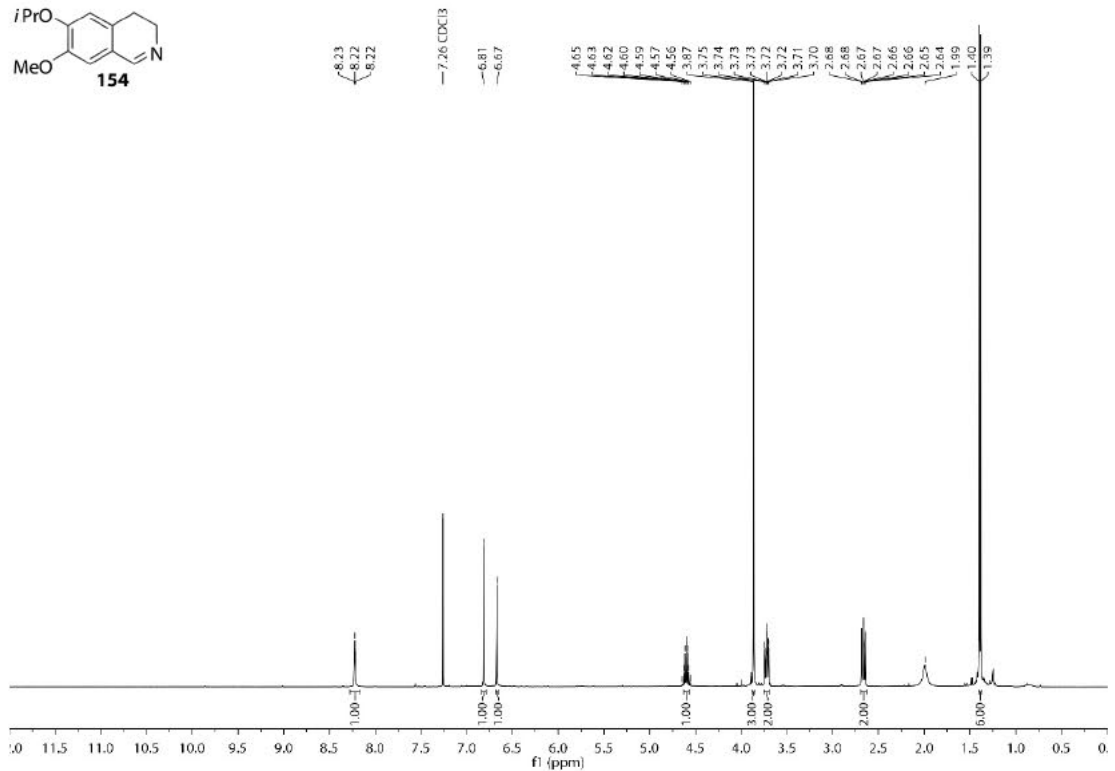
HSQC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 152.



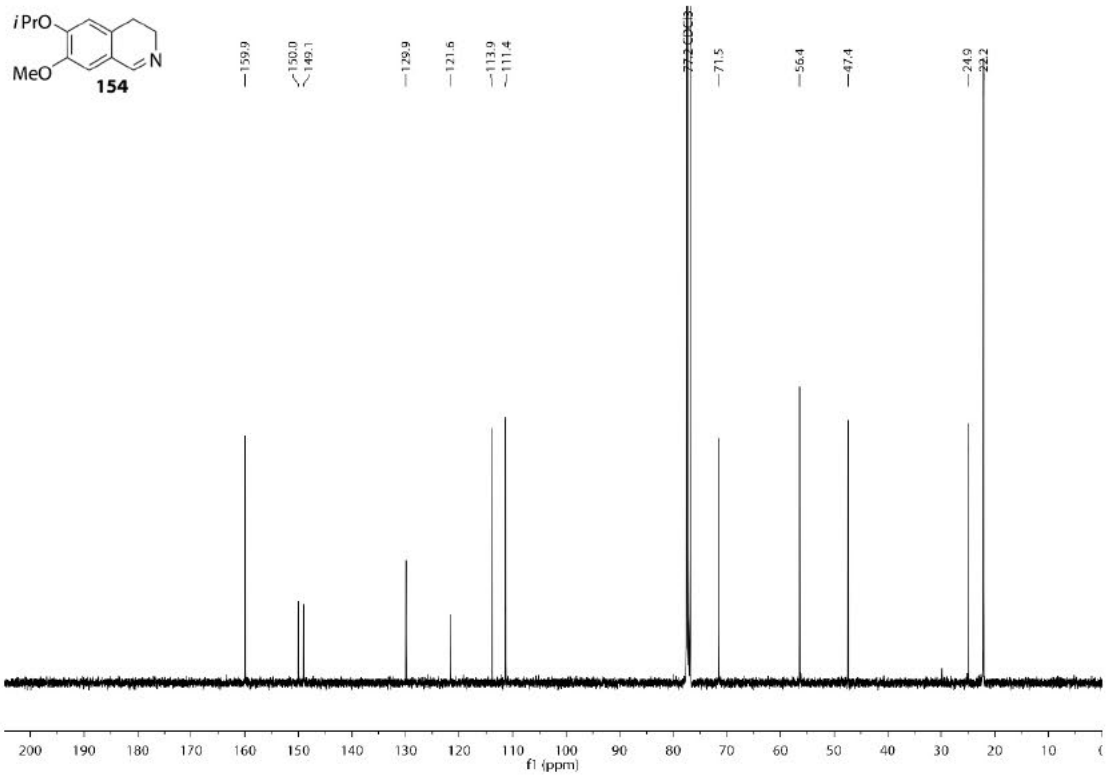
HMBC-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 152.



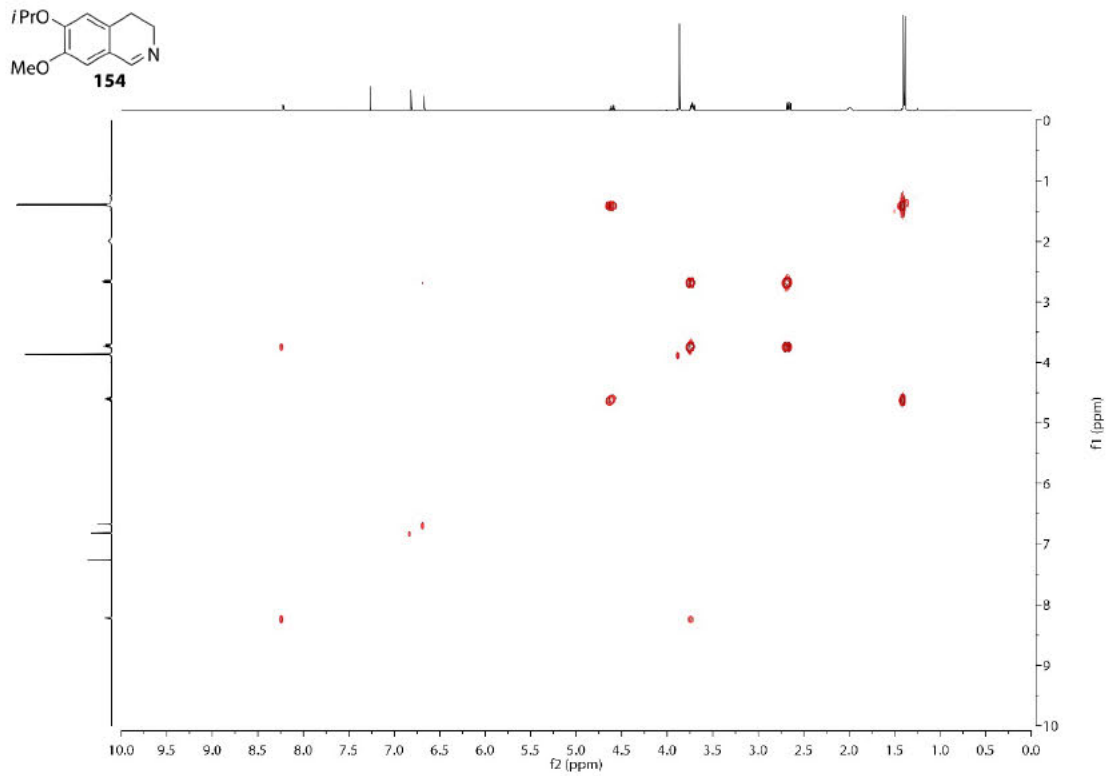
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 154.

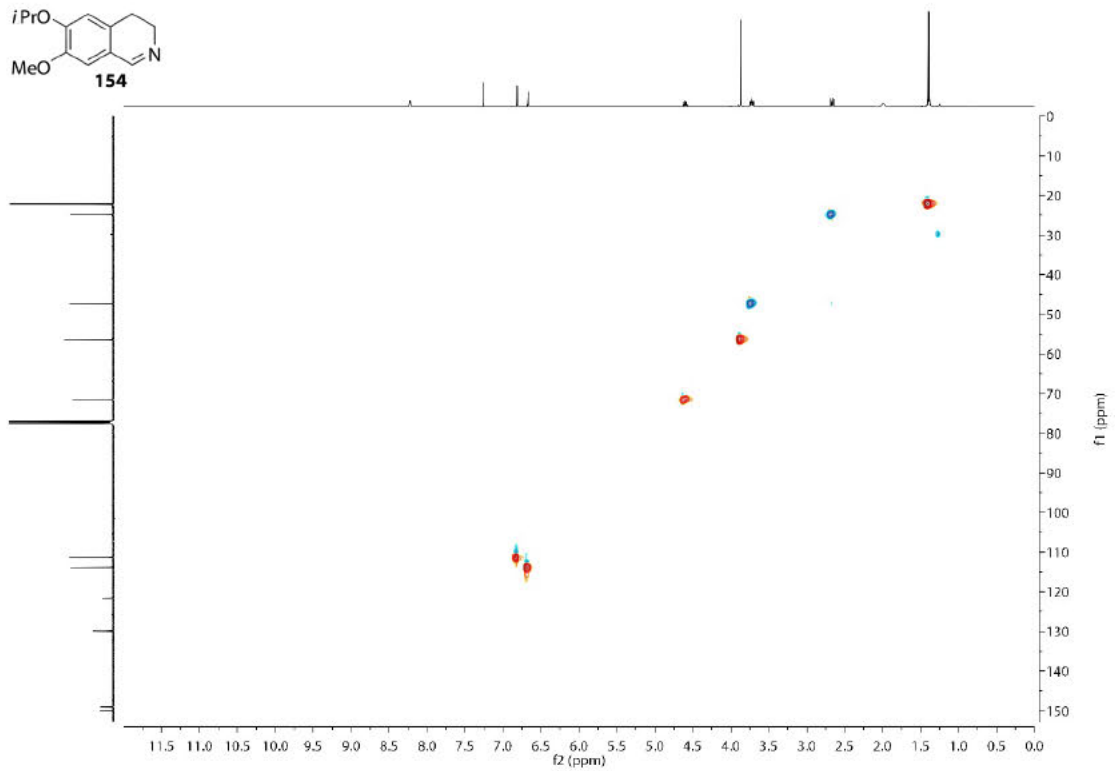
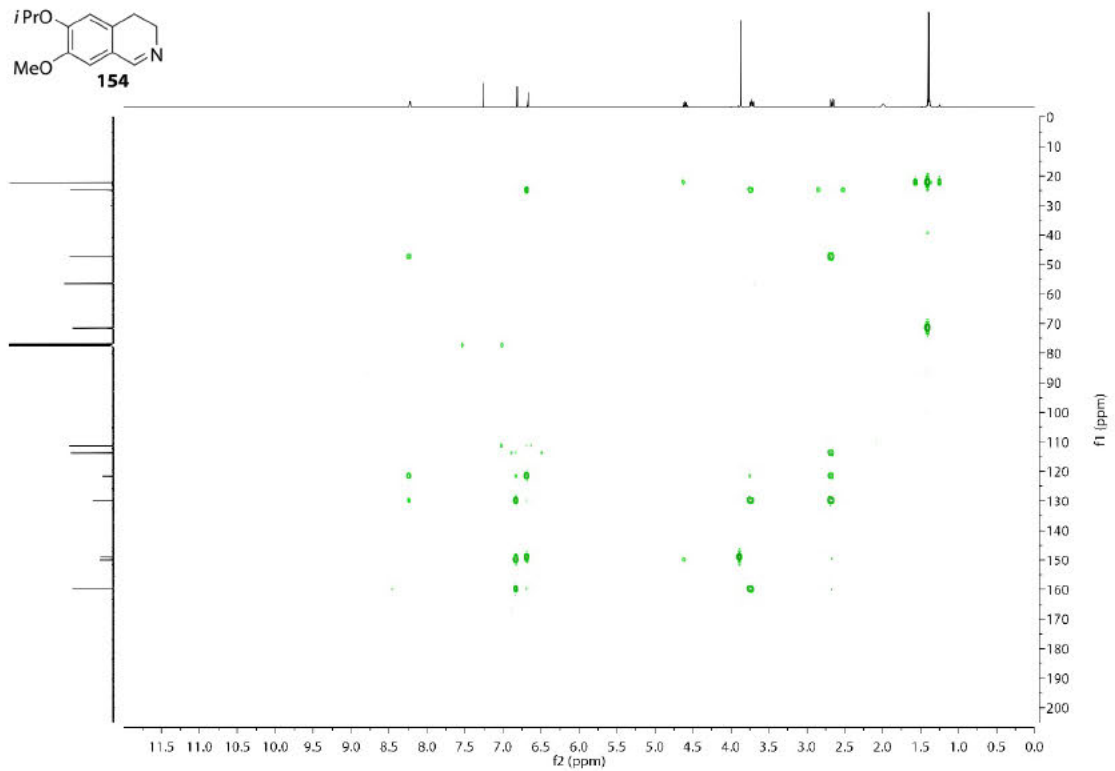


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 154.

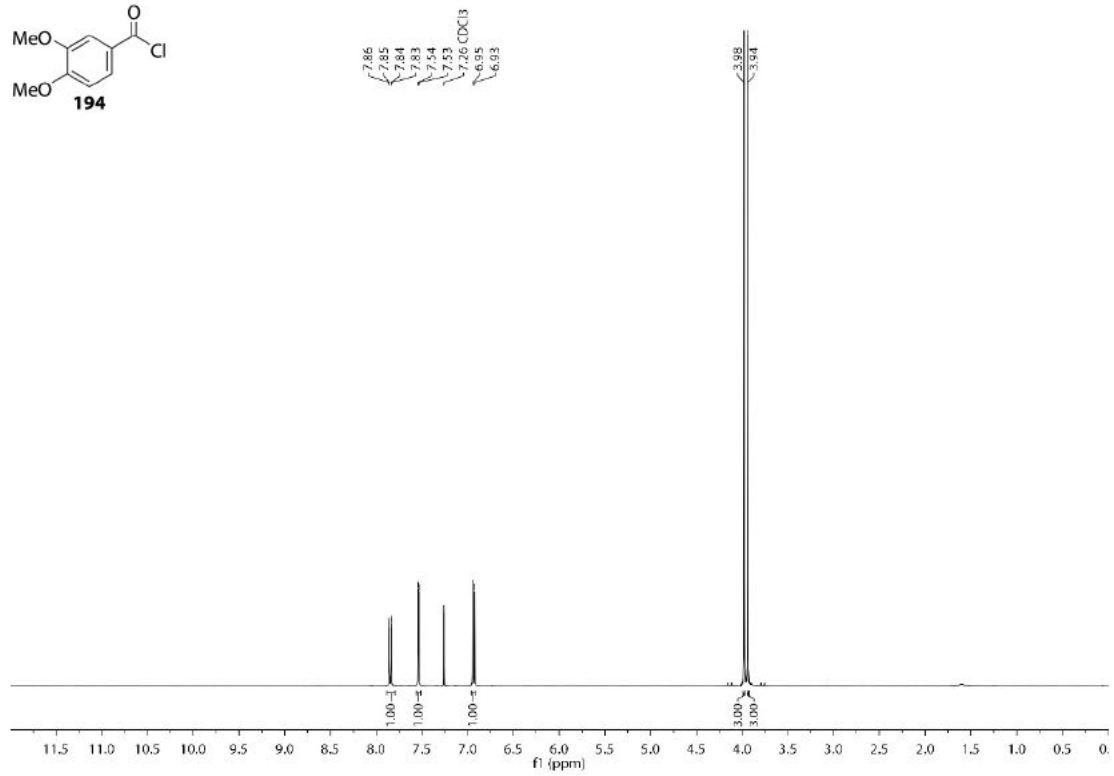


COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 154.

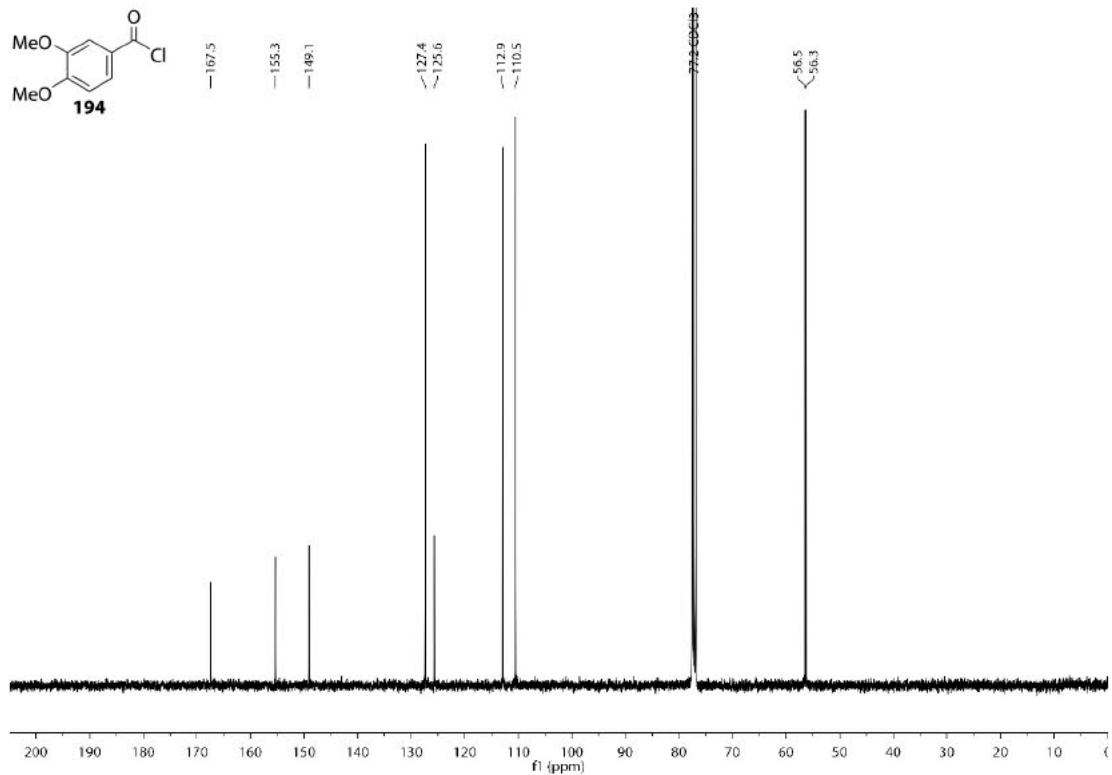


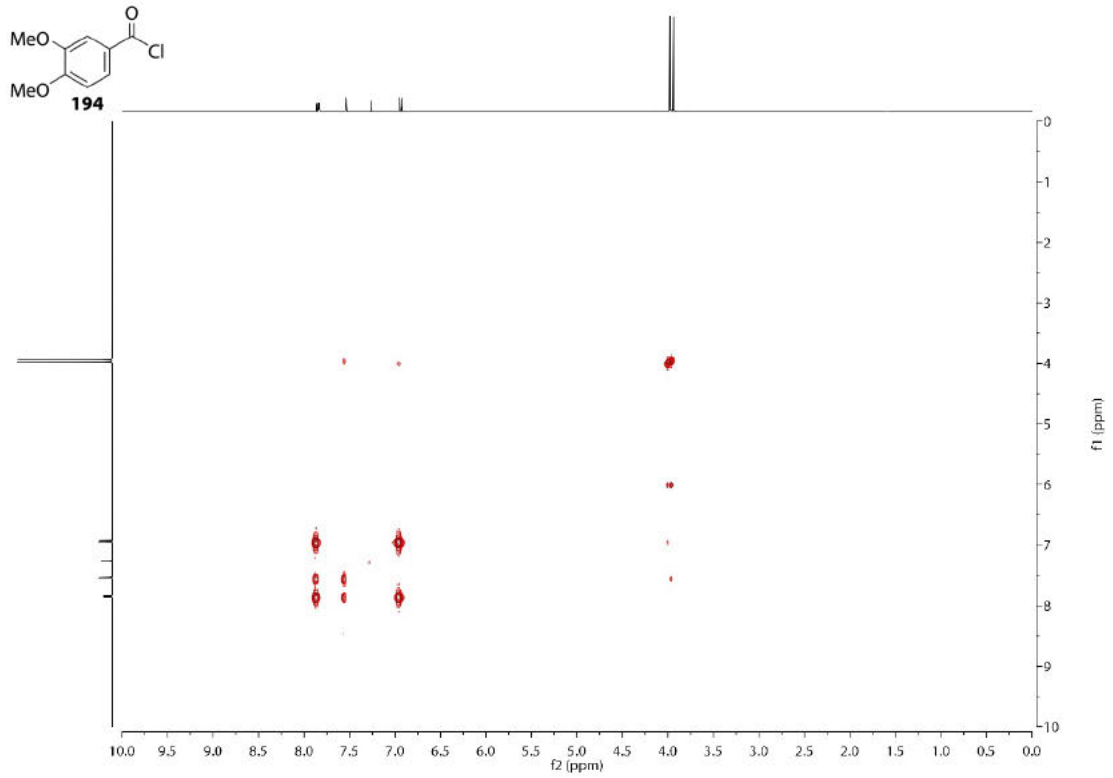
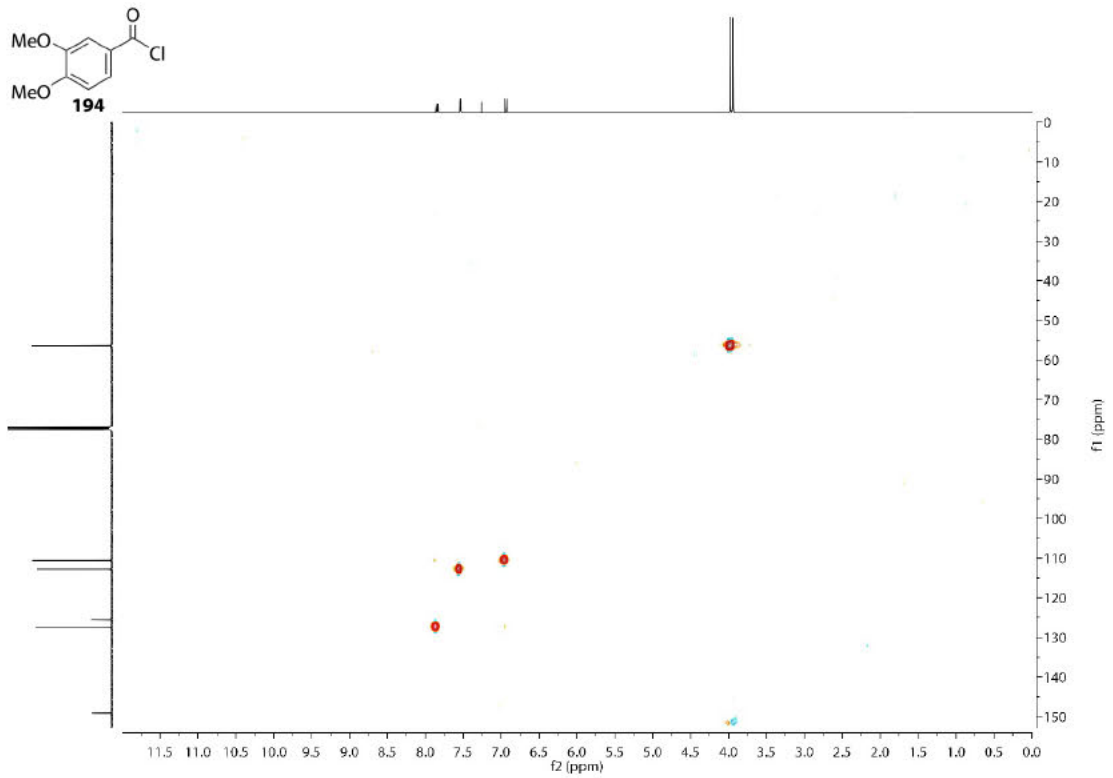
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 154.HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 154.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 194.

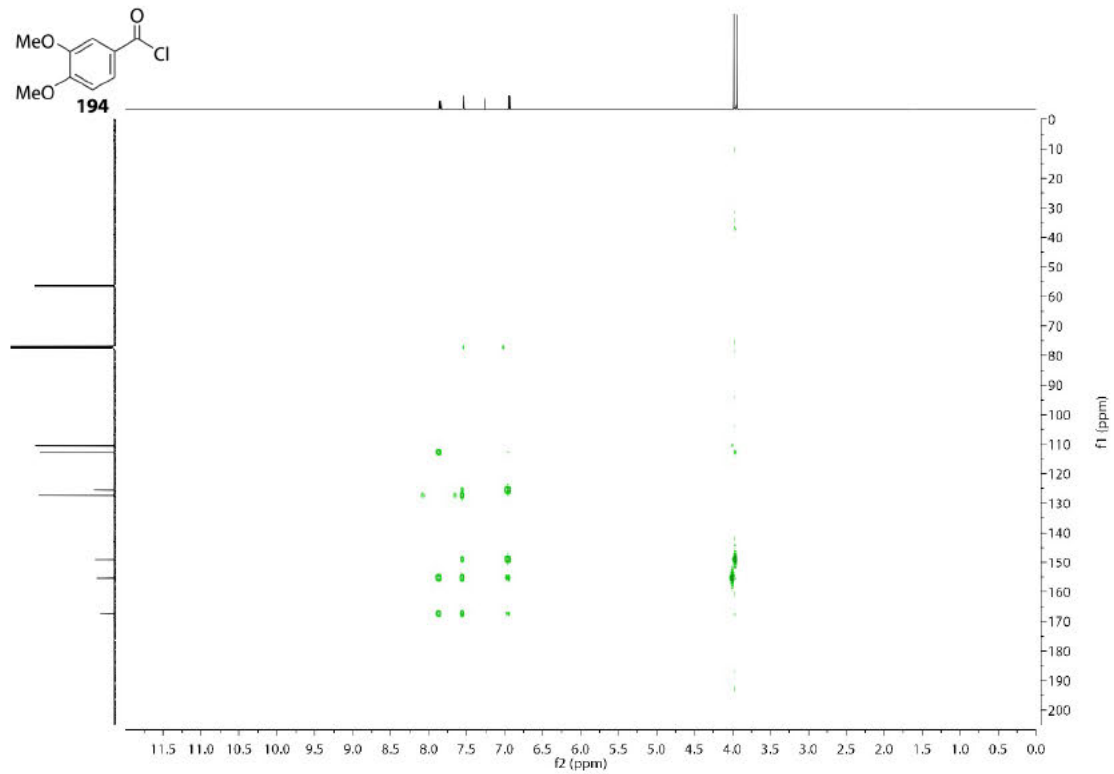


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 194.

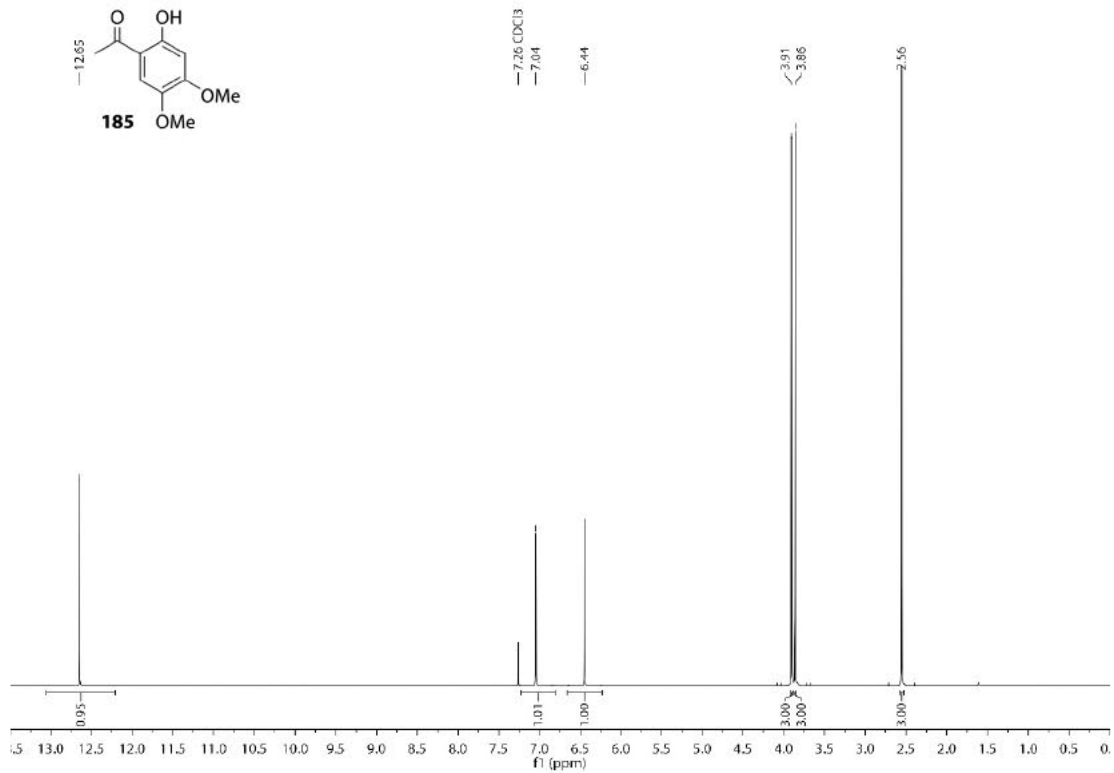


COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 194.HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 194.

HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 194.

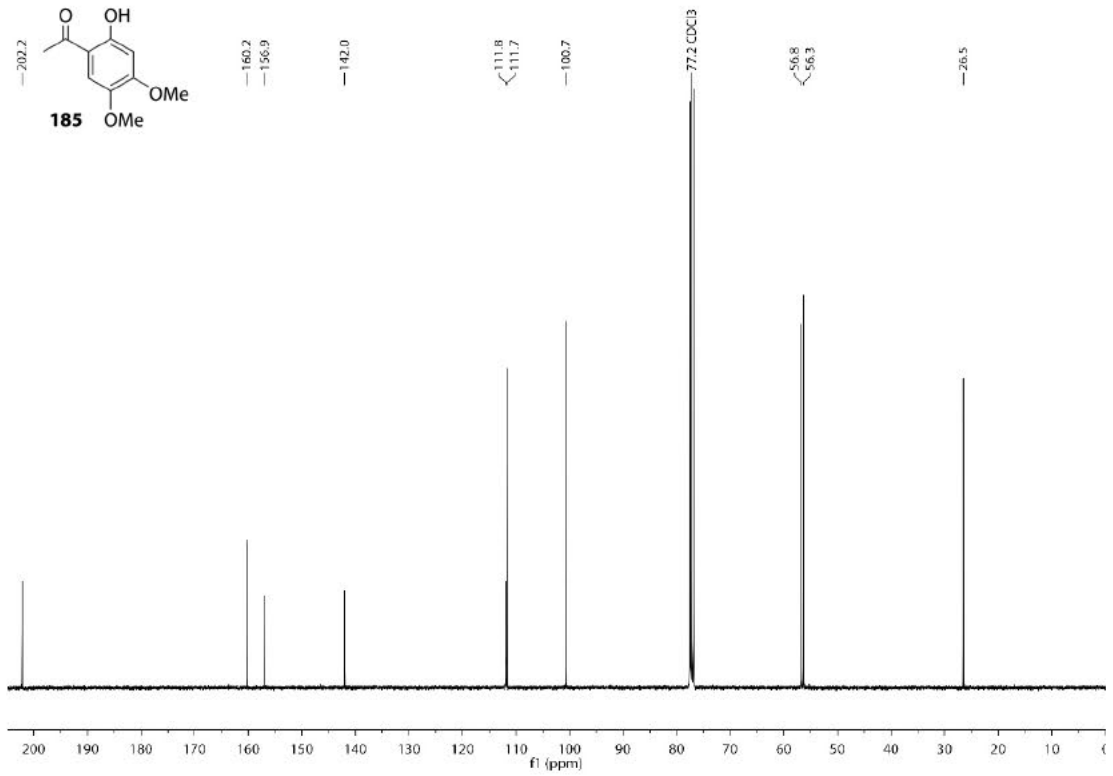


<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 185.

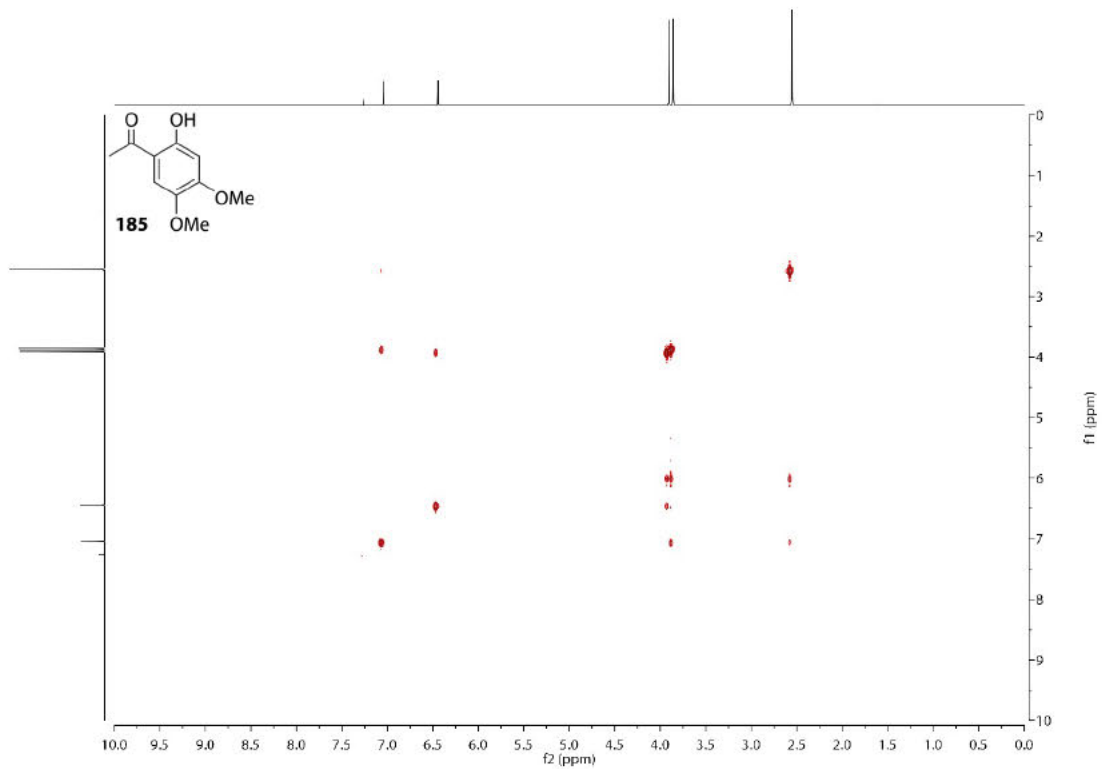




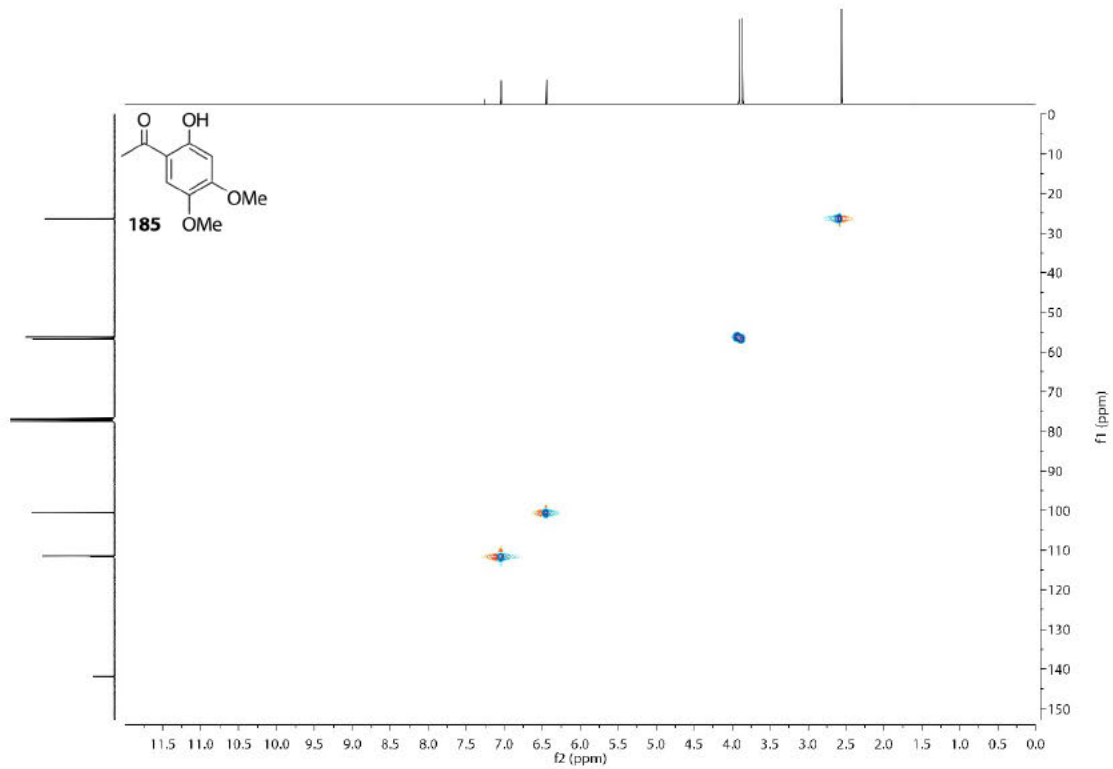
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **185**.



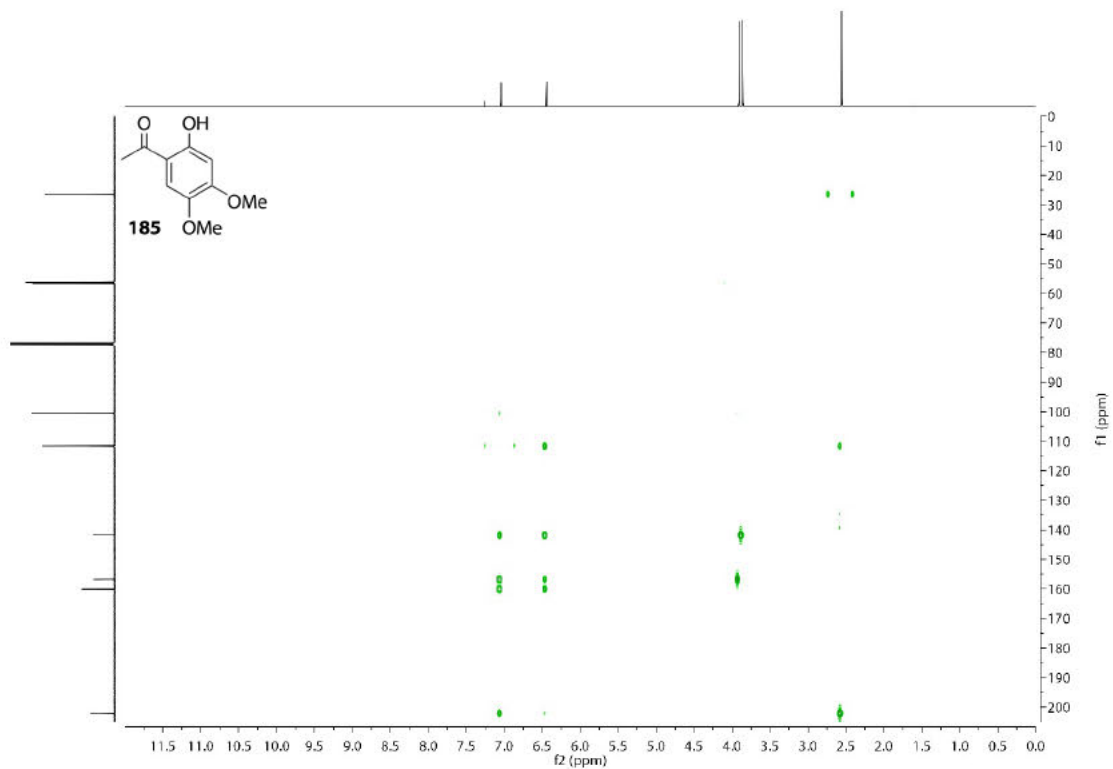
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **185**.



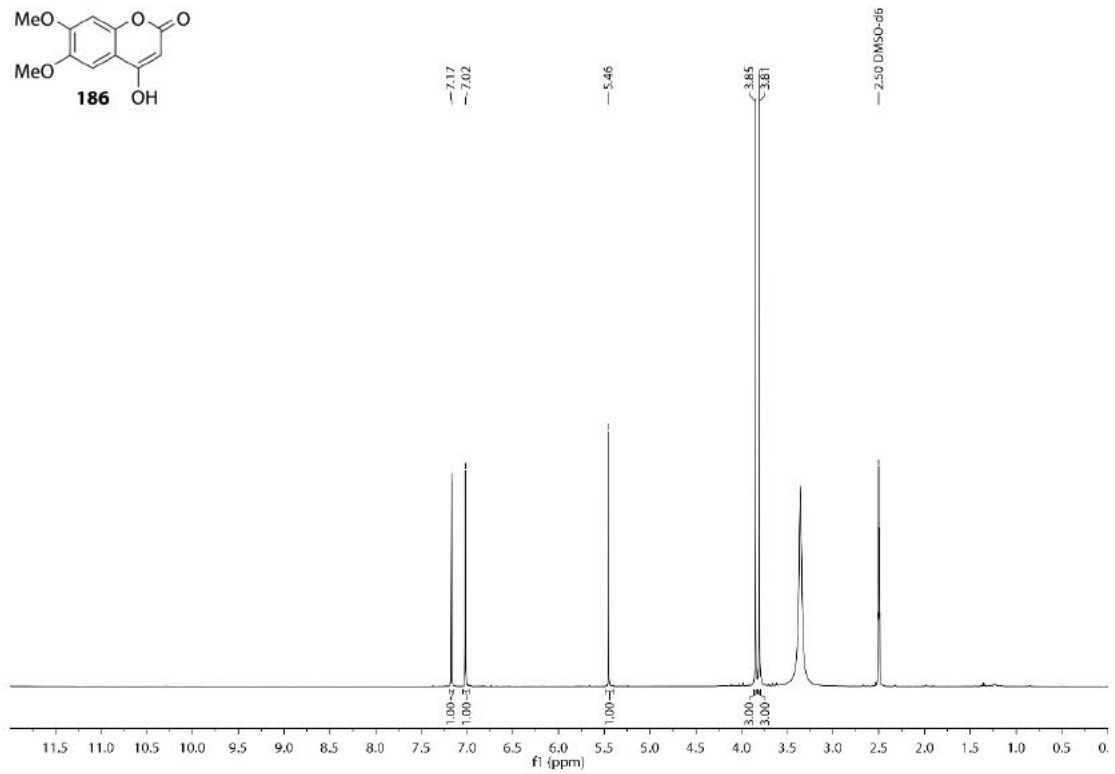
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 185.



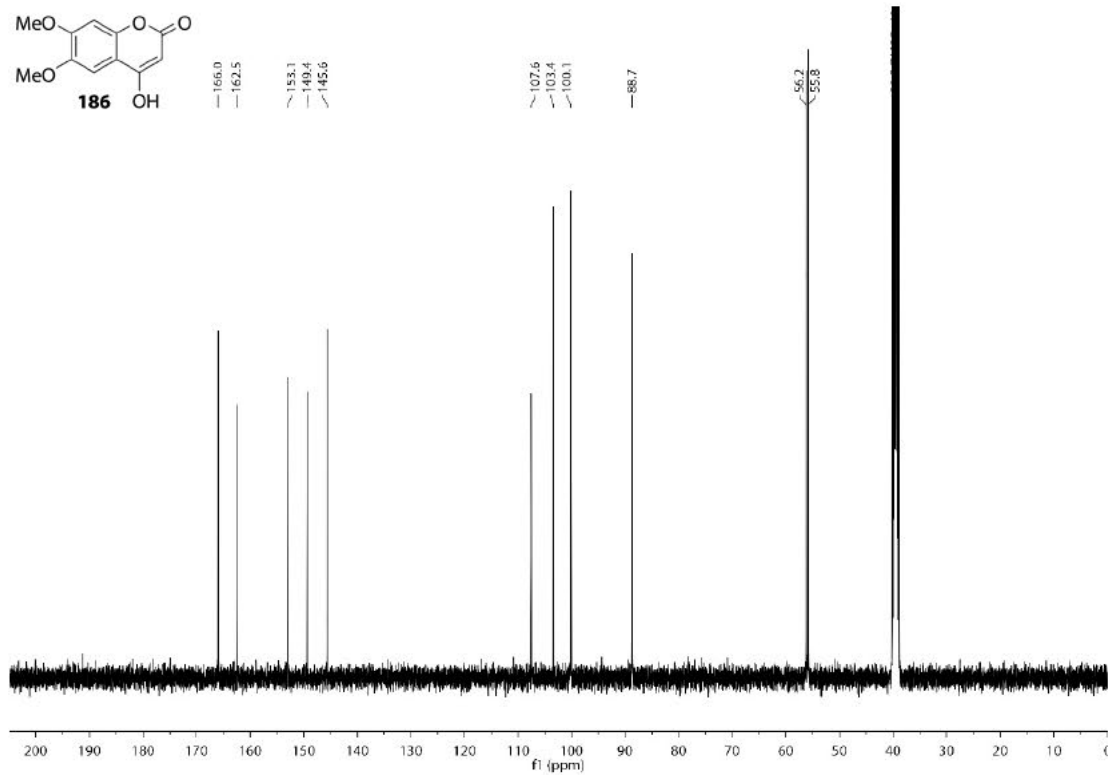
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 185.



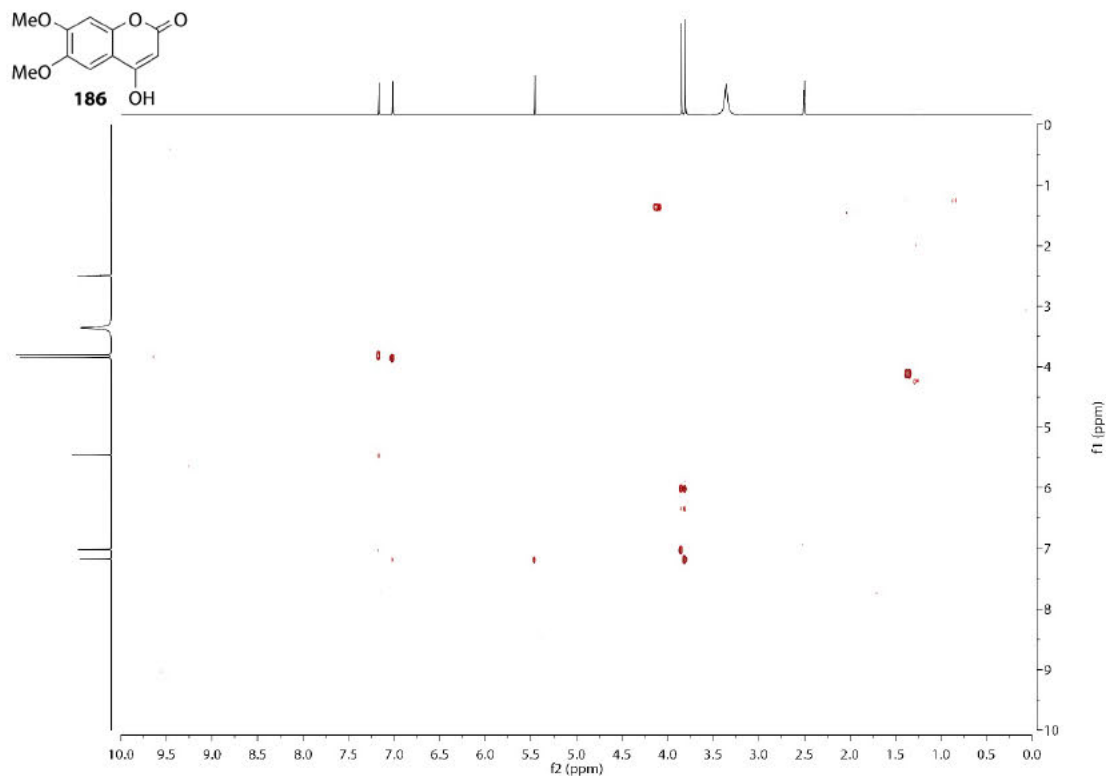
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 186.



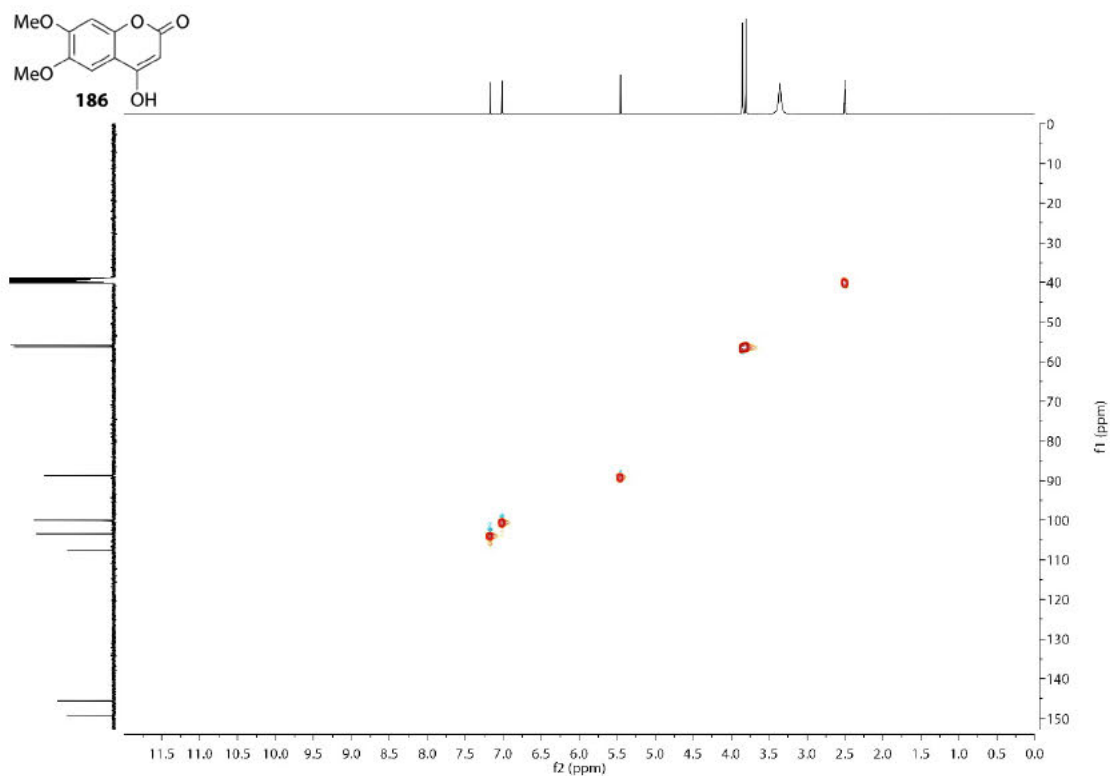
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 186.



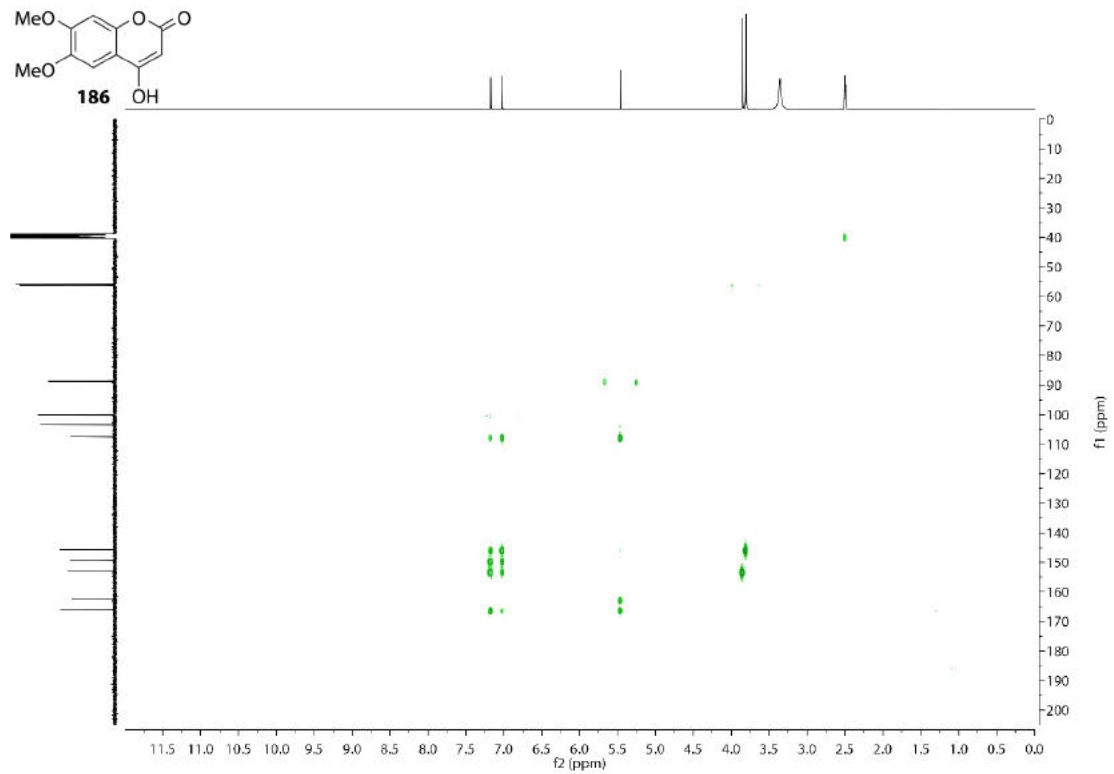
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 186.



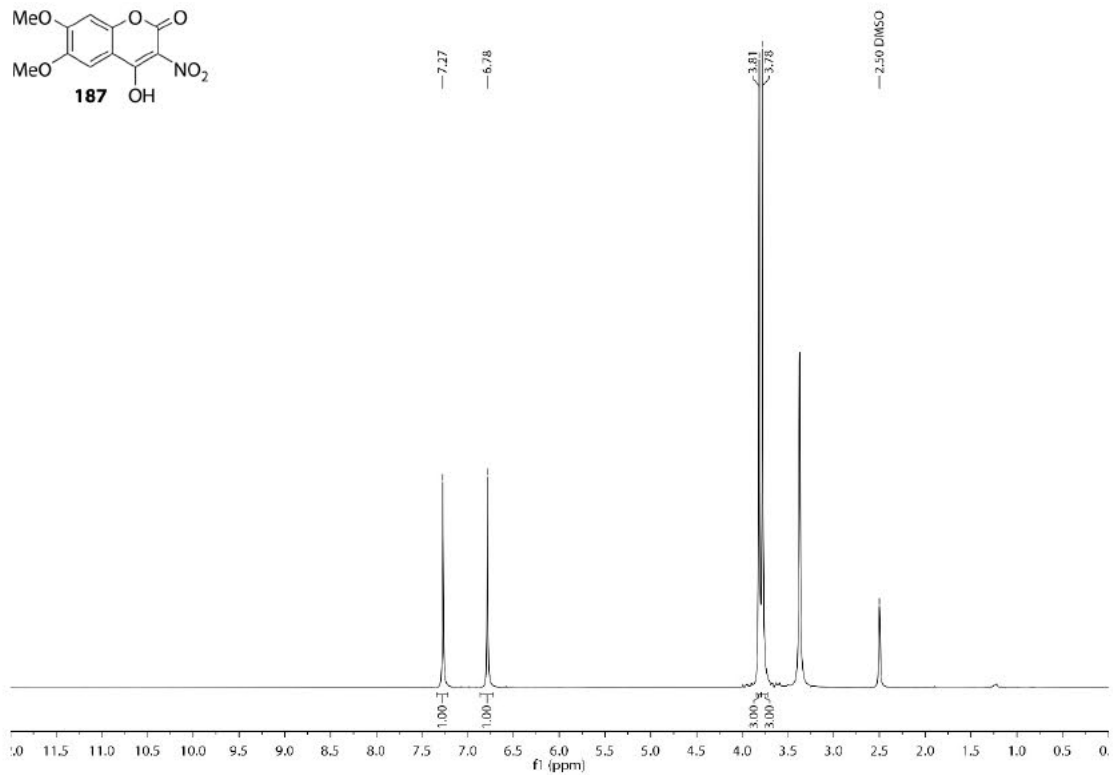
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 186.



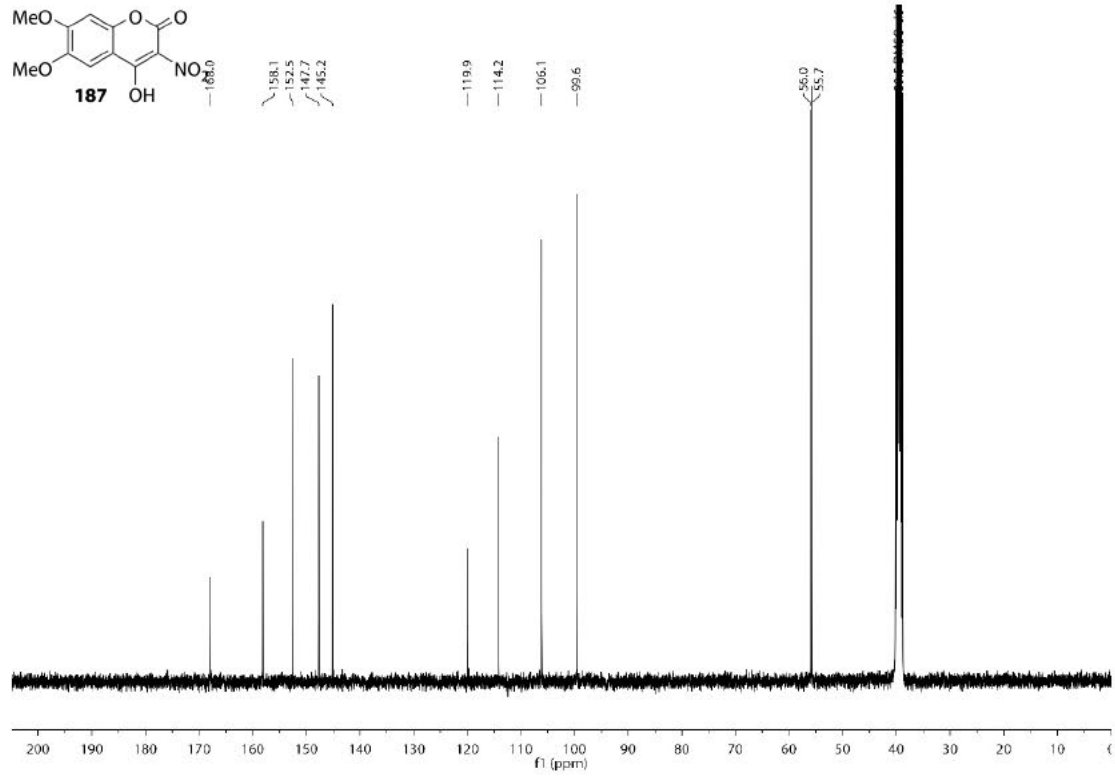
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 186.



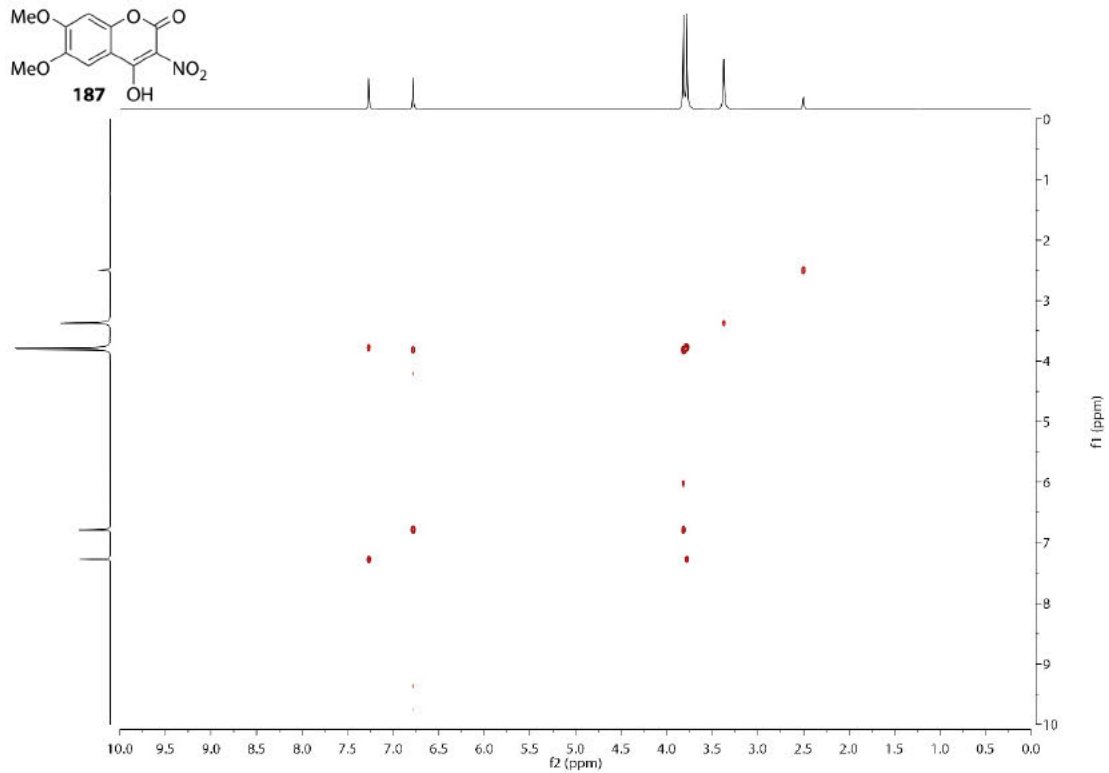
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 187.

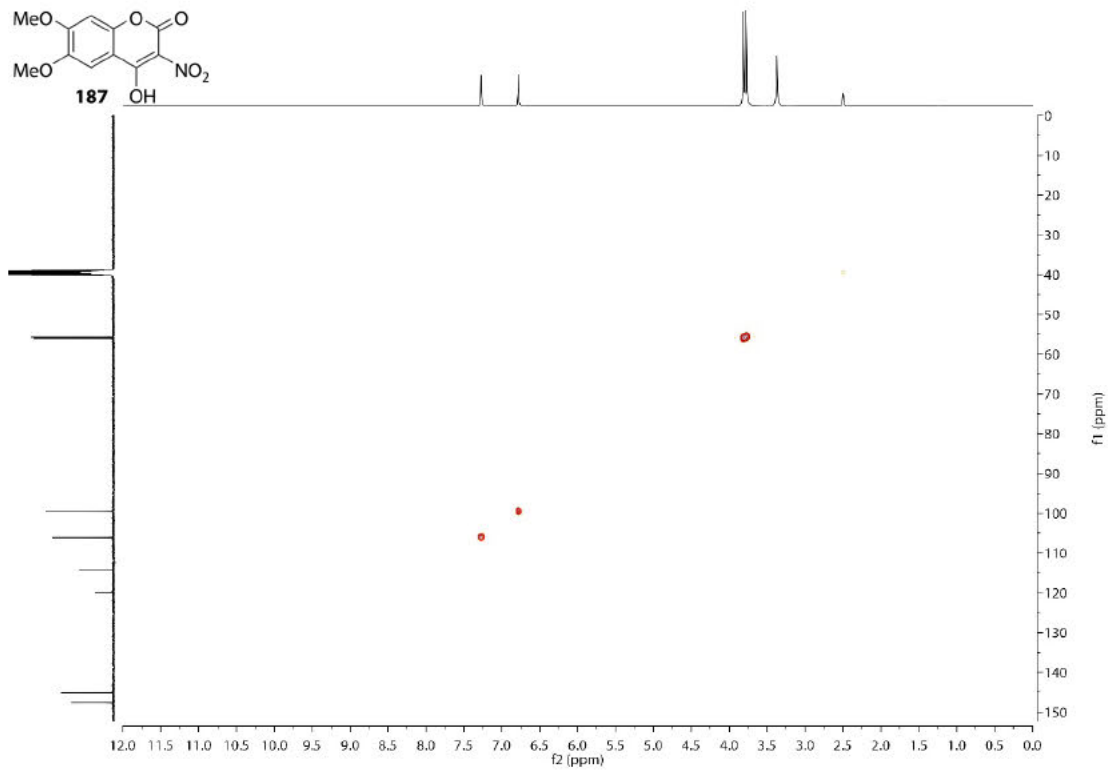
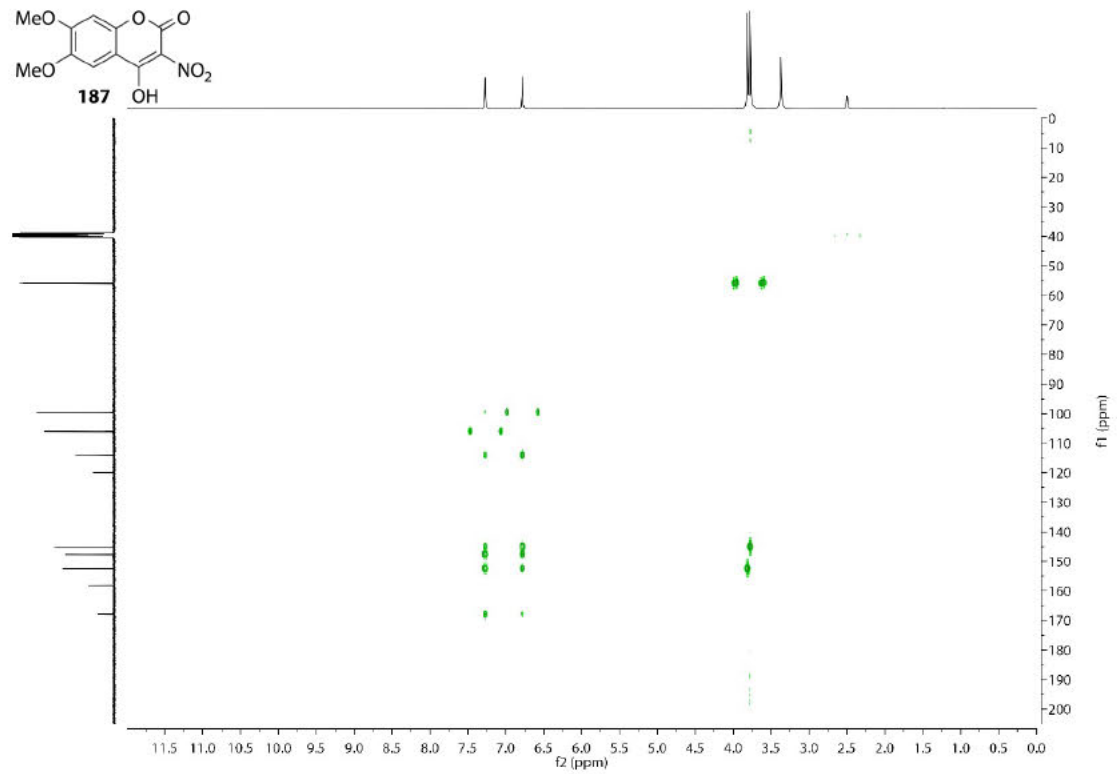


$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) von Verbindung 187.



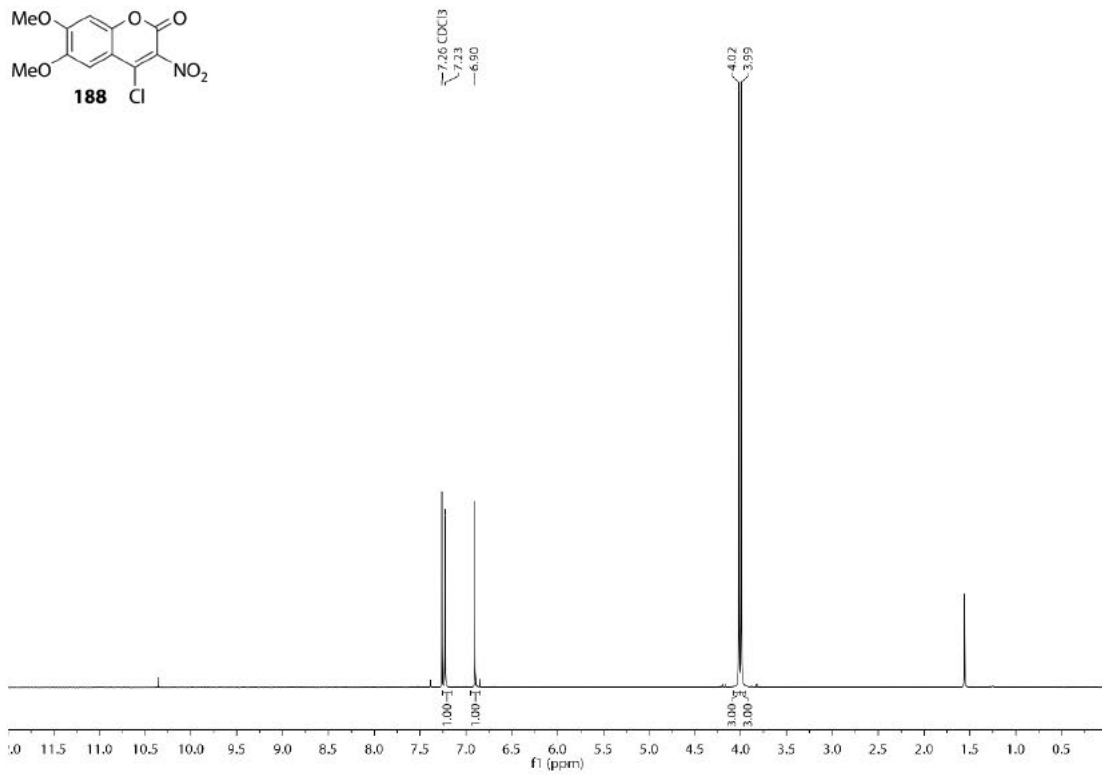
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) von Verbindung 187.



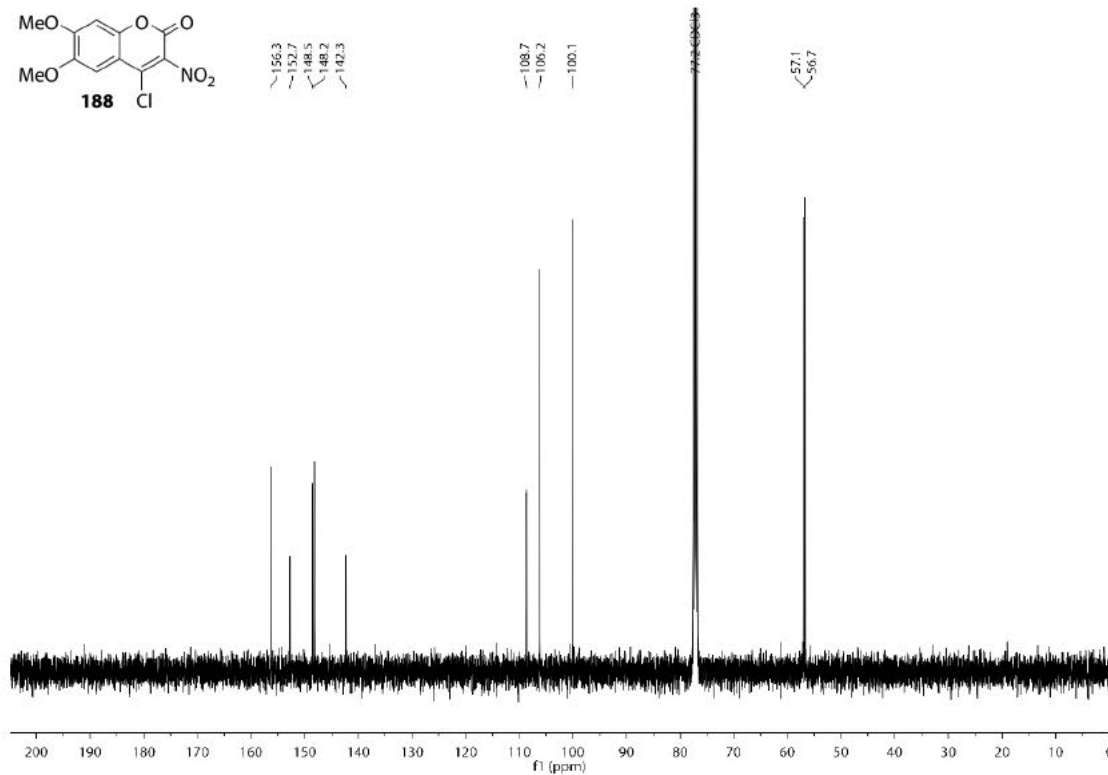
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 187.HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 187.



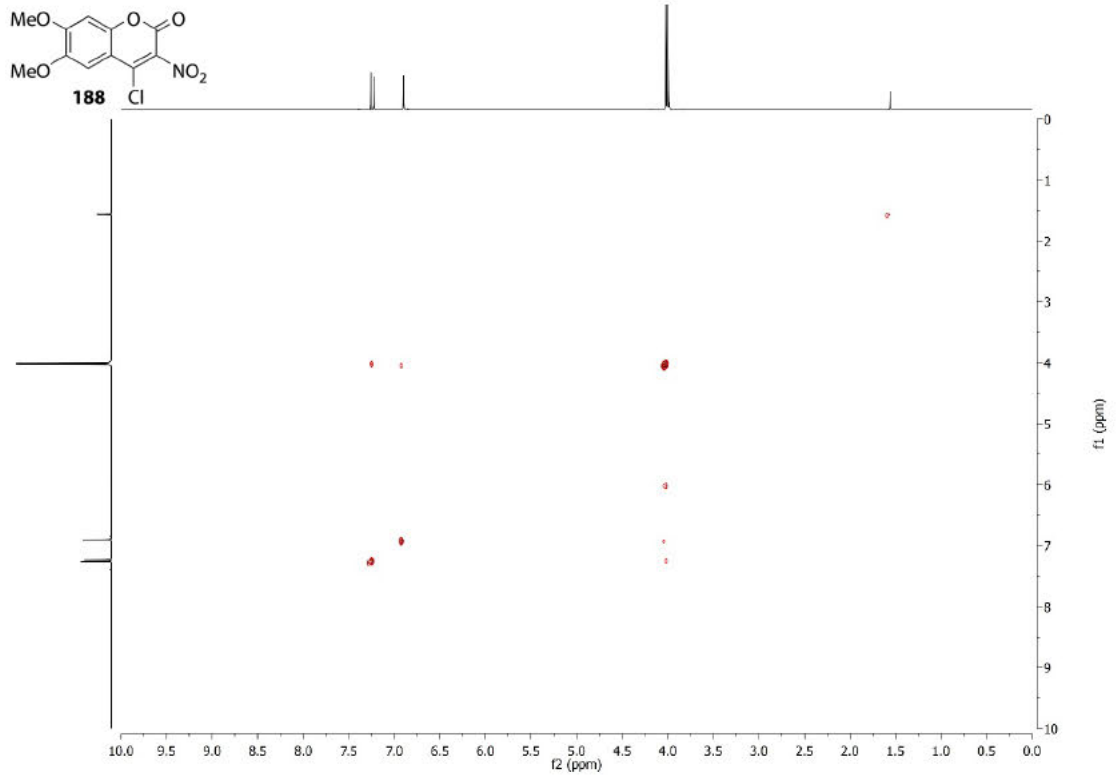
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 188.



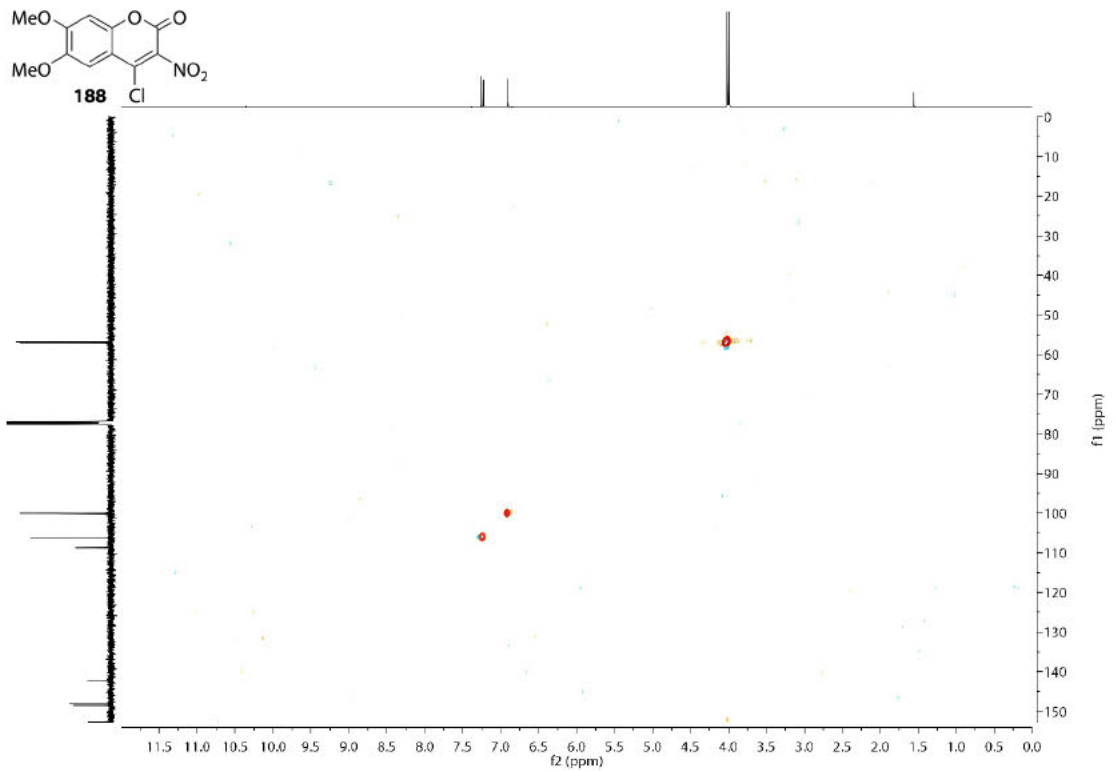
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 188.



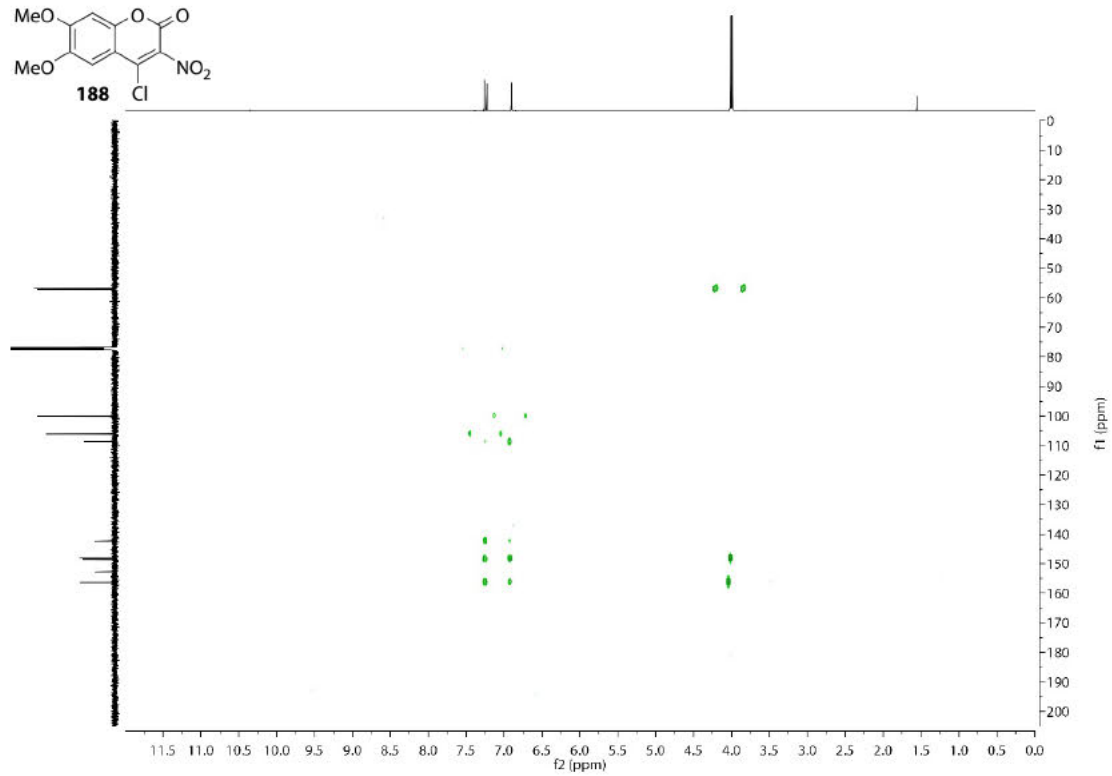
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 188.



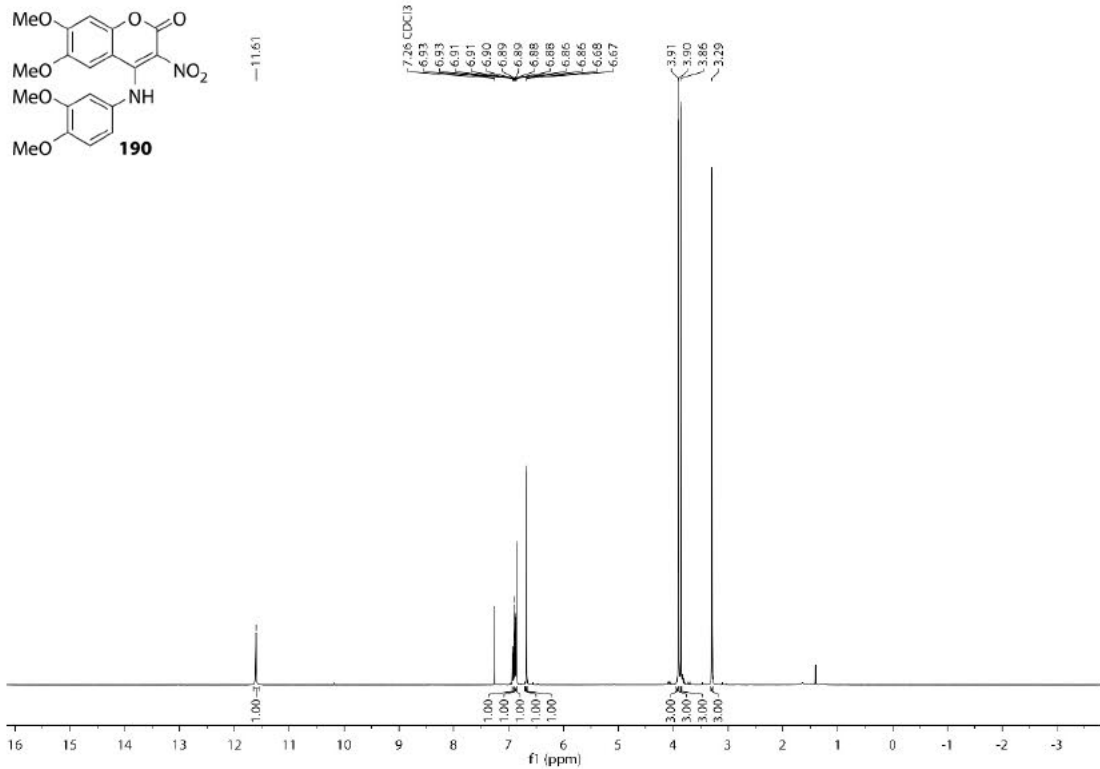
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 188.



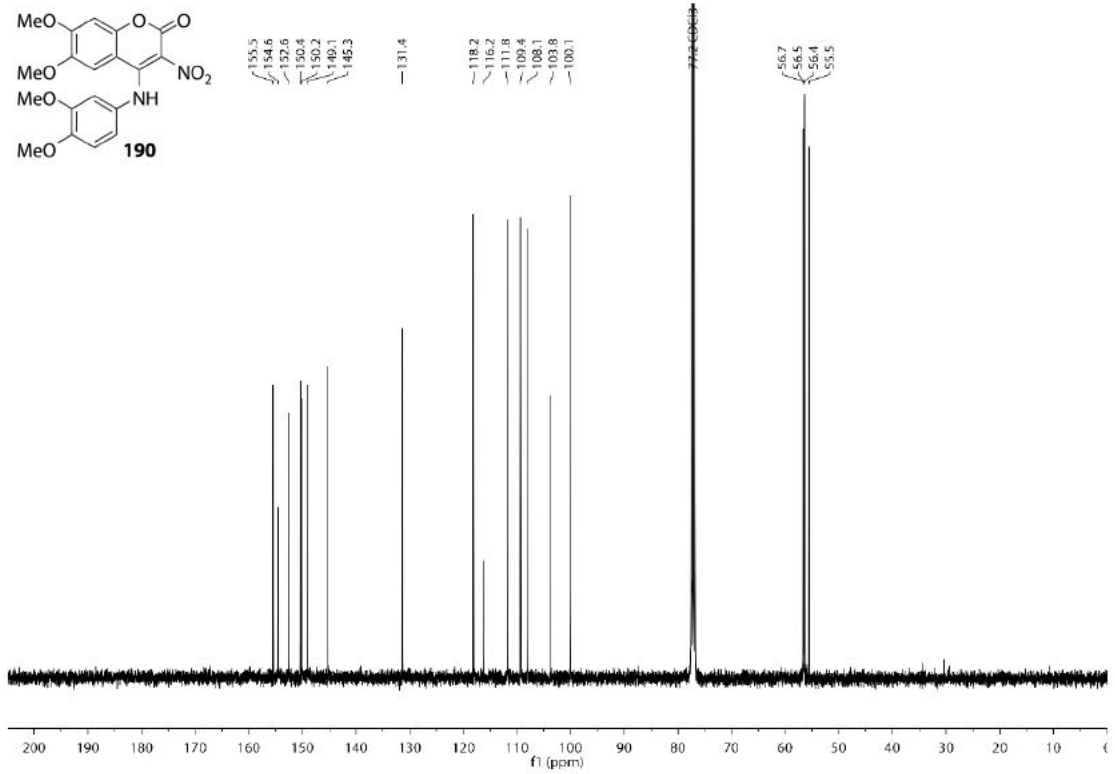
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 188.



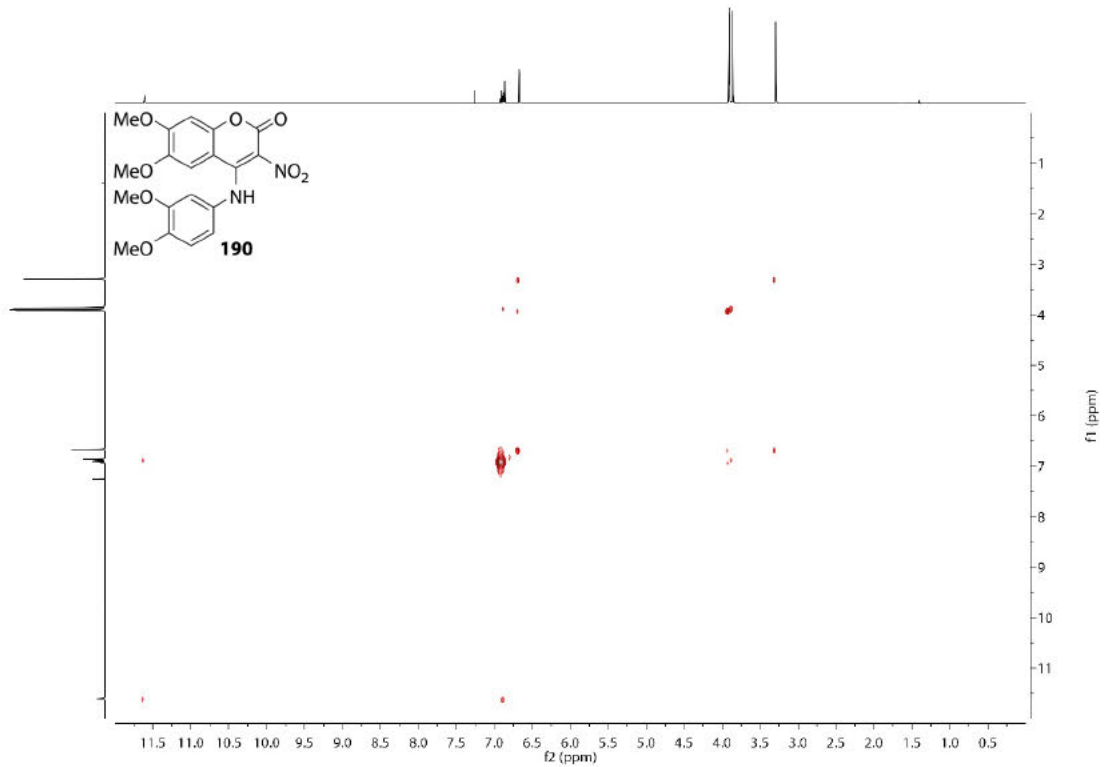
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 190.



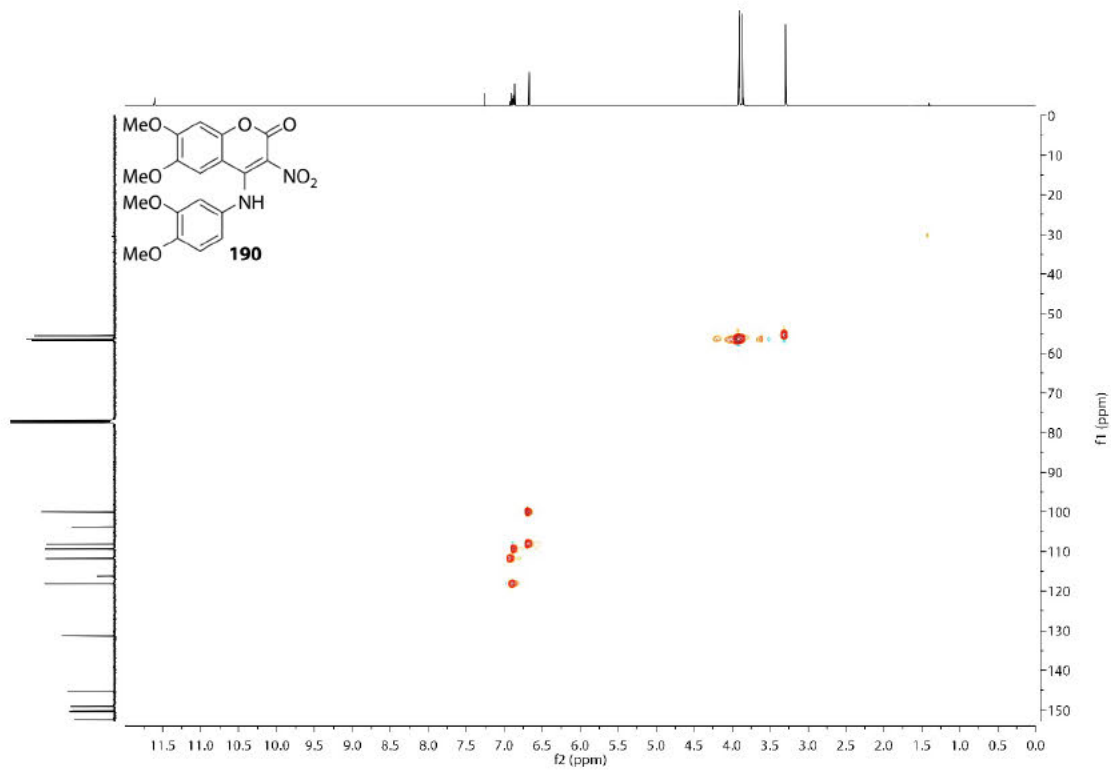
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 190.



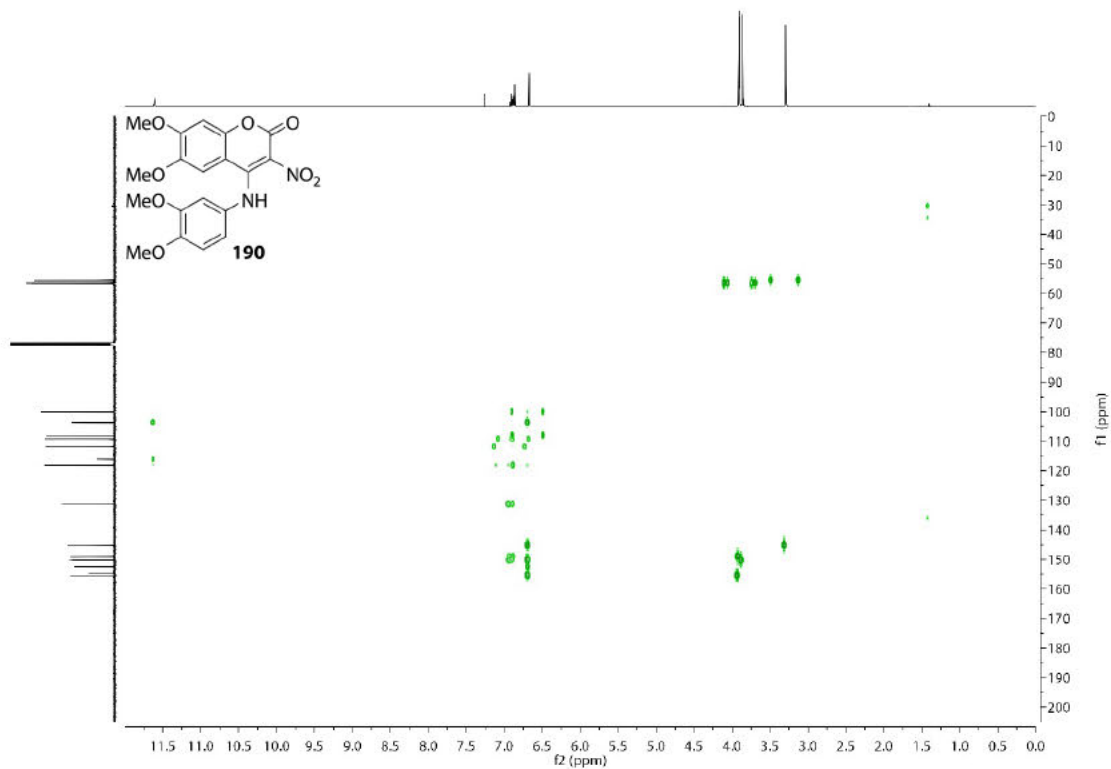
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 190.



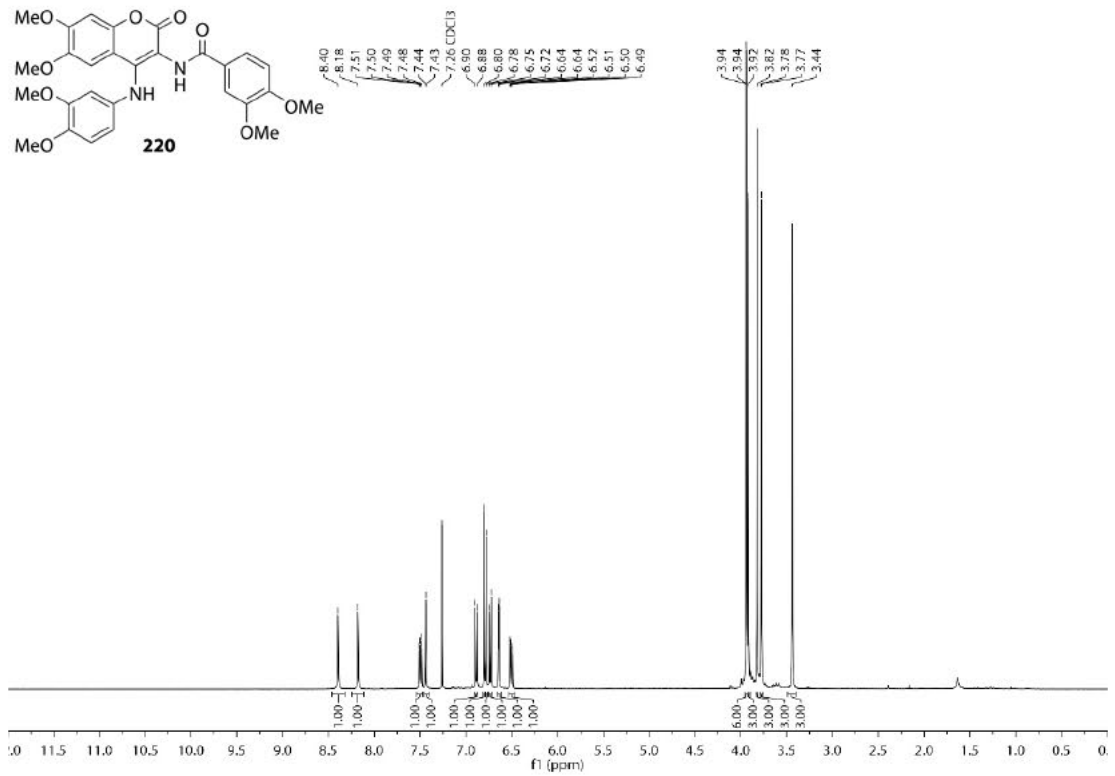
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **190**.



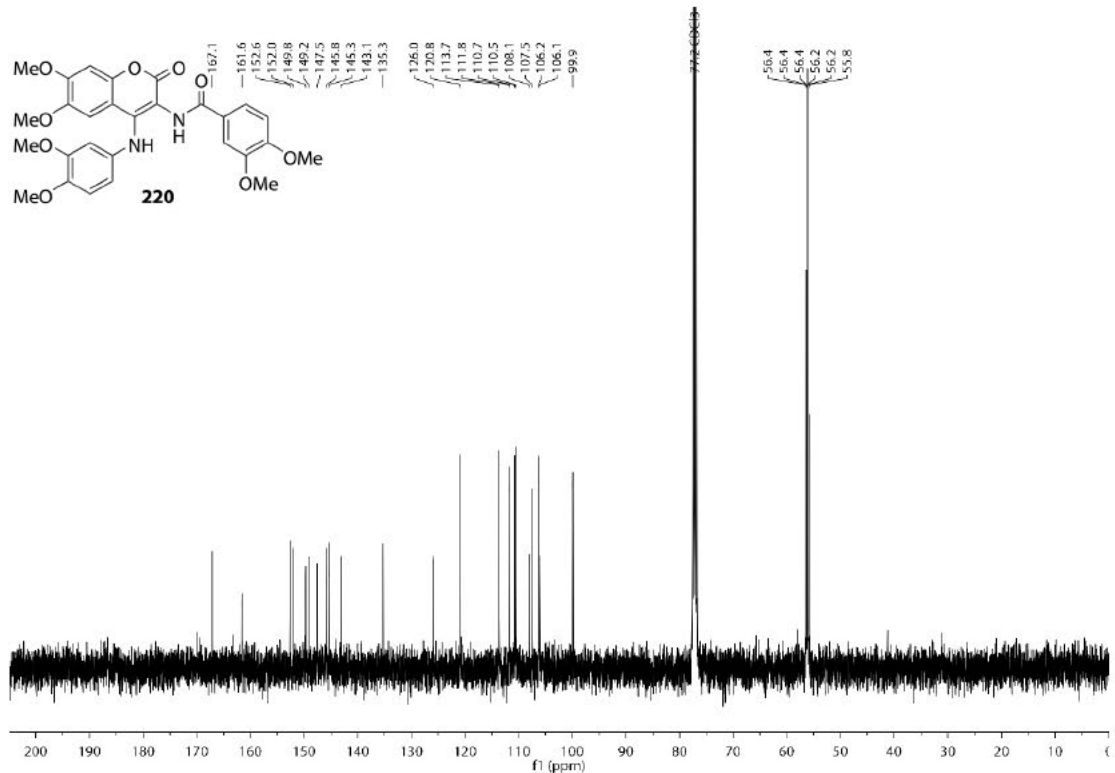
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **190**.



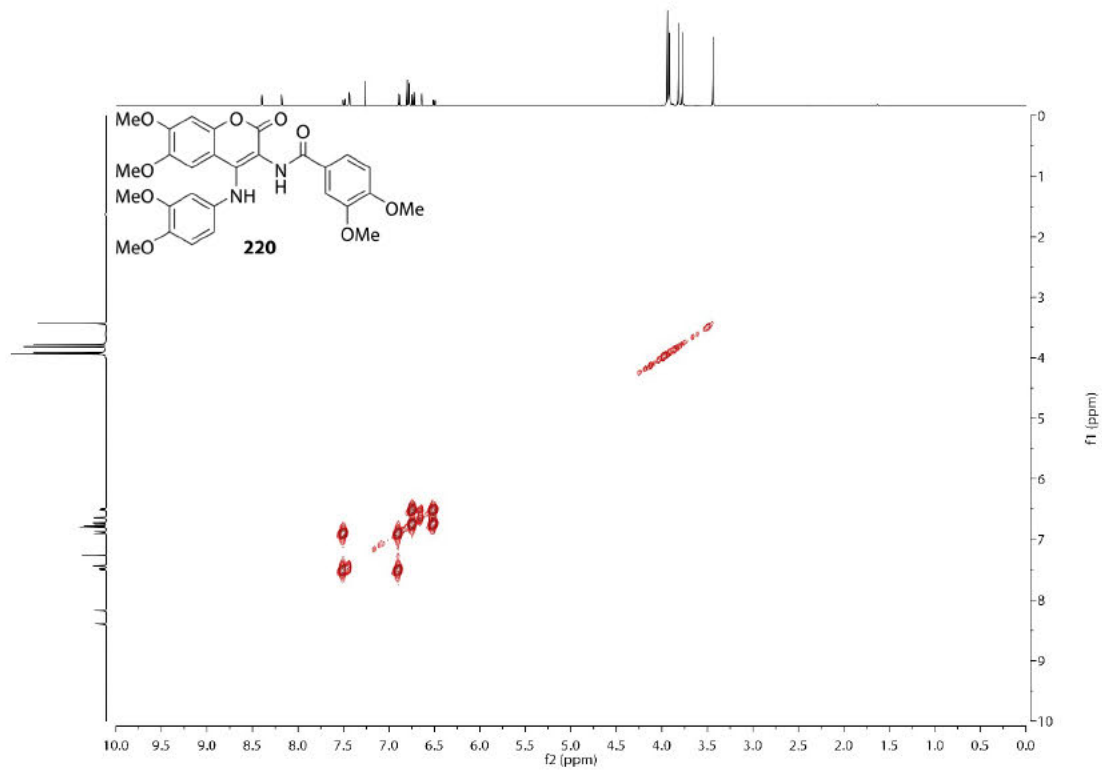
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 220.



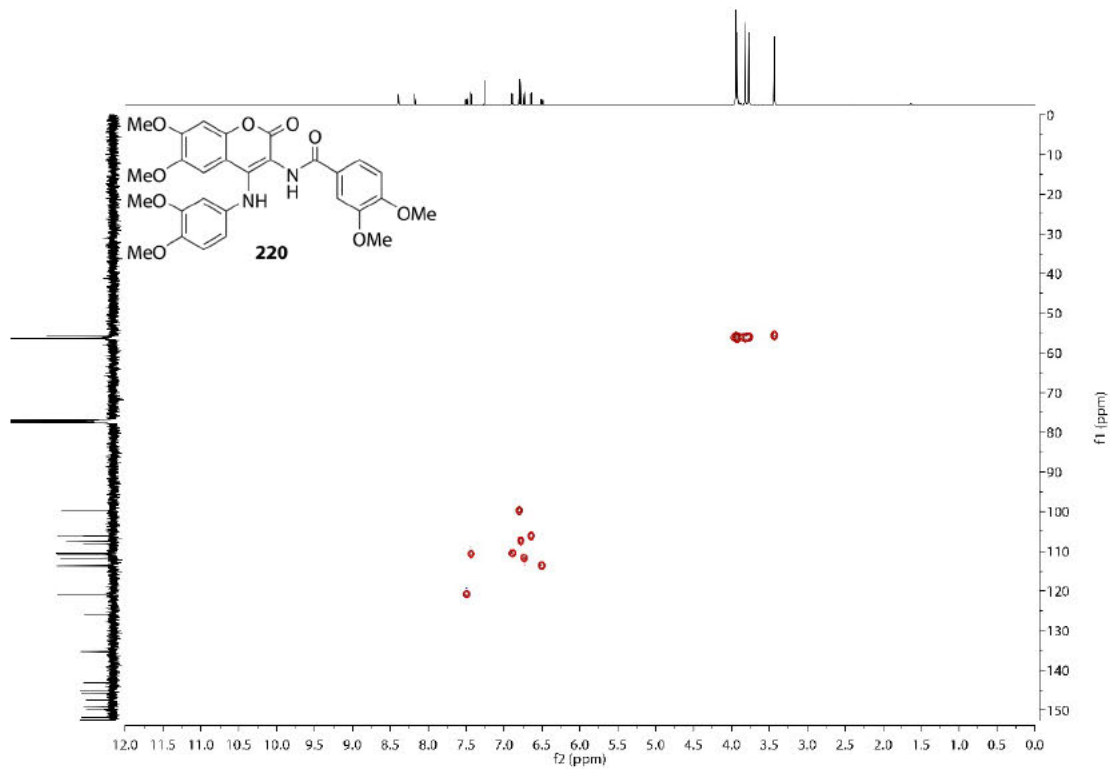
$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 220.



COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 220.

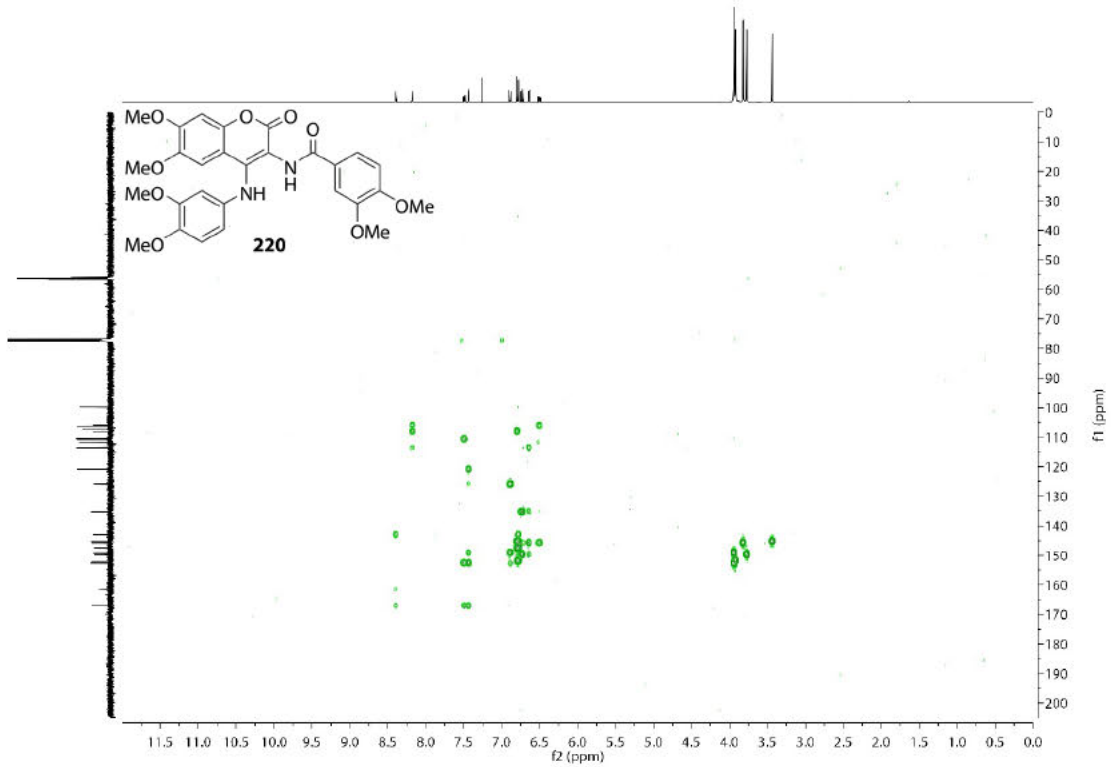


HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 220.

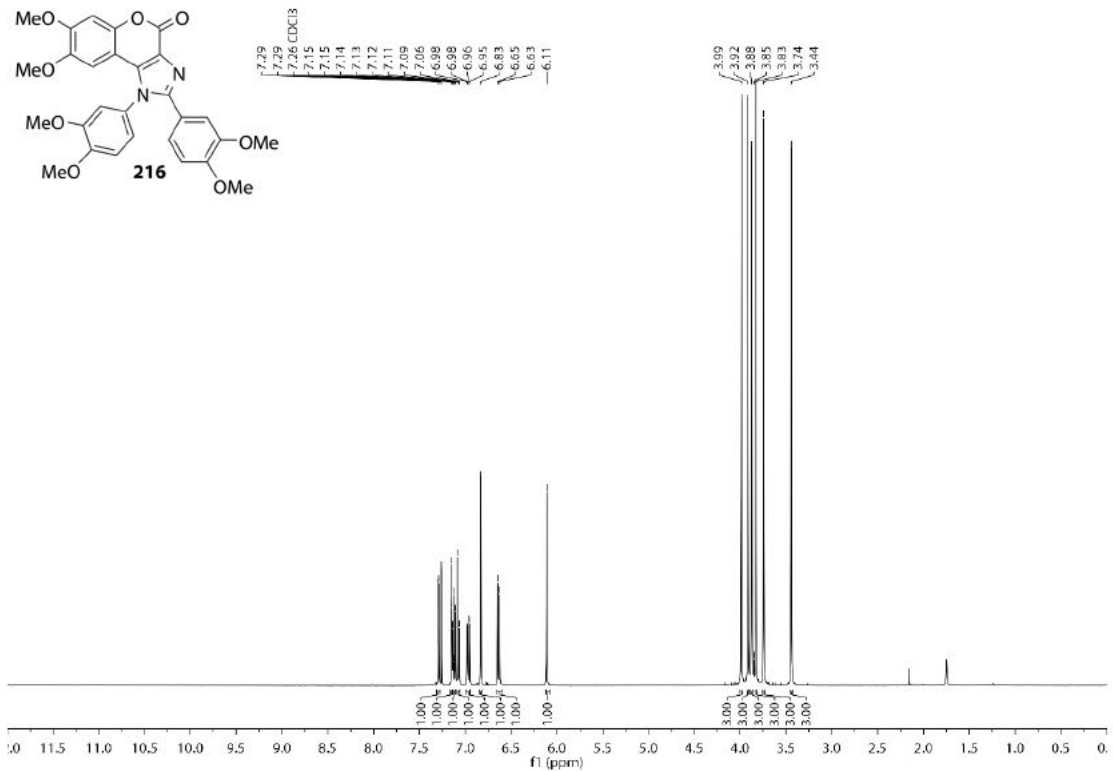




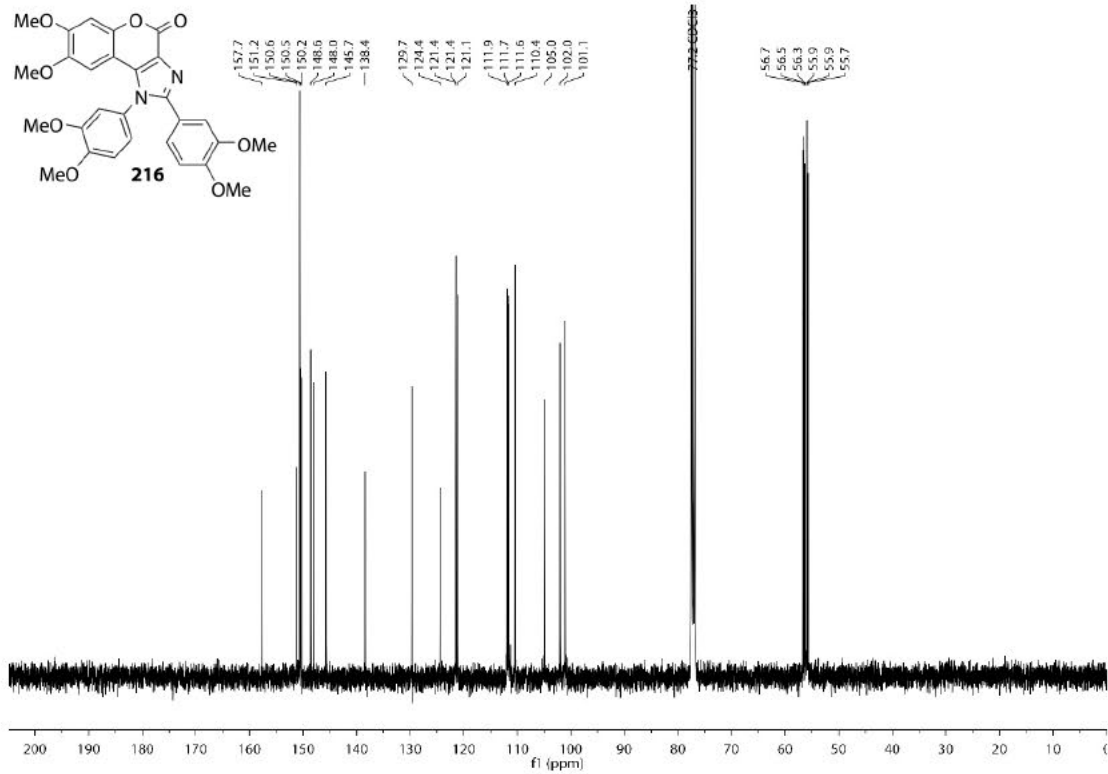
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 220.



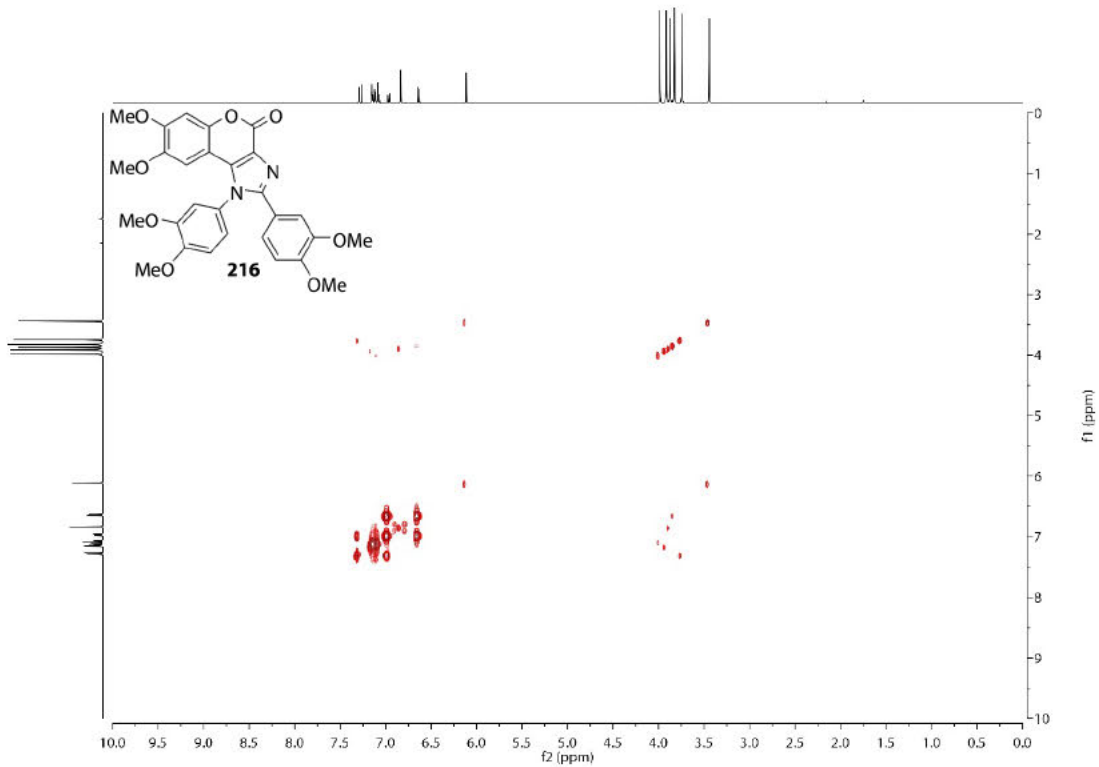
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 216.



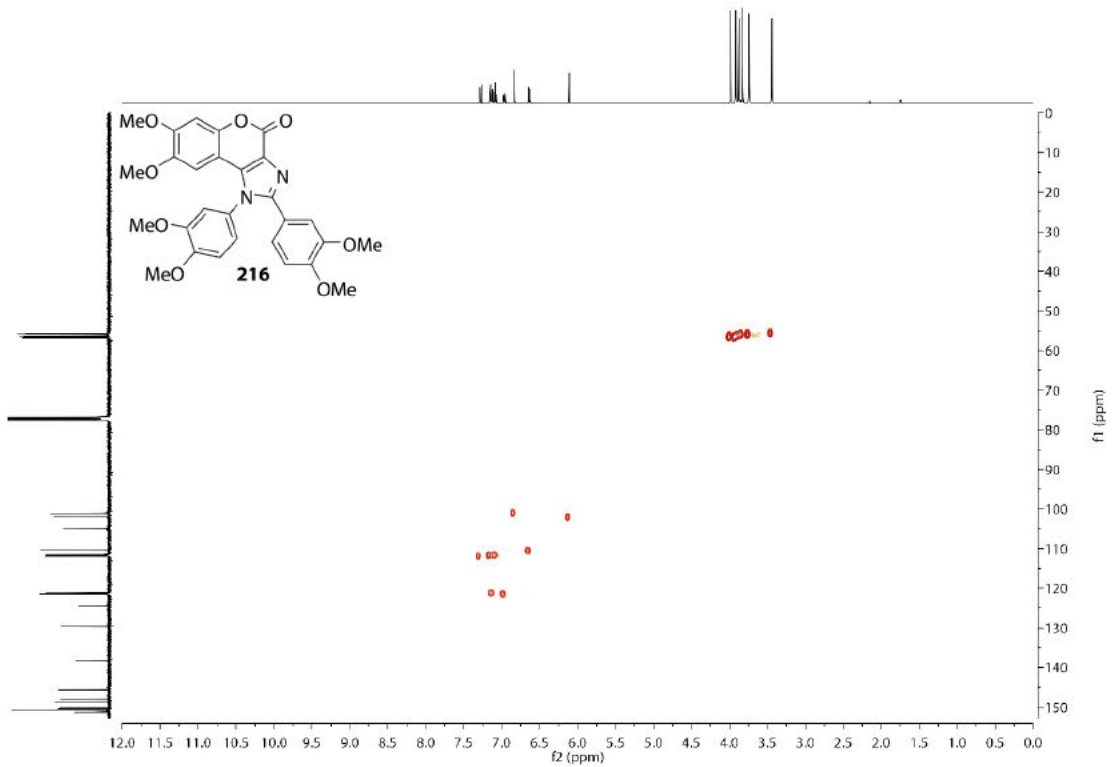
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 216.



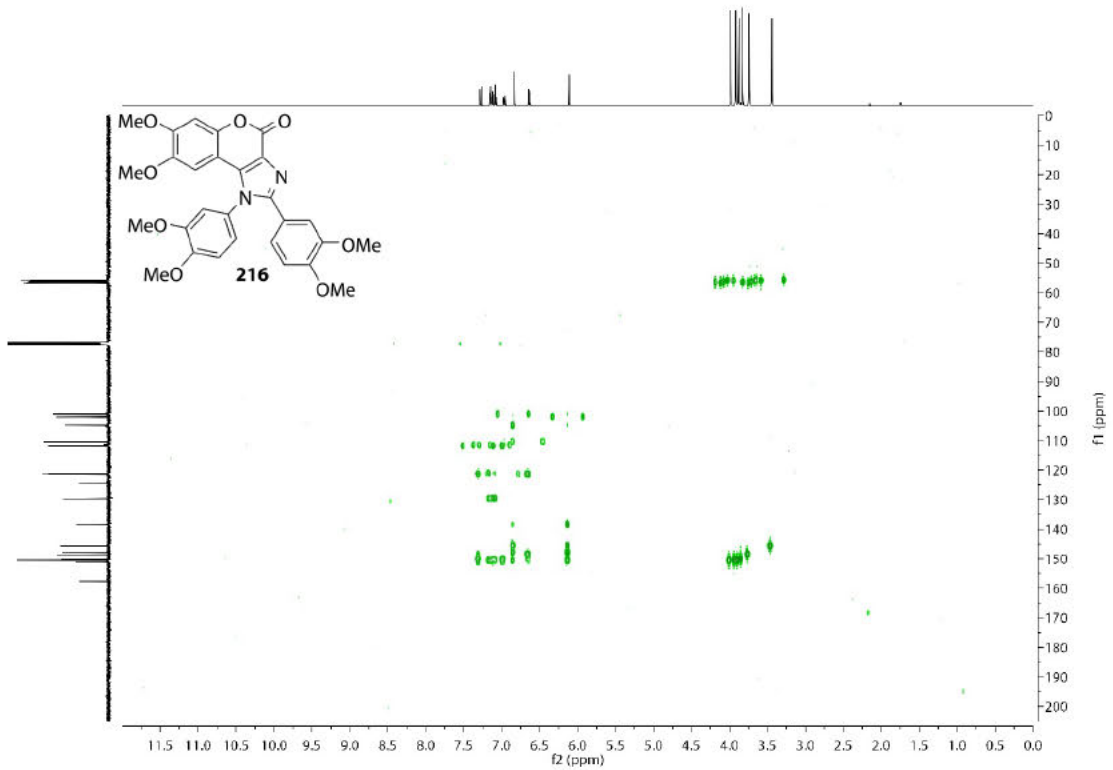
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 216.



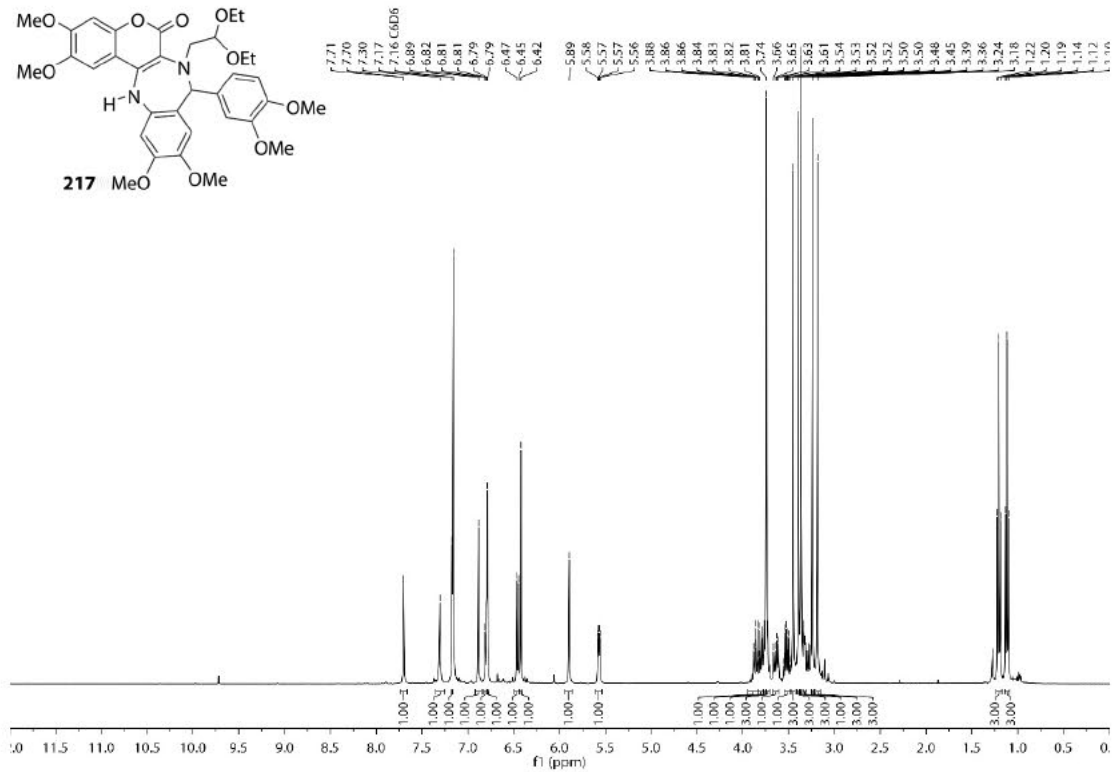
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 216.



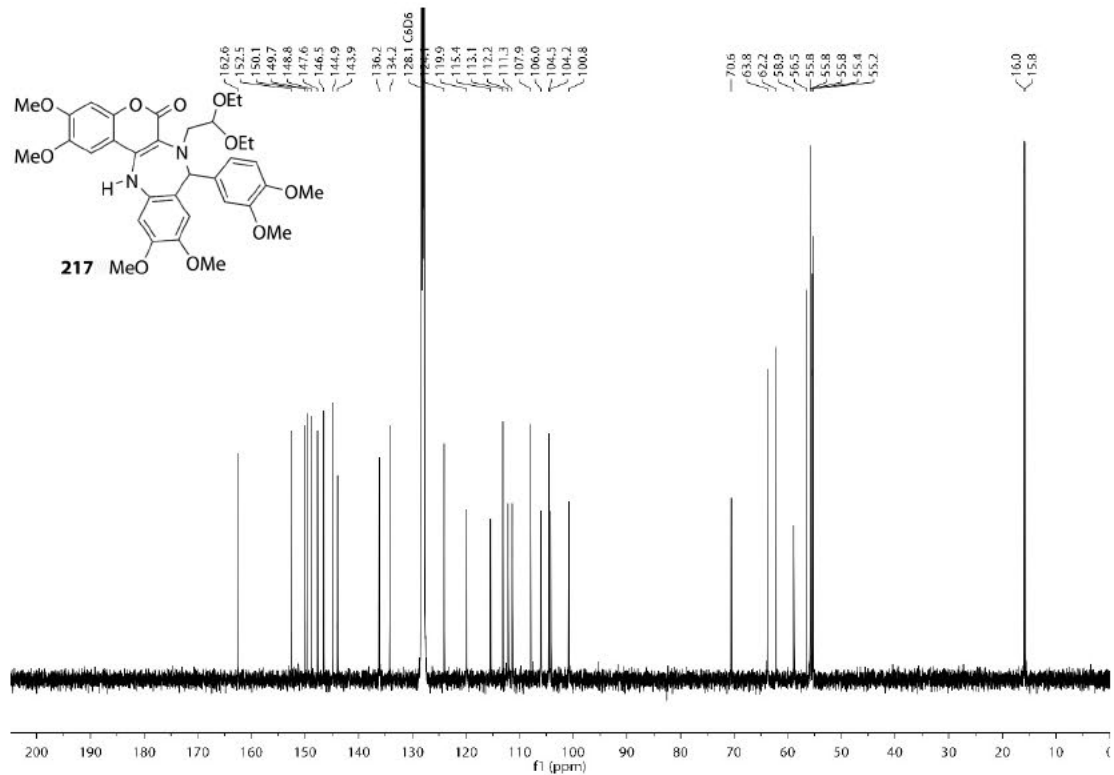
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 216.



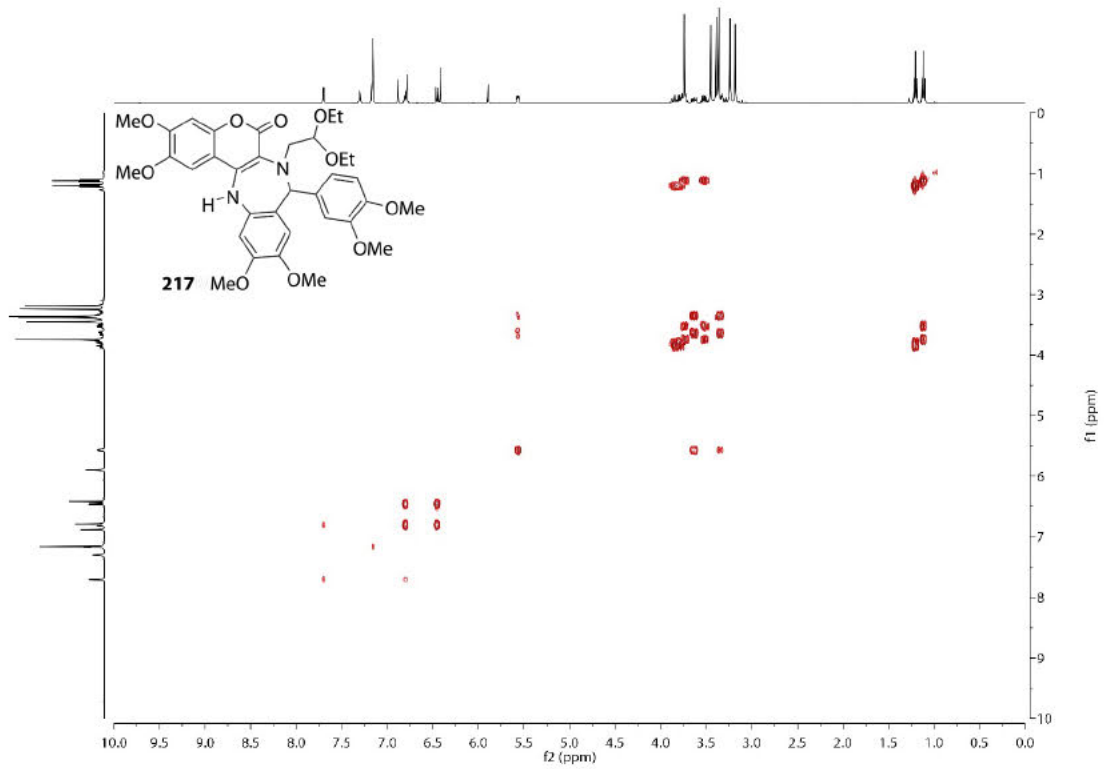
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Verbindung 217.



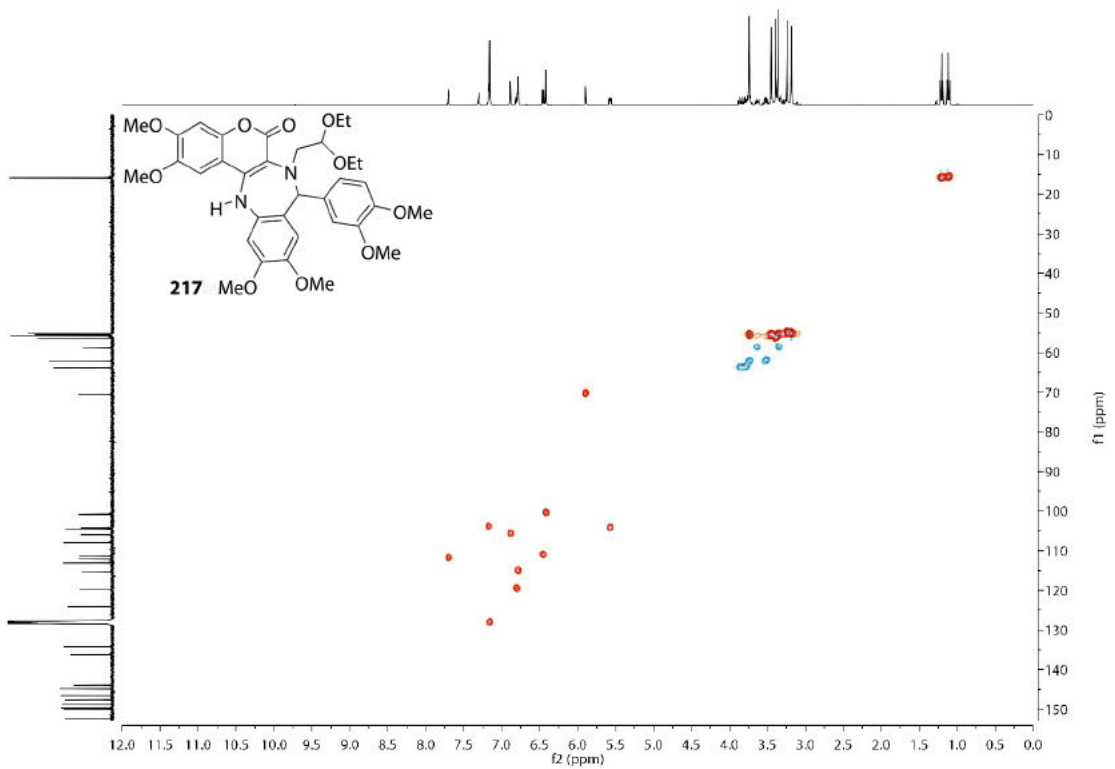
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Verbindung 217.



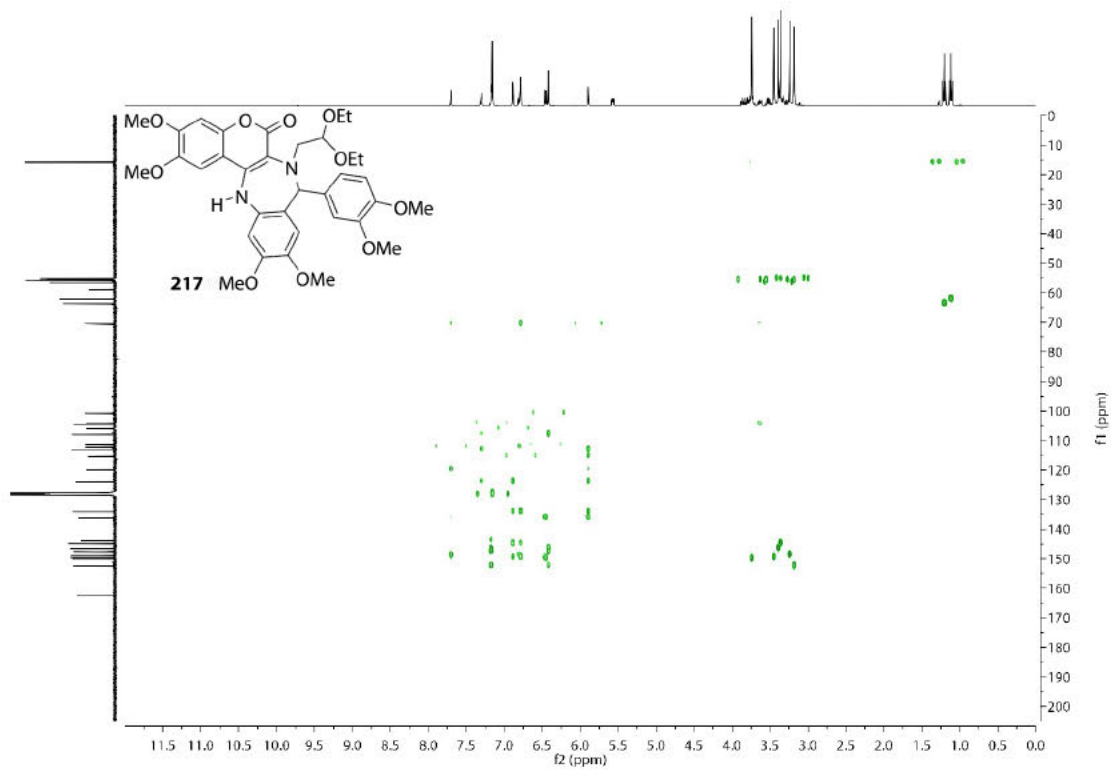
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Verbindung 217.



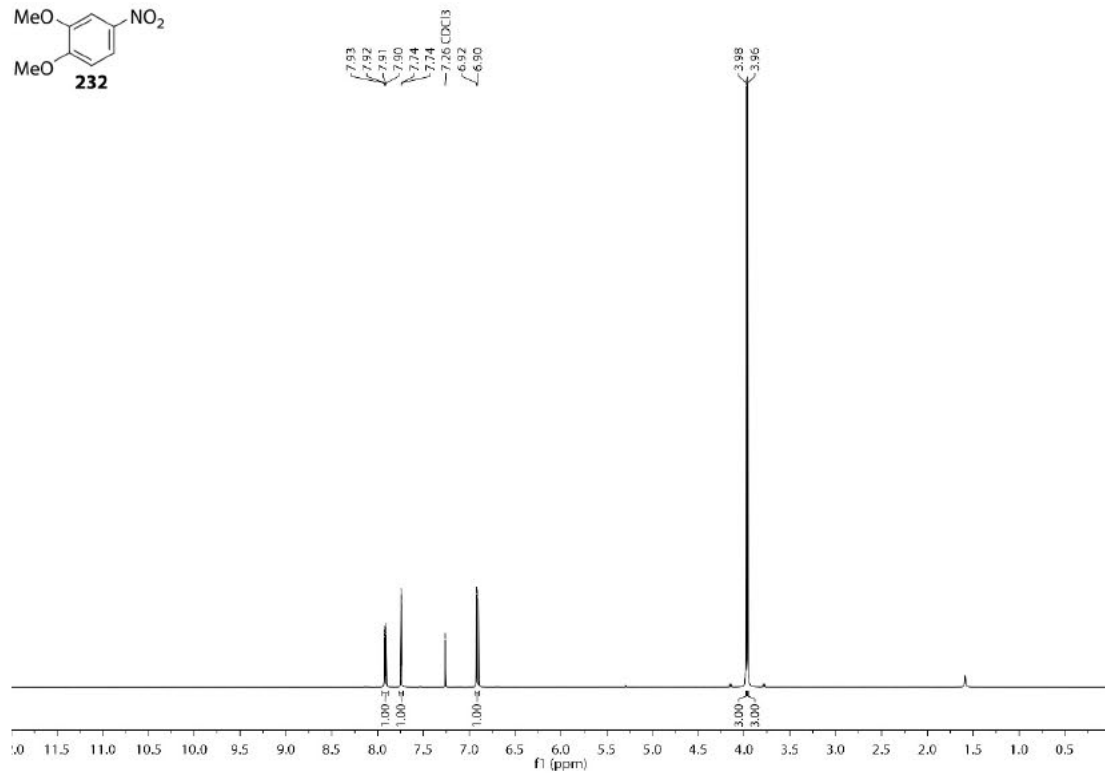
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Verbindung 217.

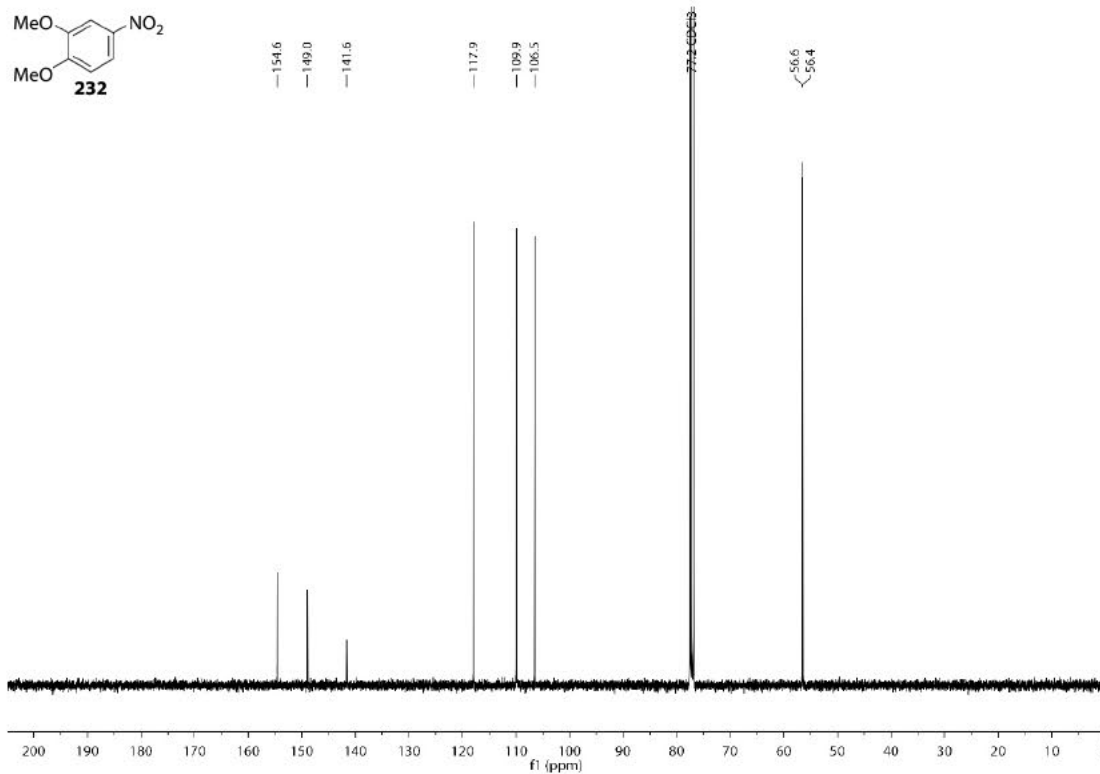
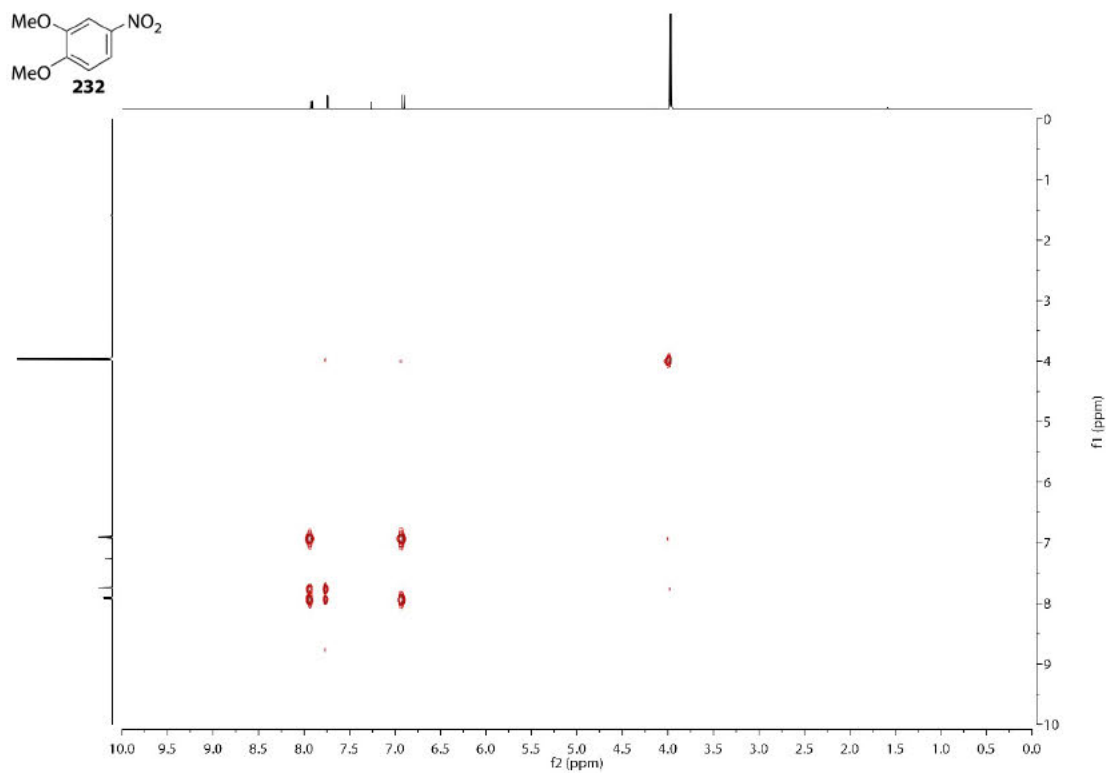


HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von Verbindung 217.



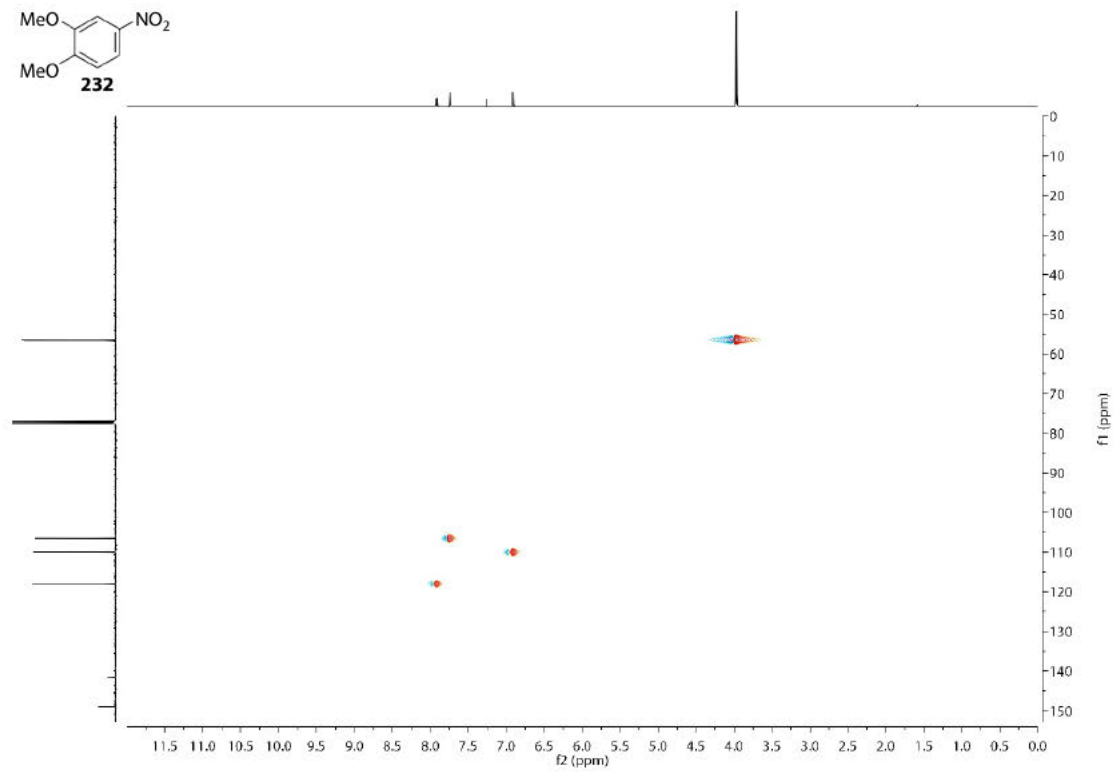
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 232.



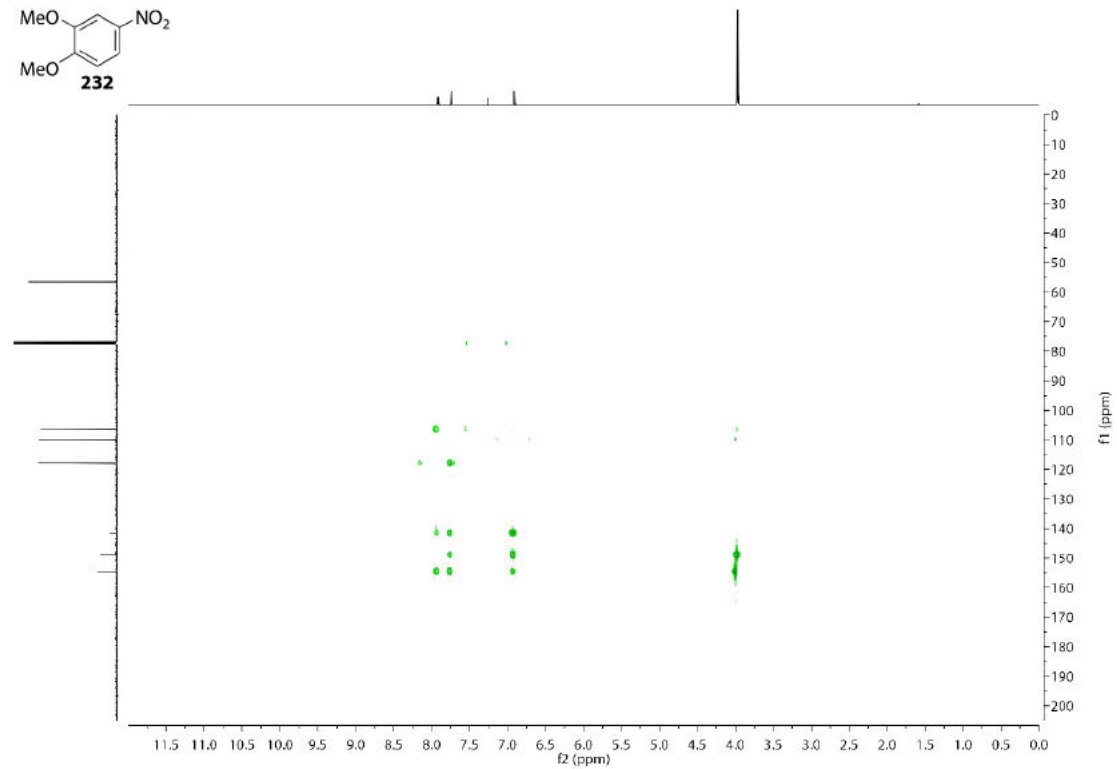
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 232.

 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 232.




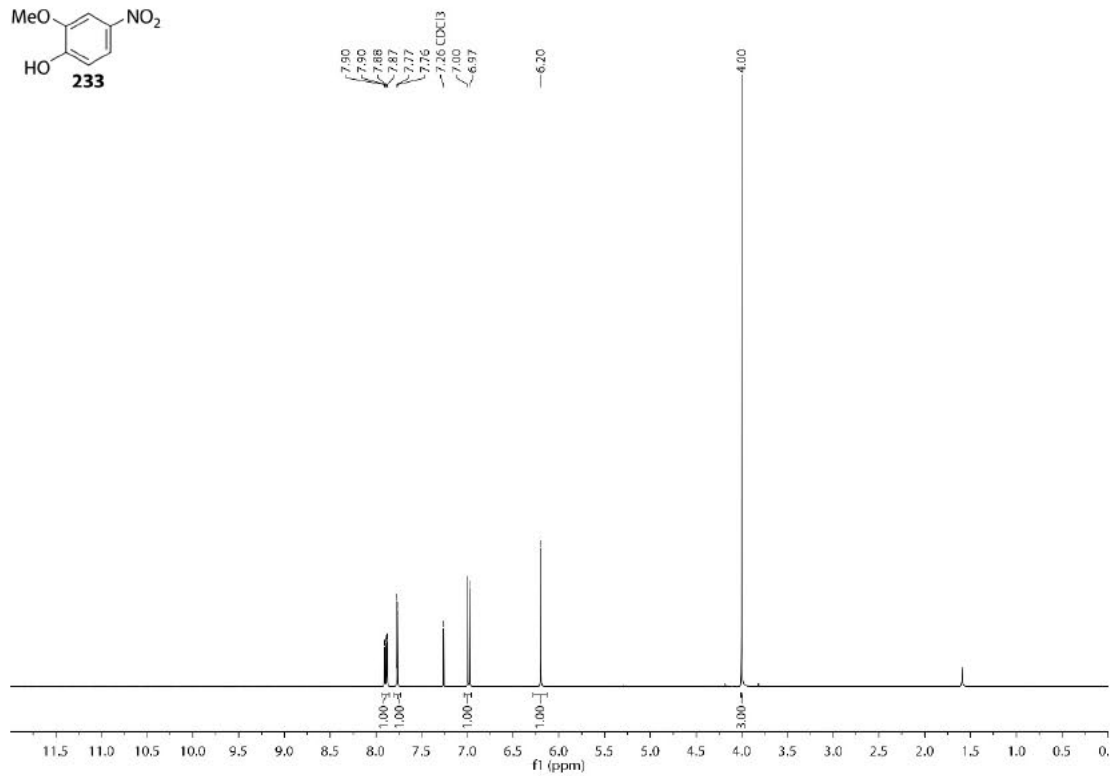
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 232.



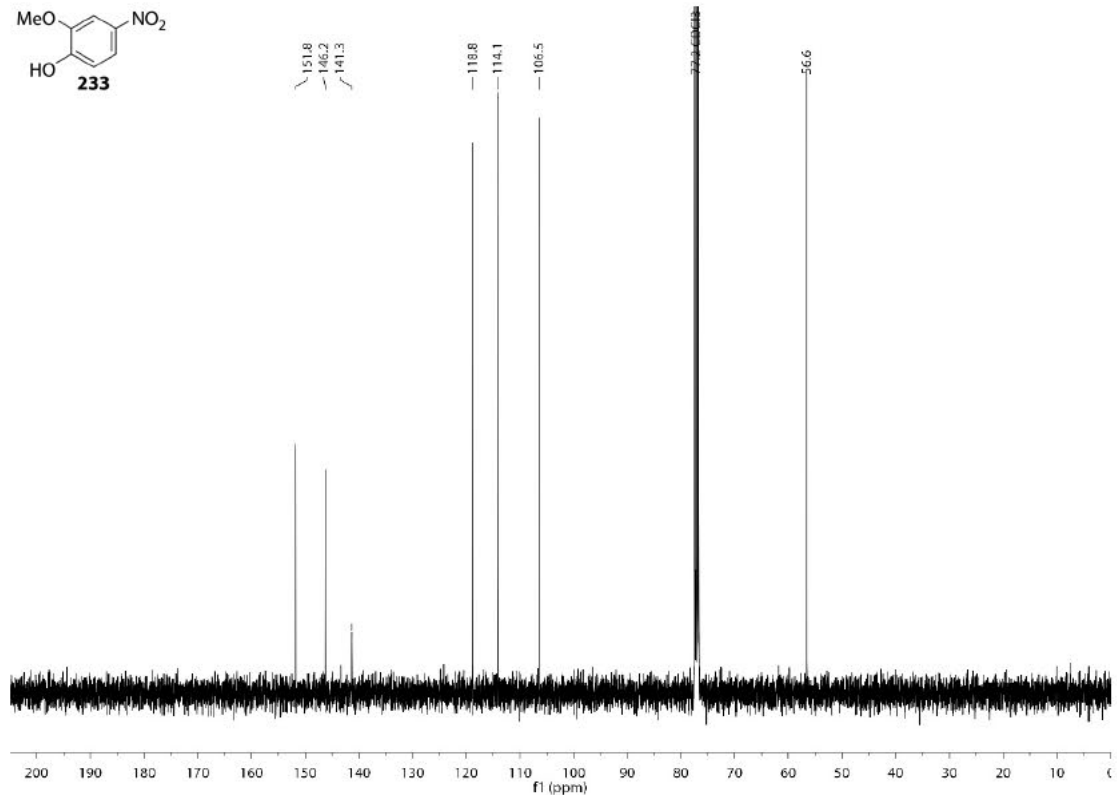
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 232.



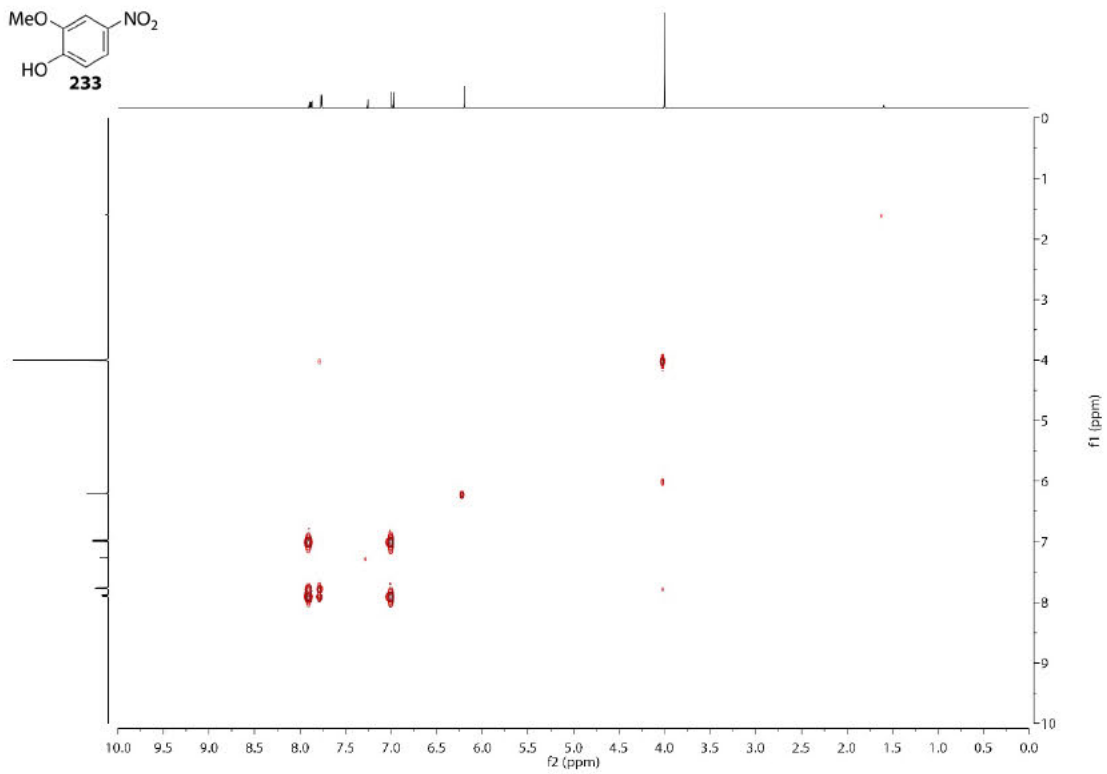
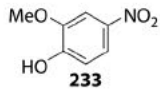
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 233.



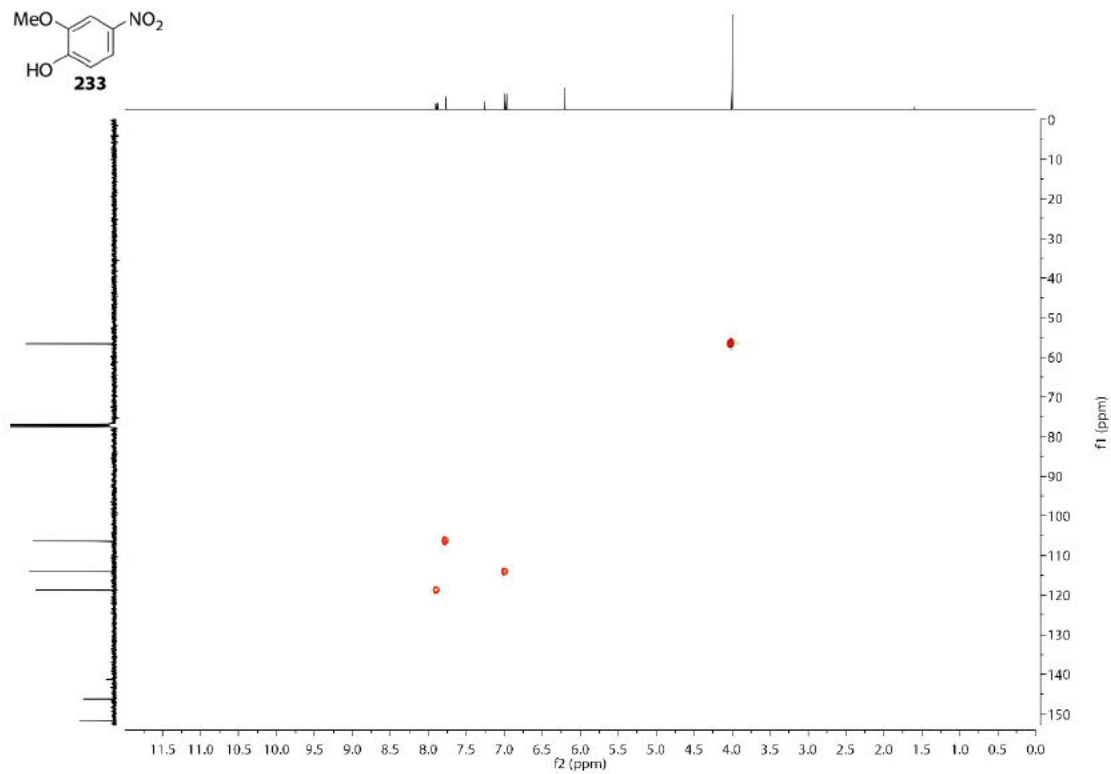
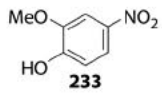
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 233.



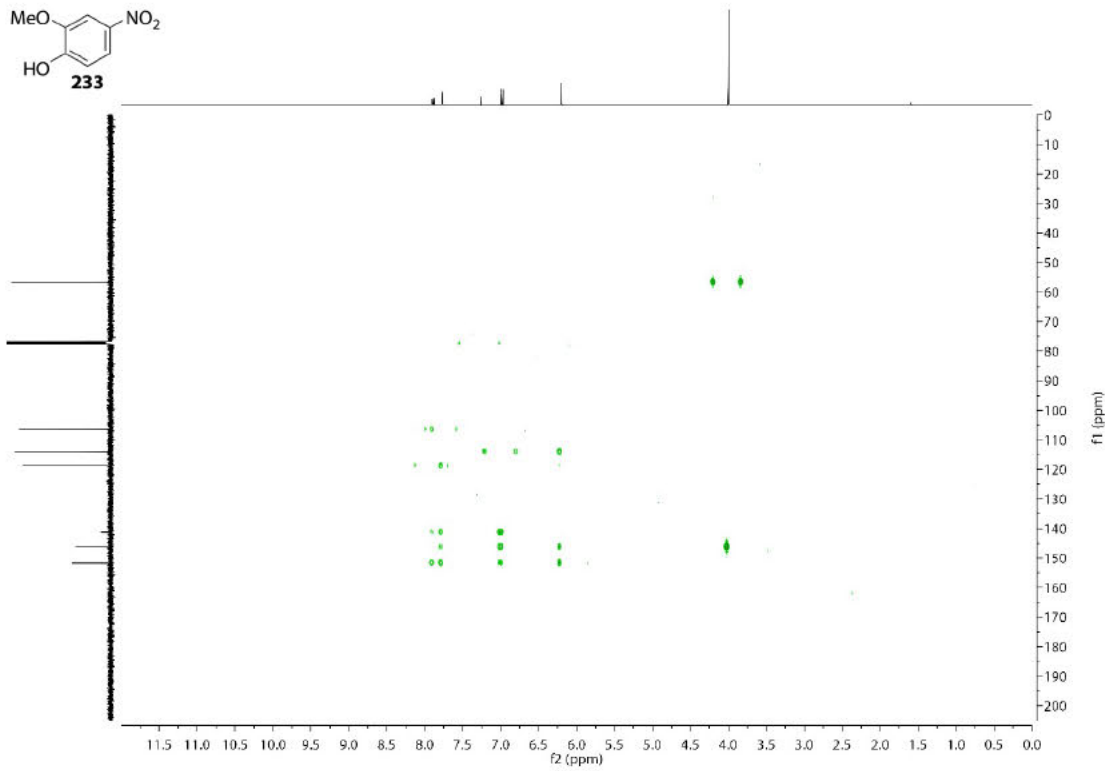
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 233.



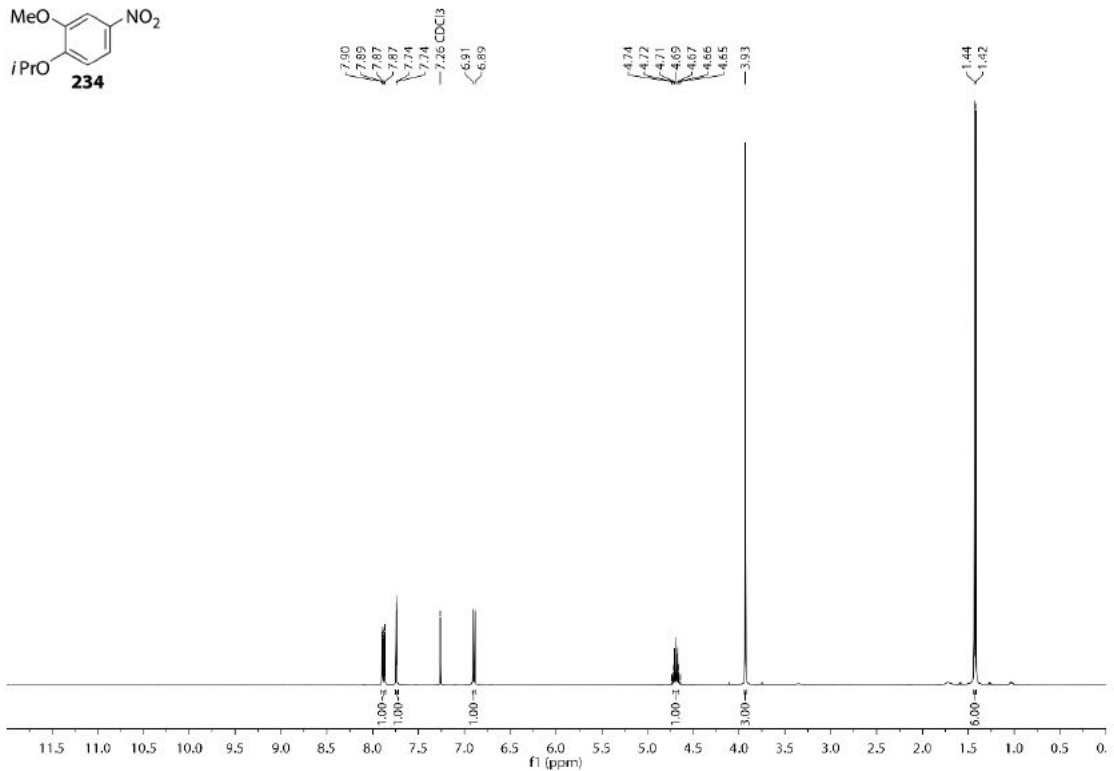
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 233.



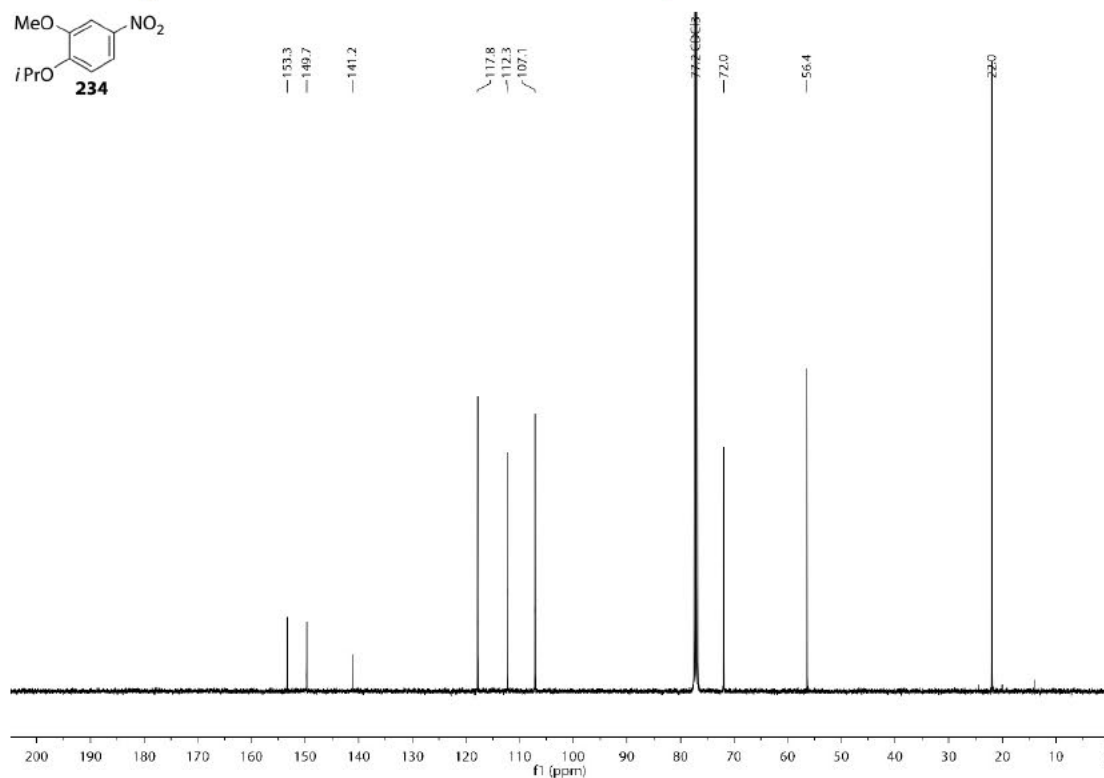
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 233.



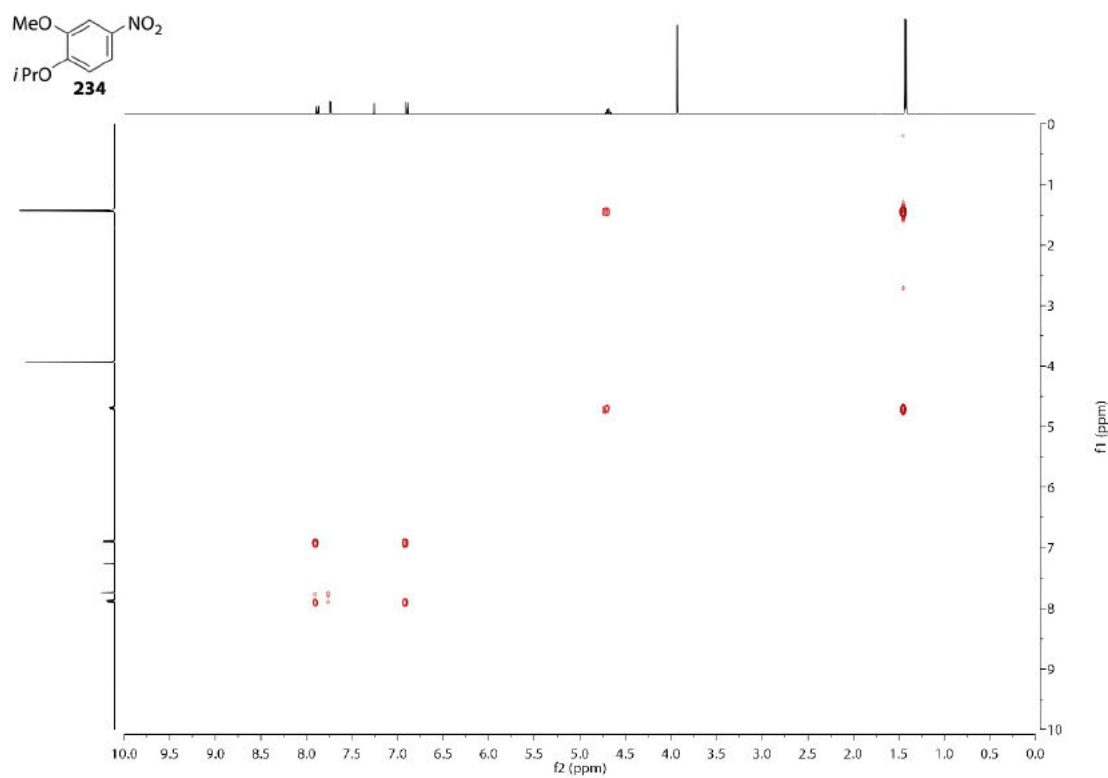
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 234.

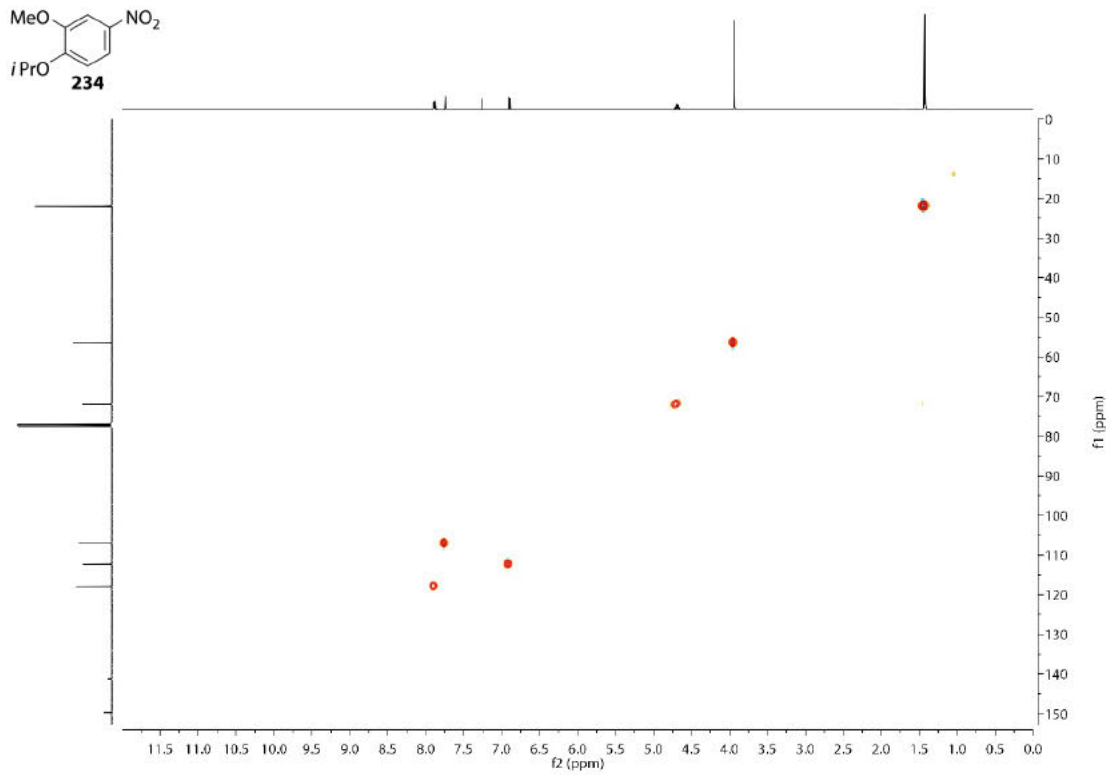
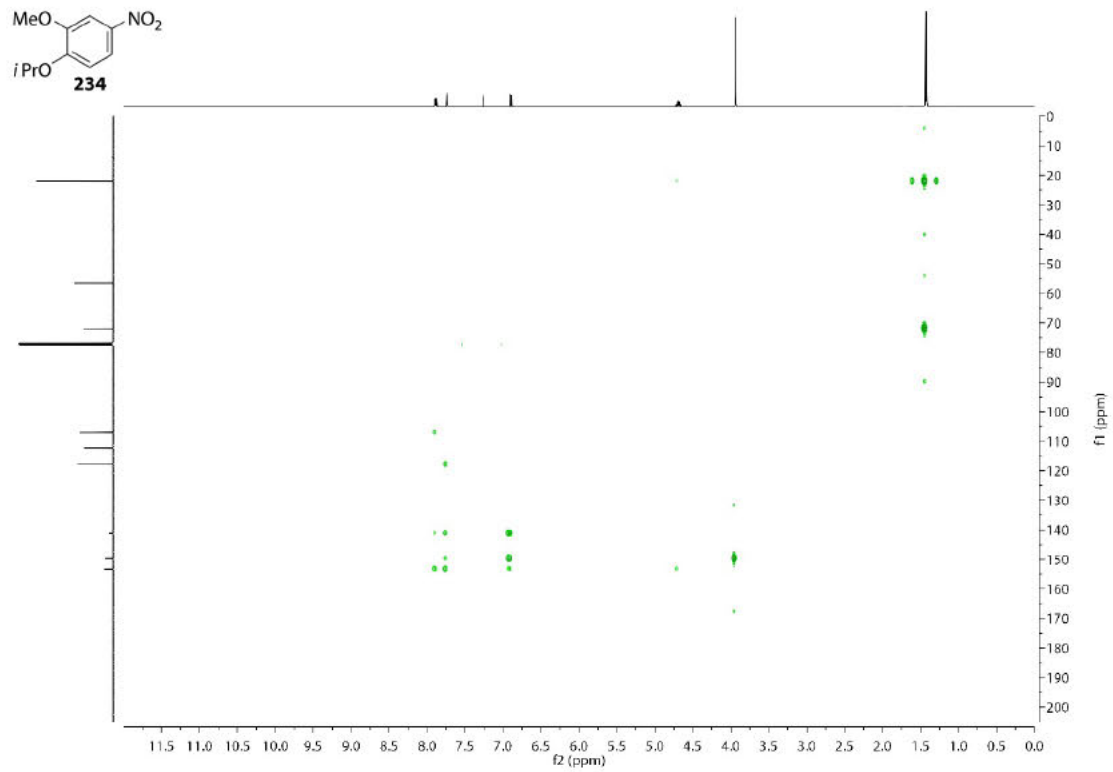


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 234.

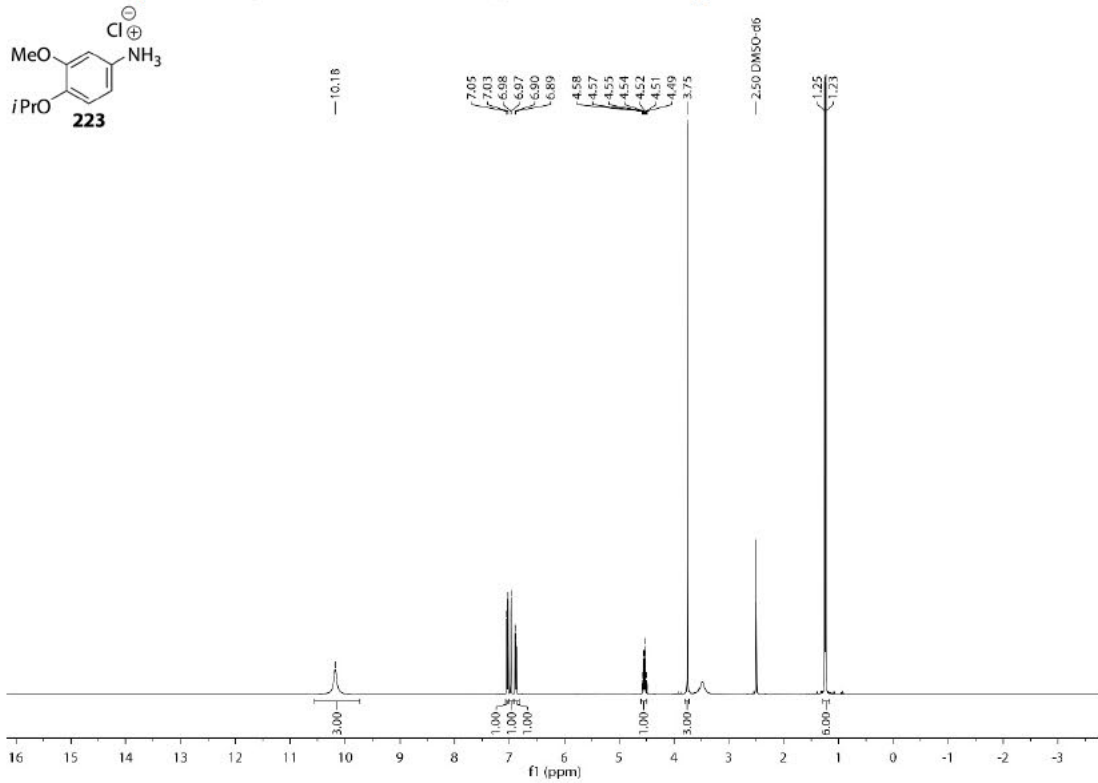


COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 234.

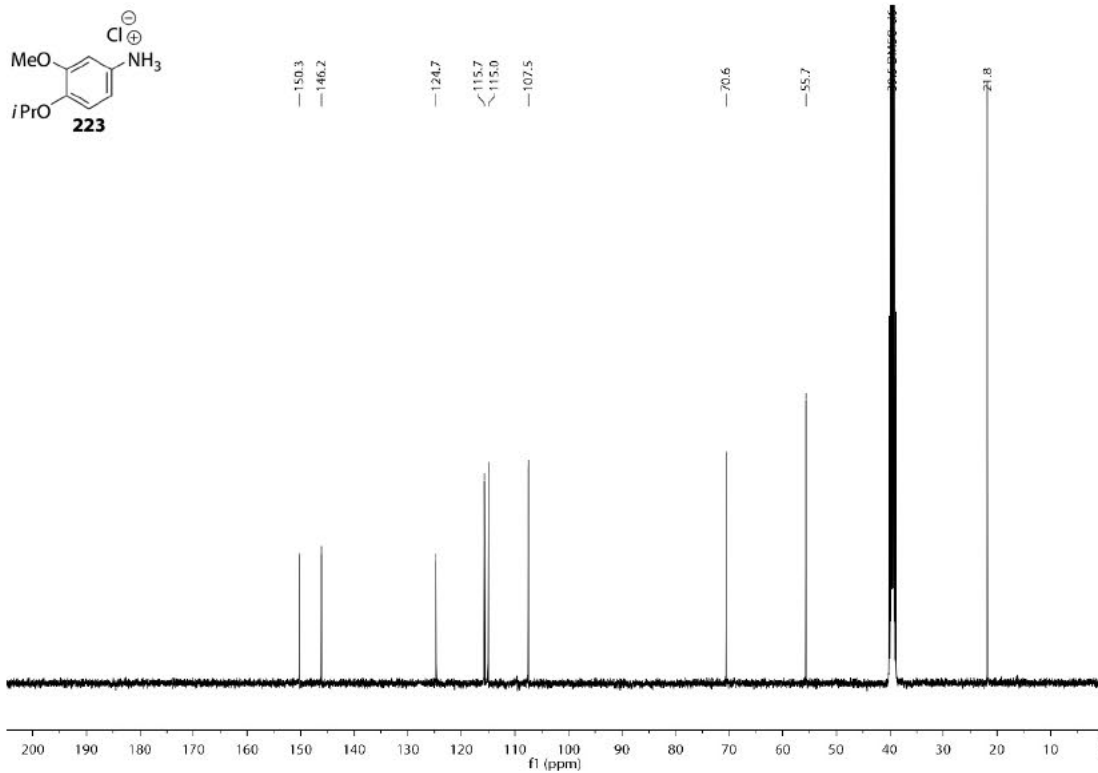


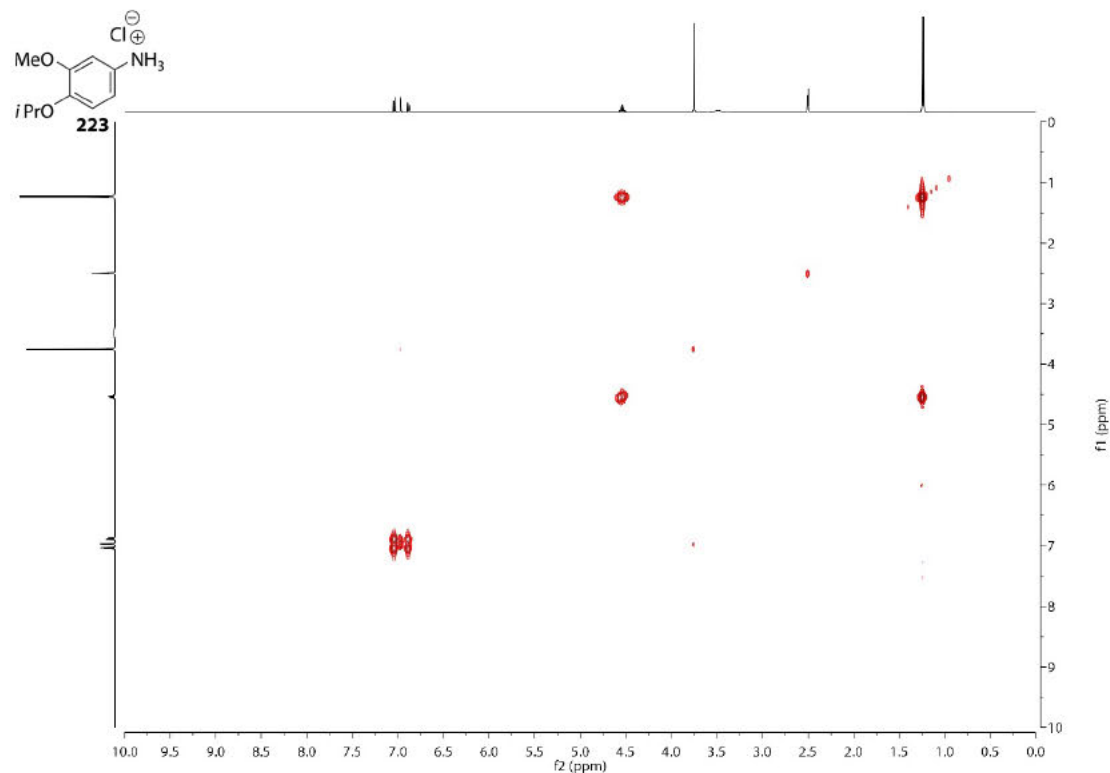
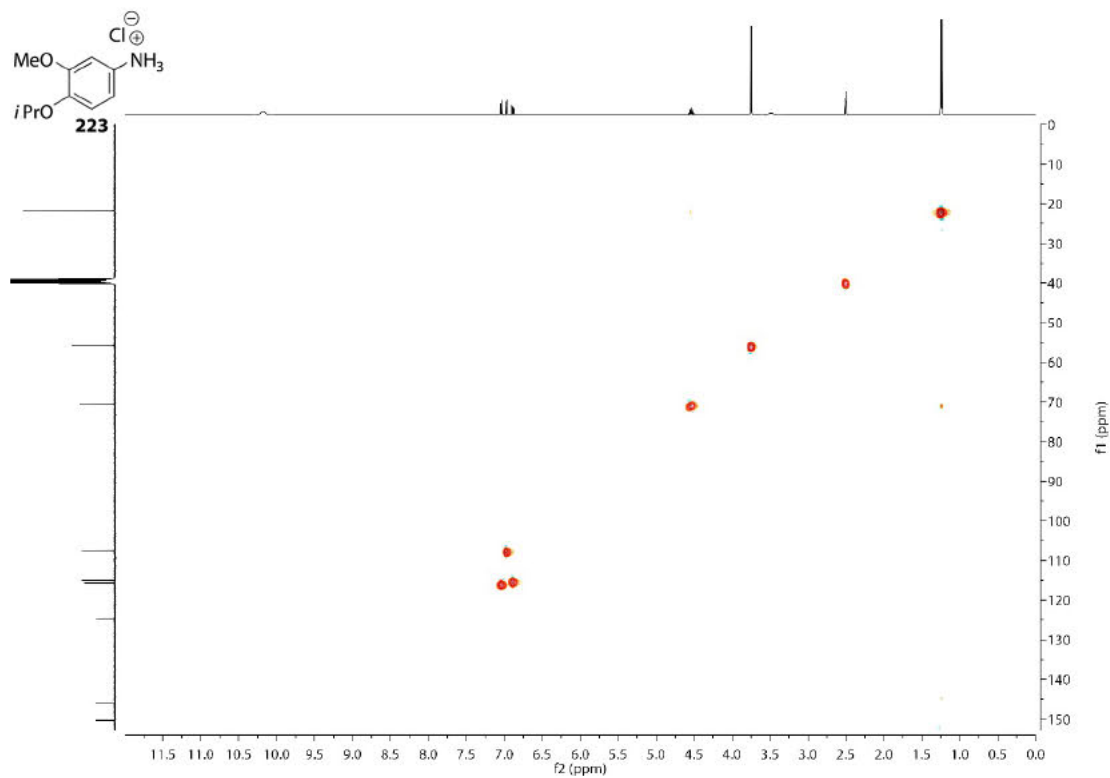
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 234.HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 234.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 223.



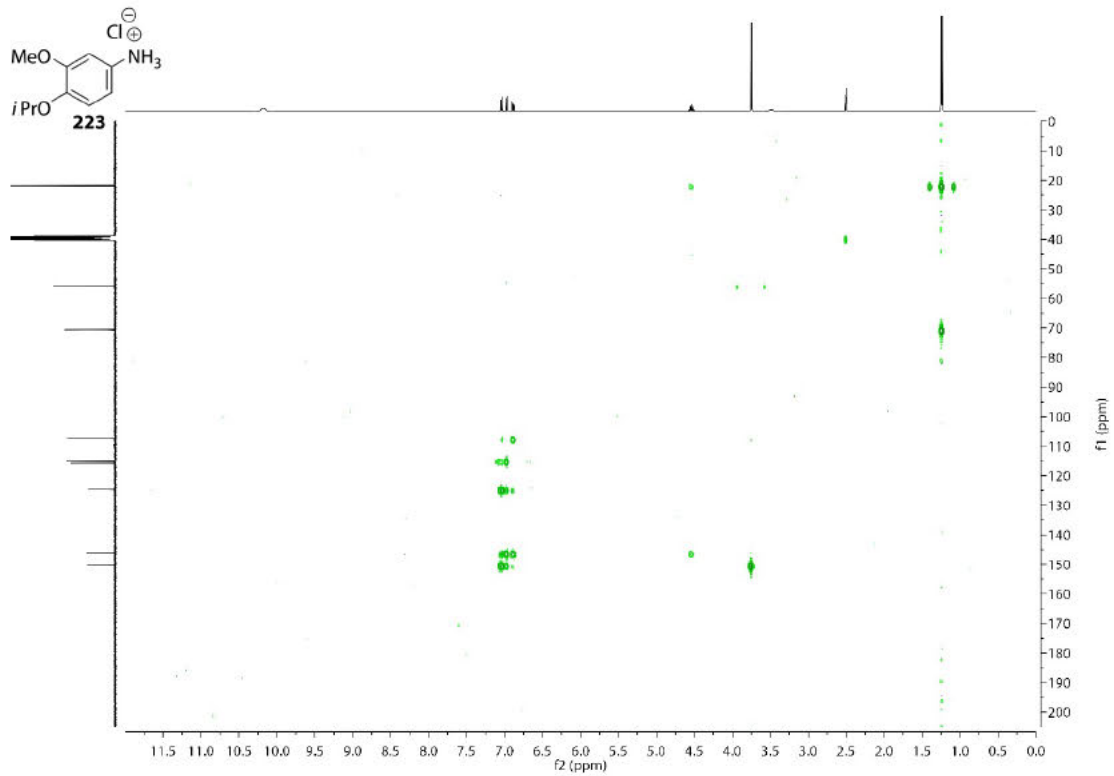
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 223.



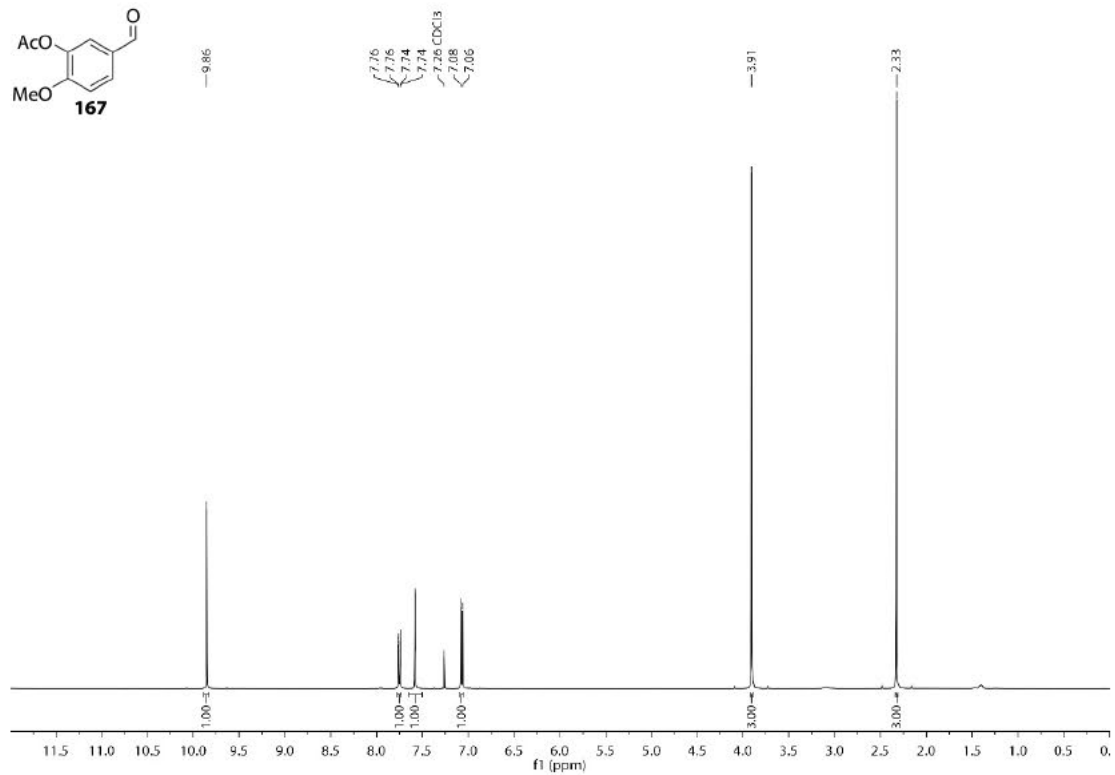
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) von Verbindung 223.HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) von Verbindung 223.



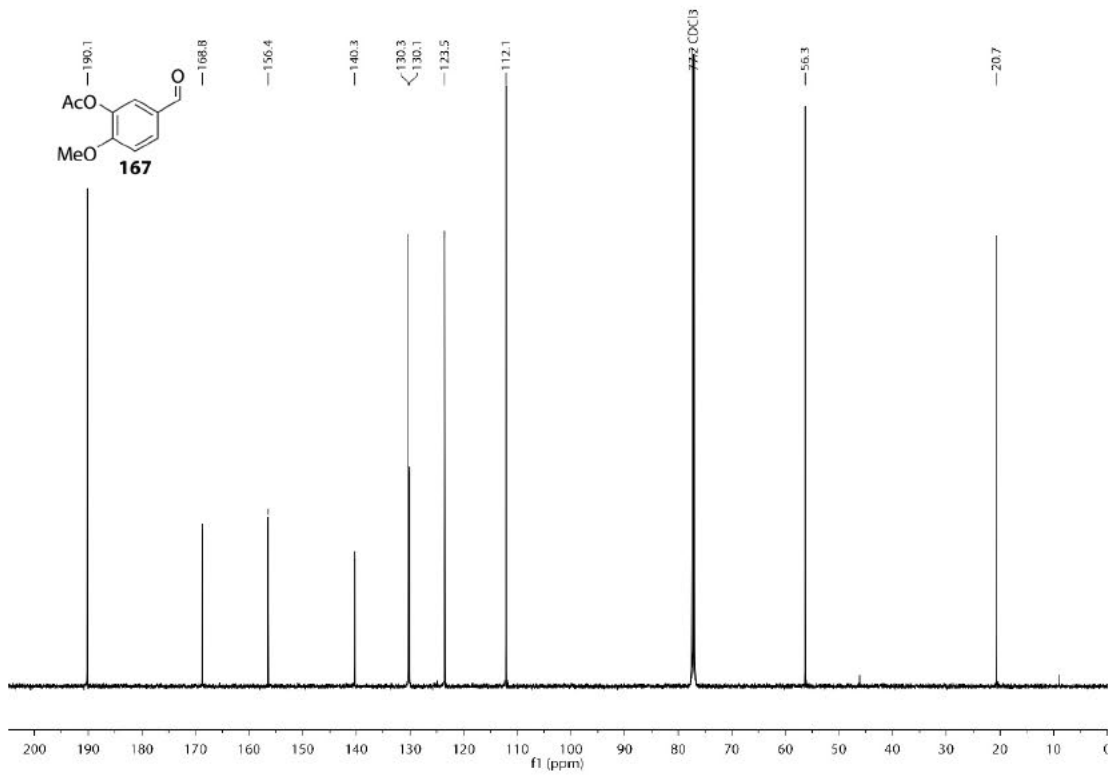
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) von Verbindung 223.



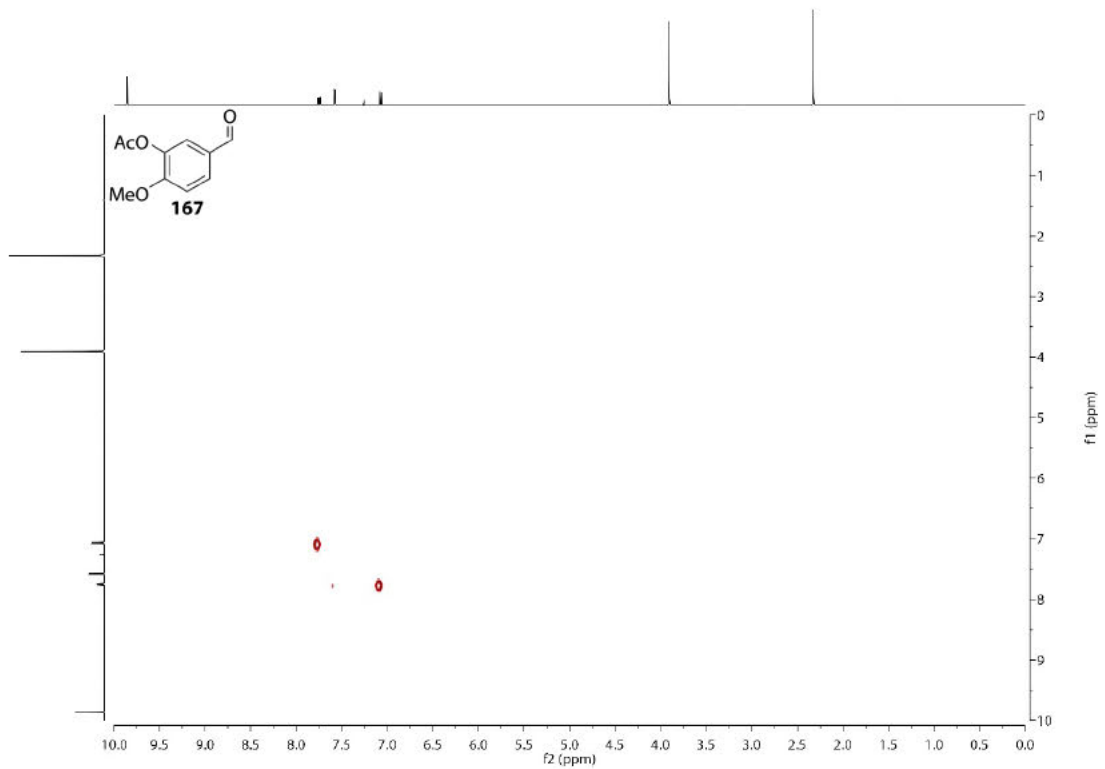
$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 167.



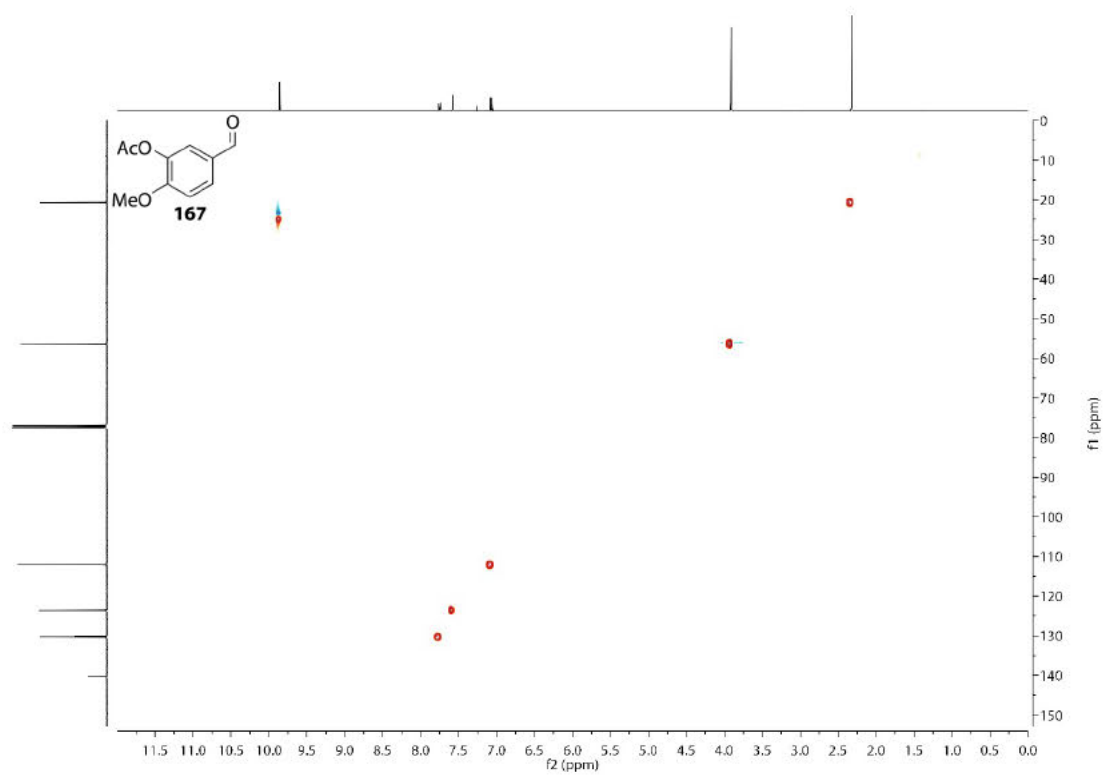
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 167.



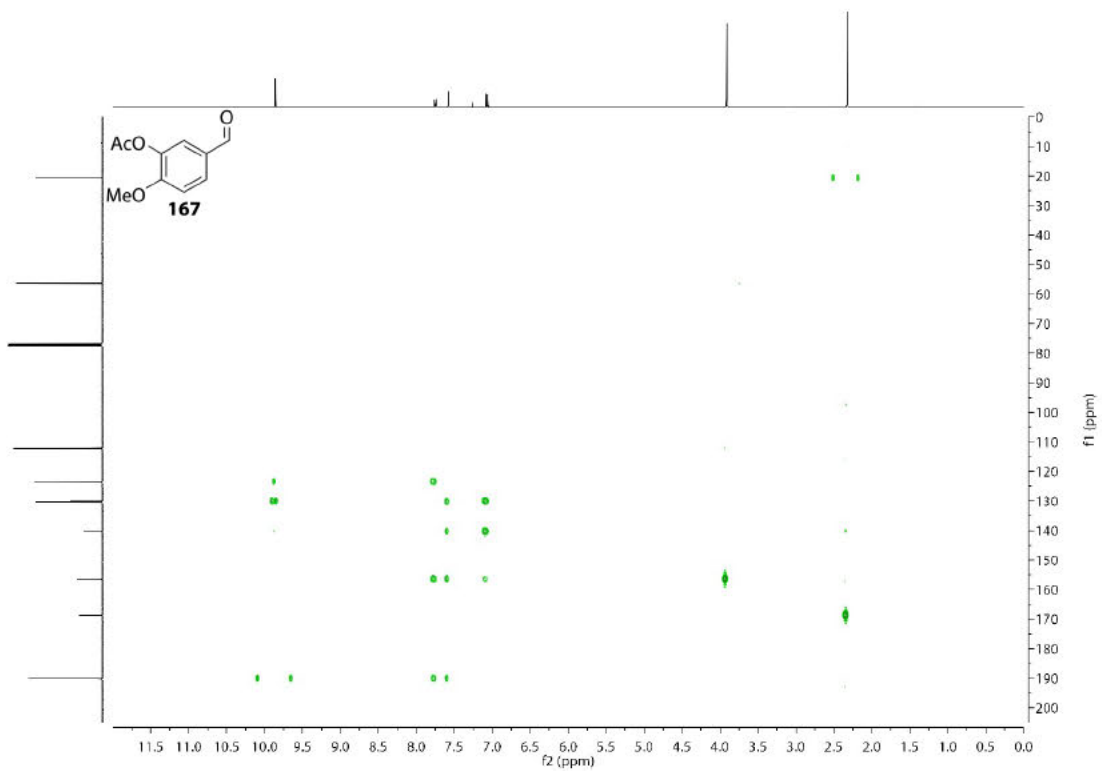
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 167.



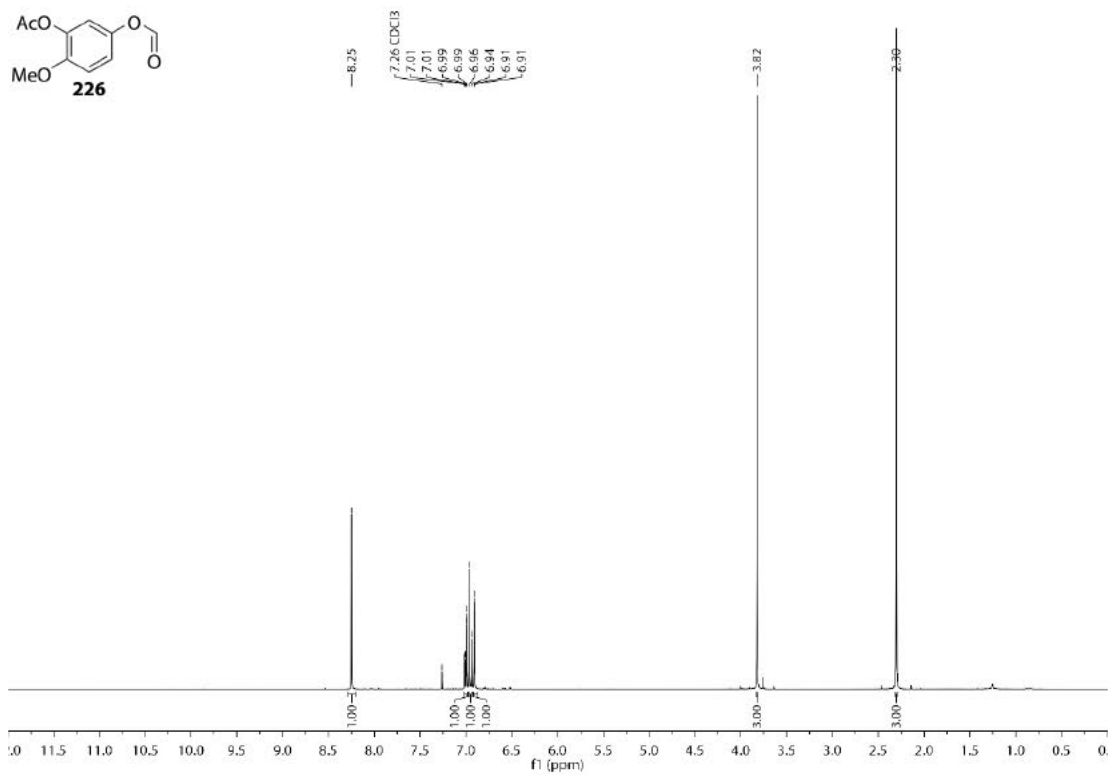
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **167**.



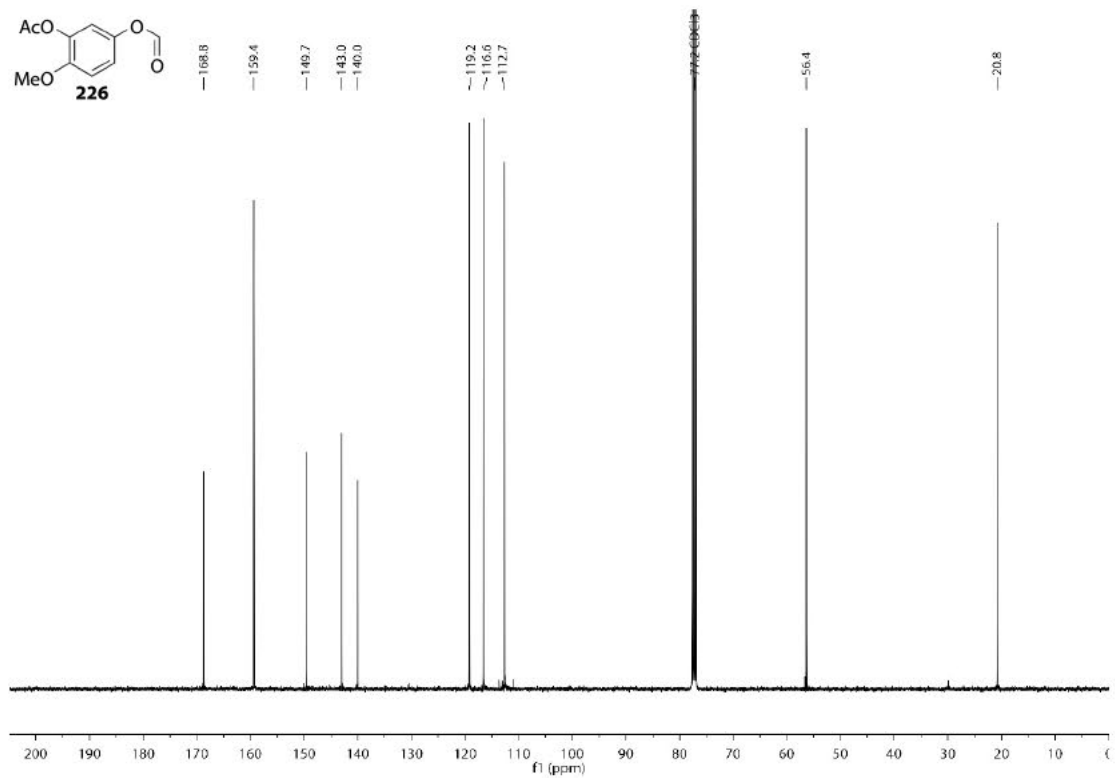
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **167**.



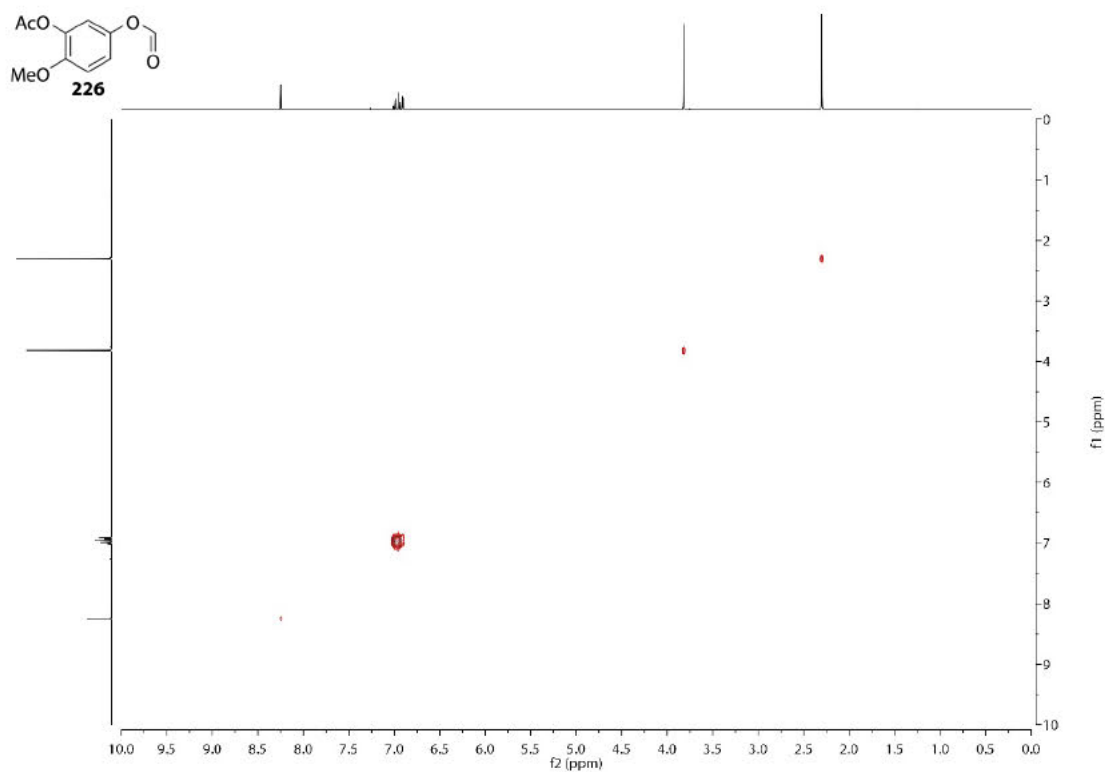
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 226.



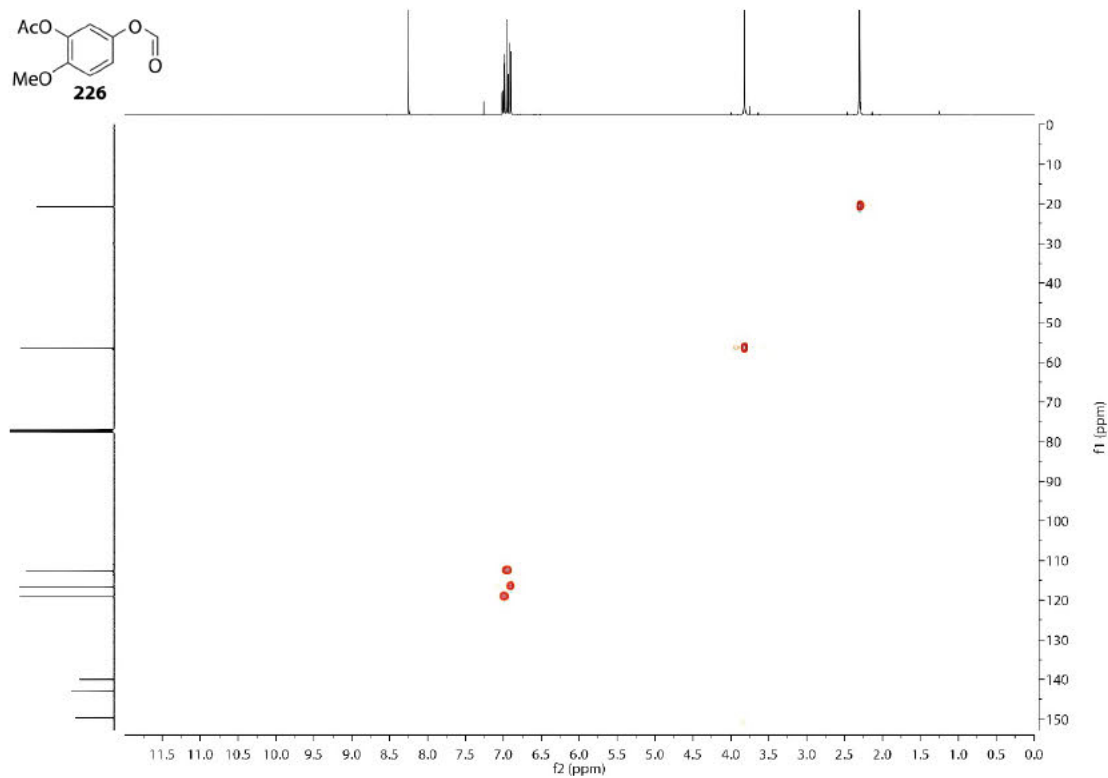
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 226.



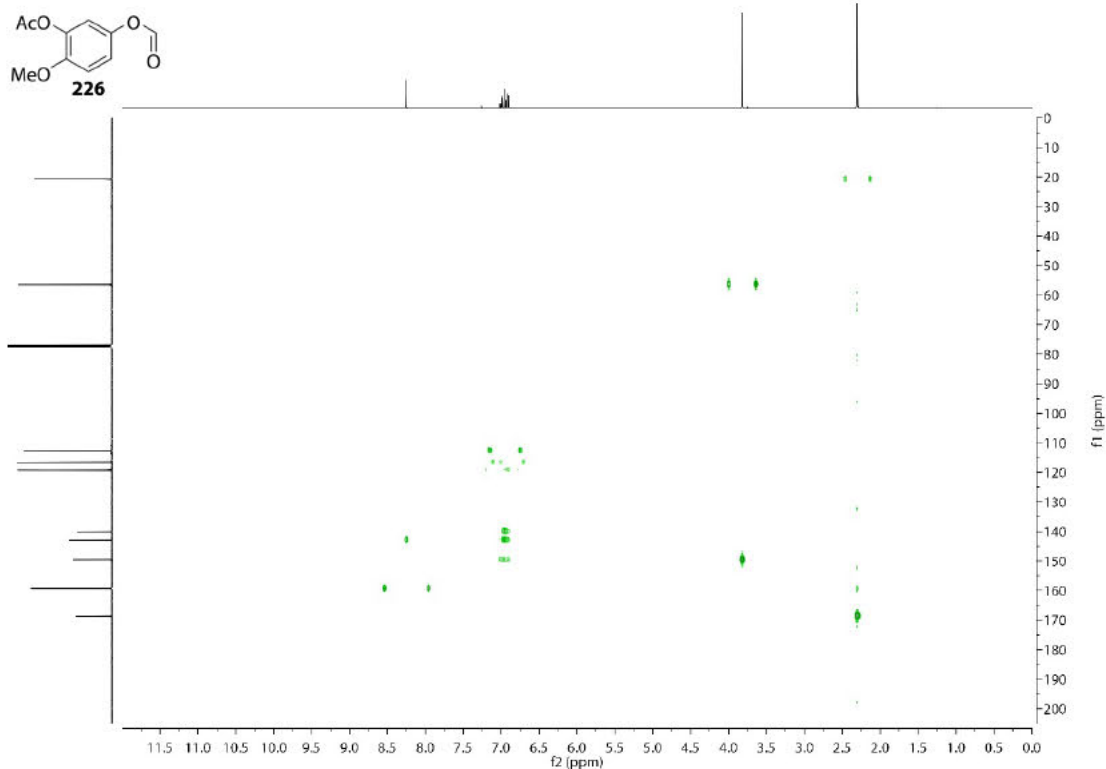
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 226.



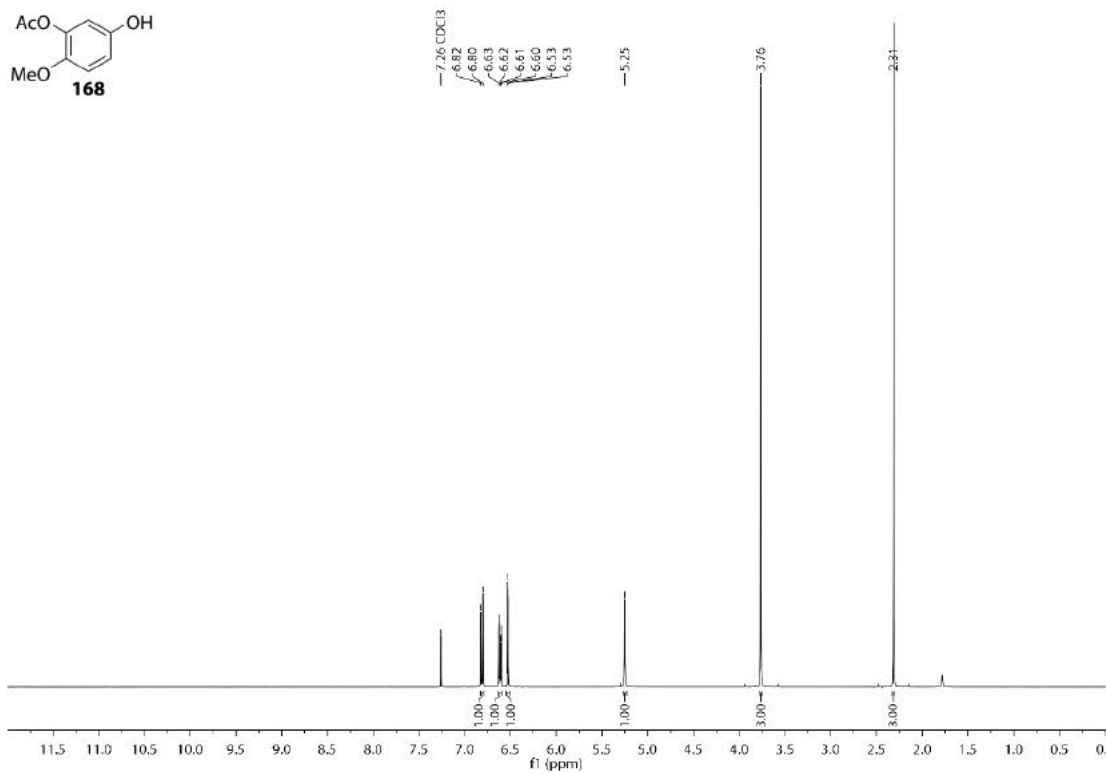
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 226.



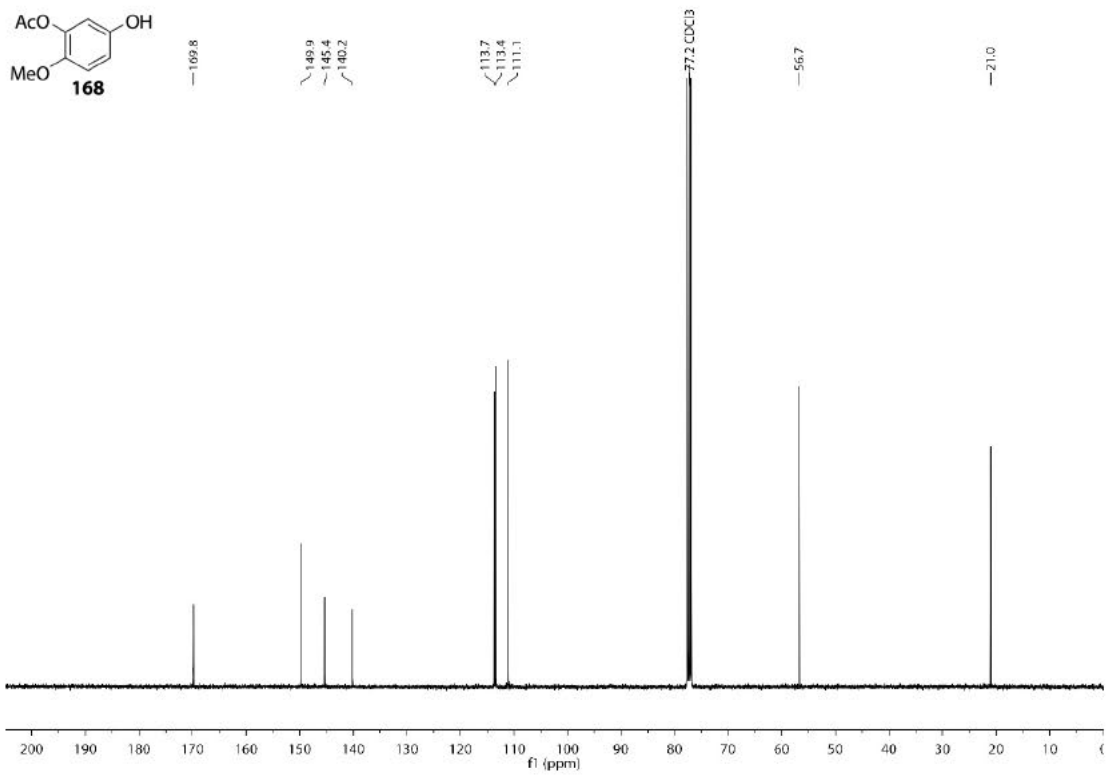
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 226.



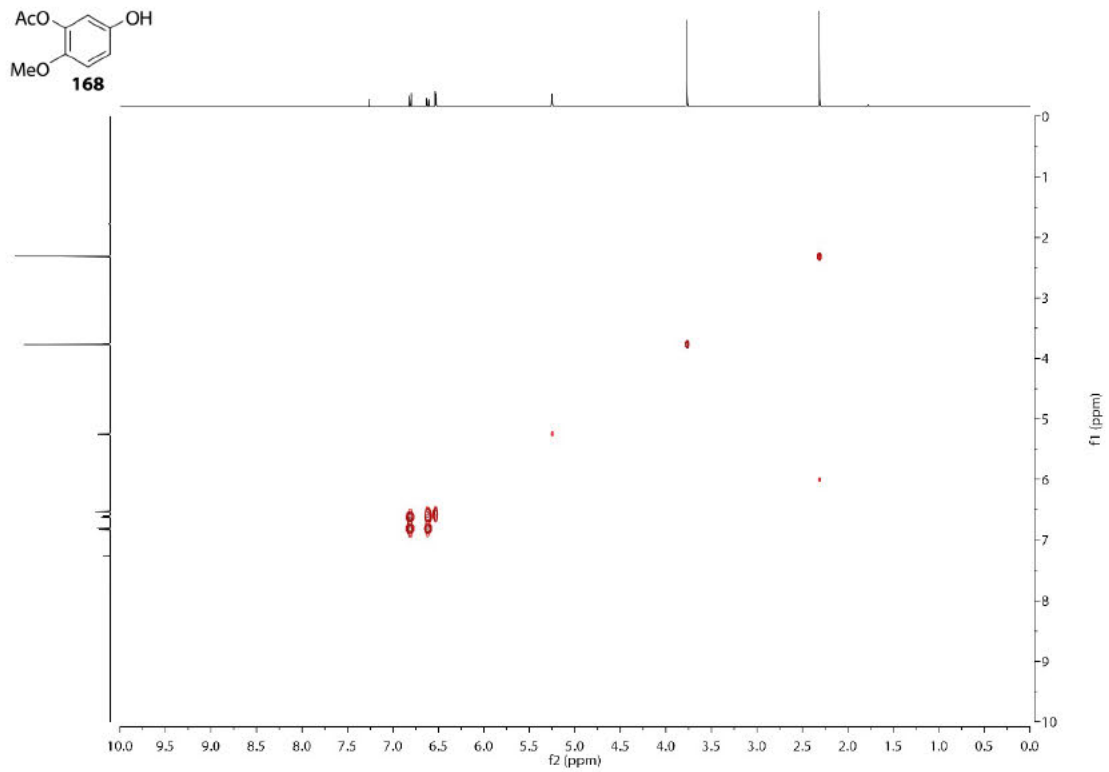
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 168.



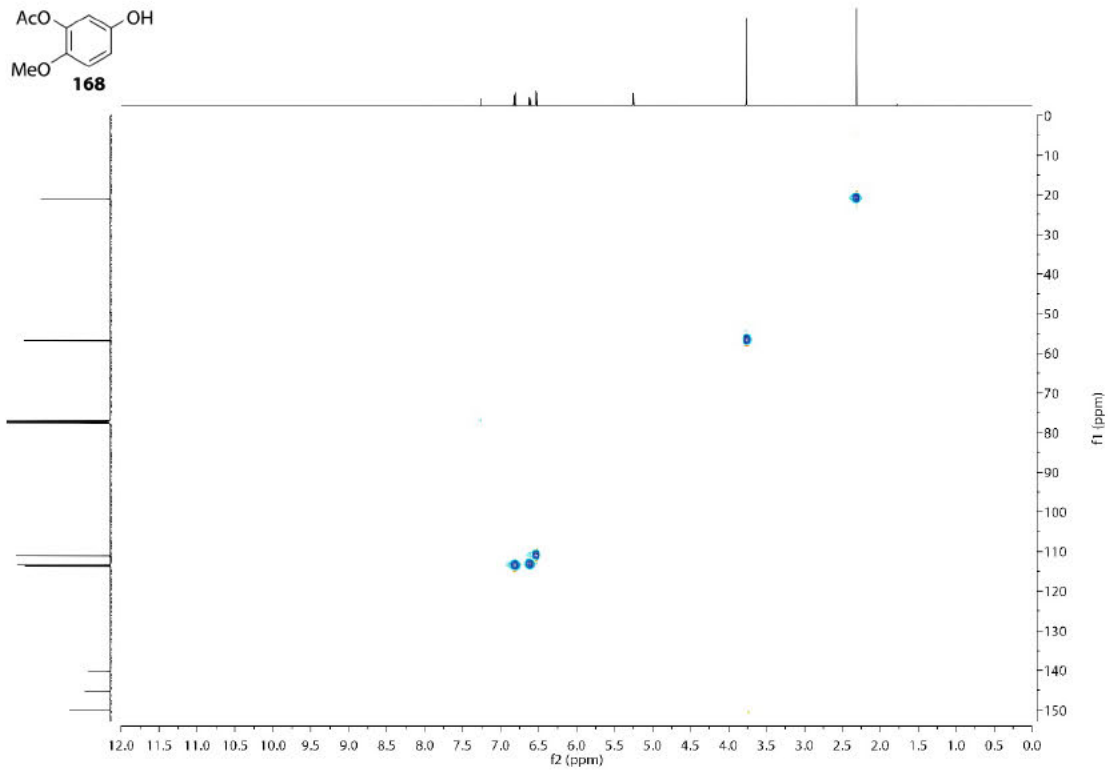
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 168.



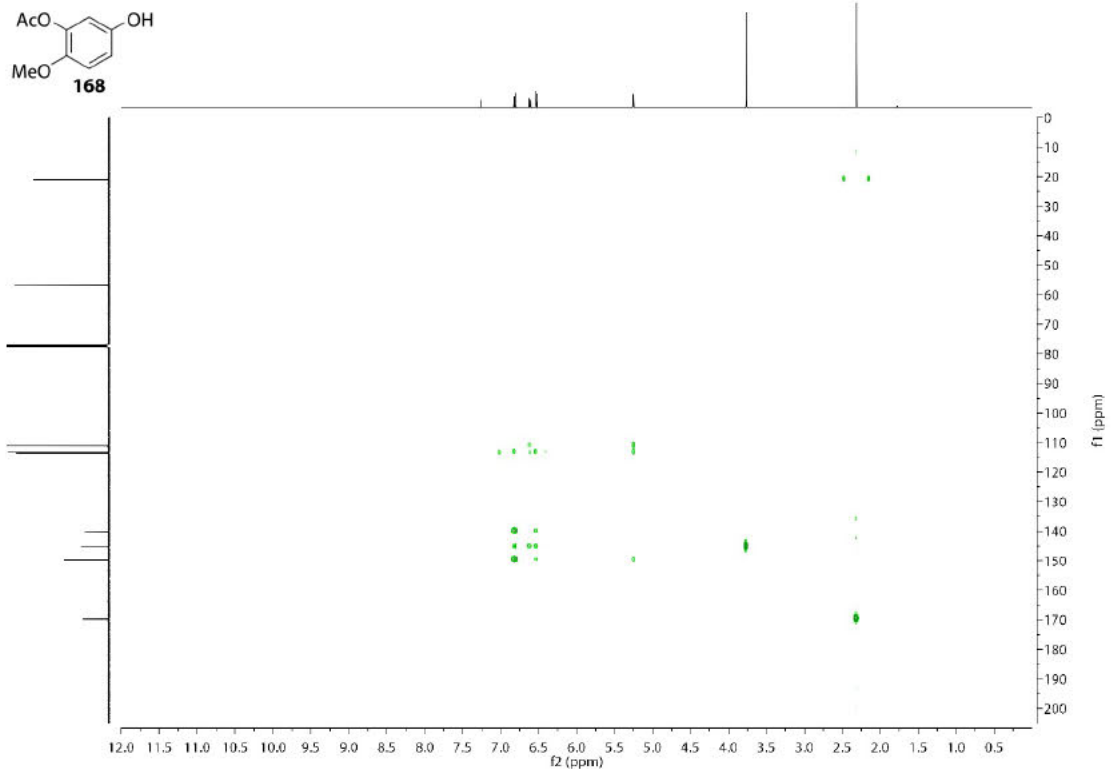
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 168.



HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 168.

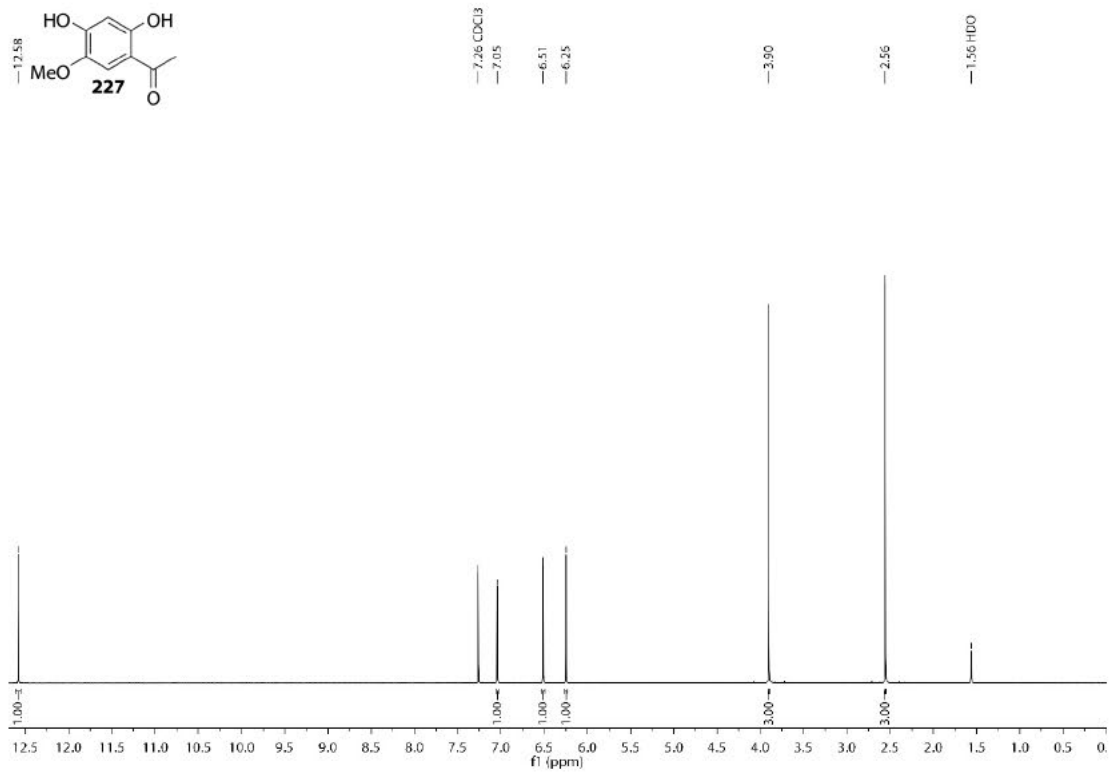


HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 168.

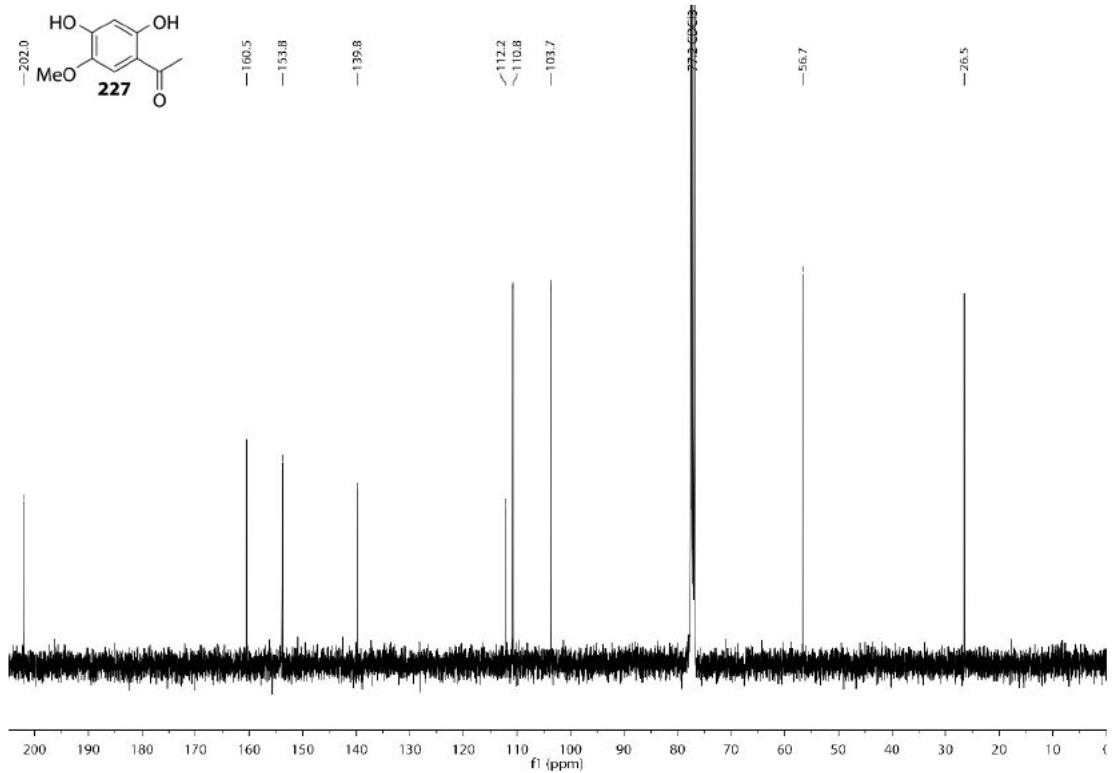




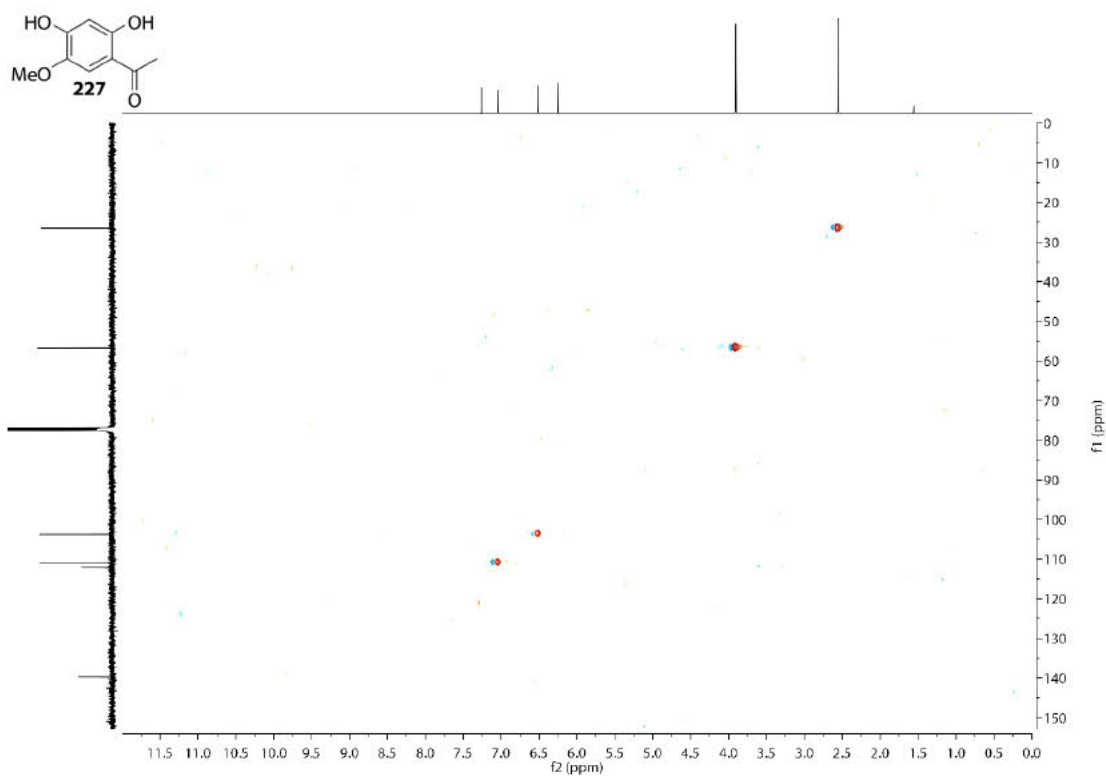
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 227.



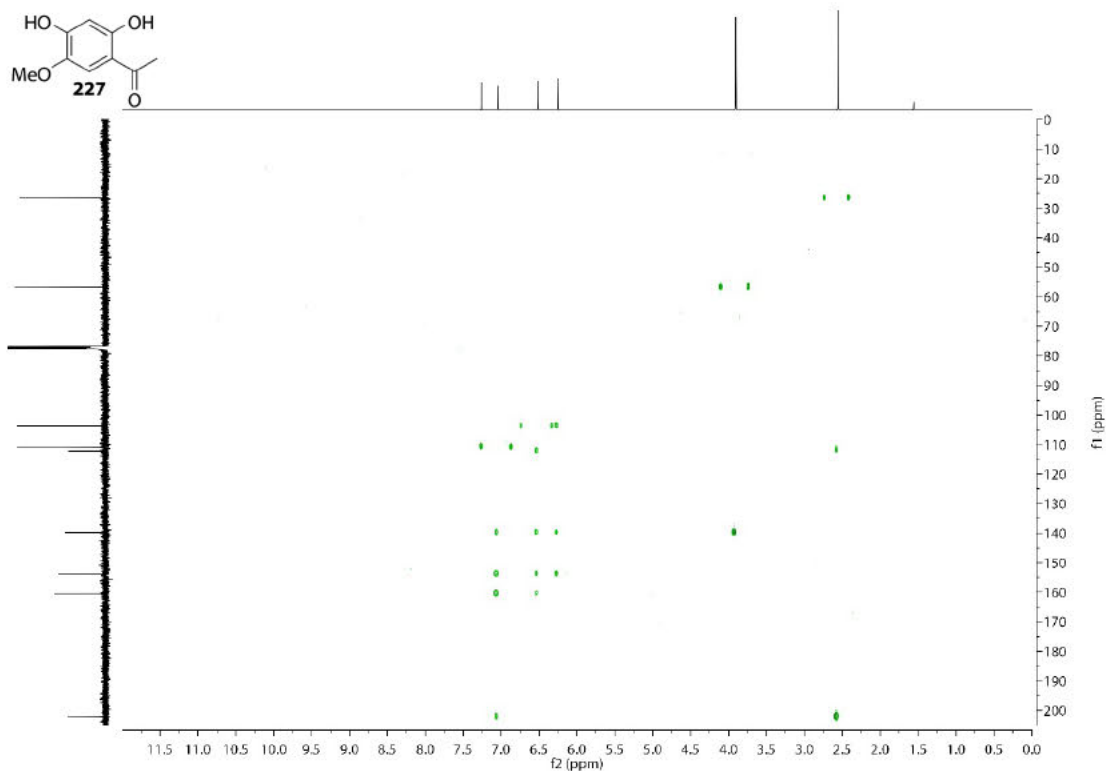
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 227.



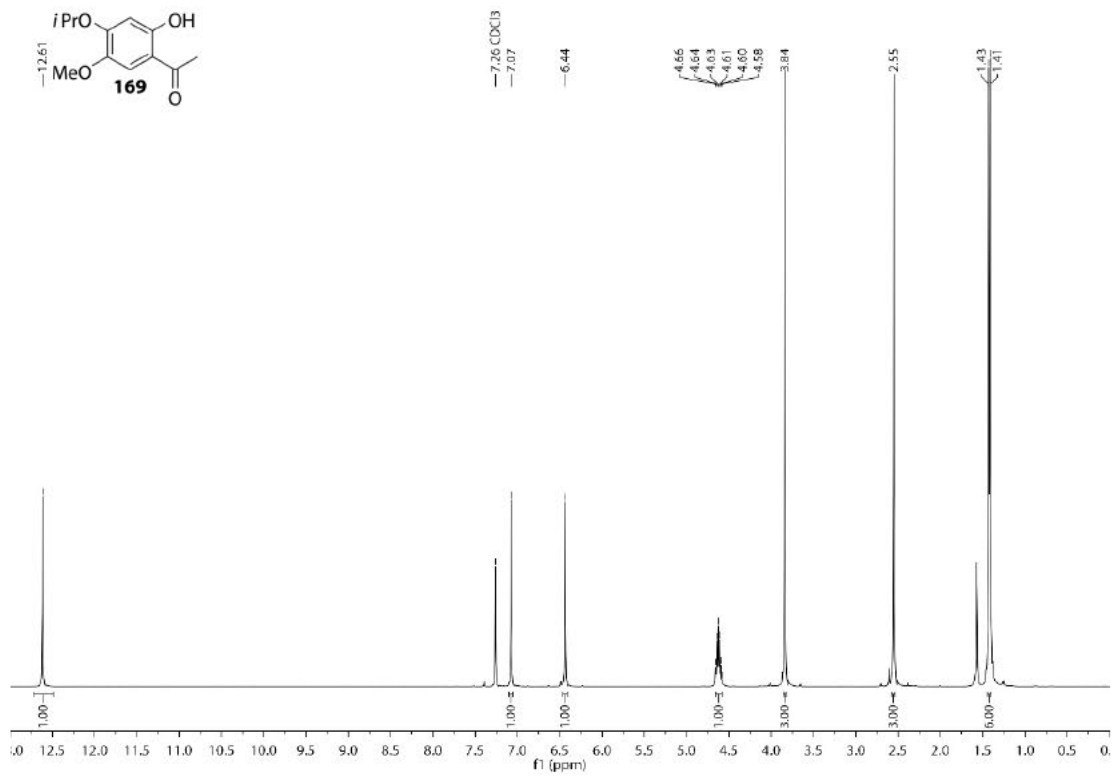
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 227.



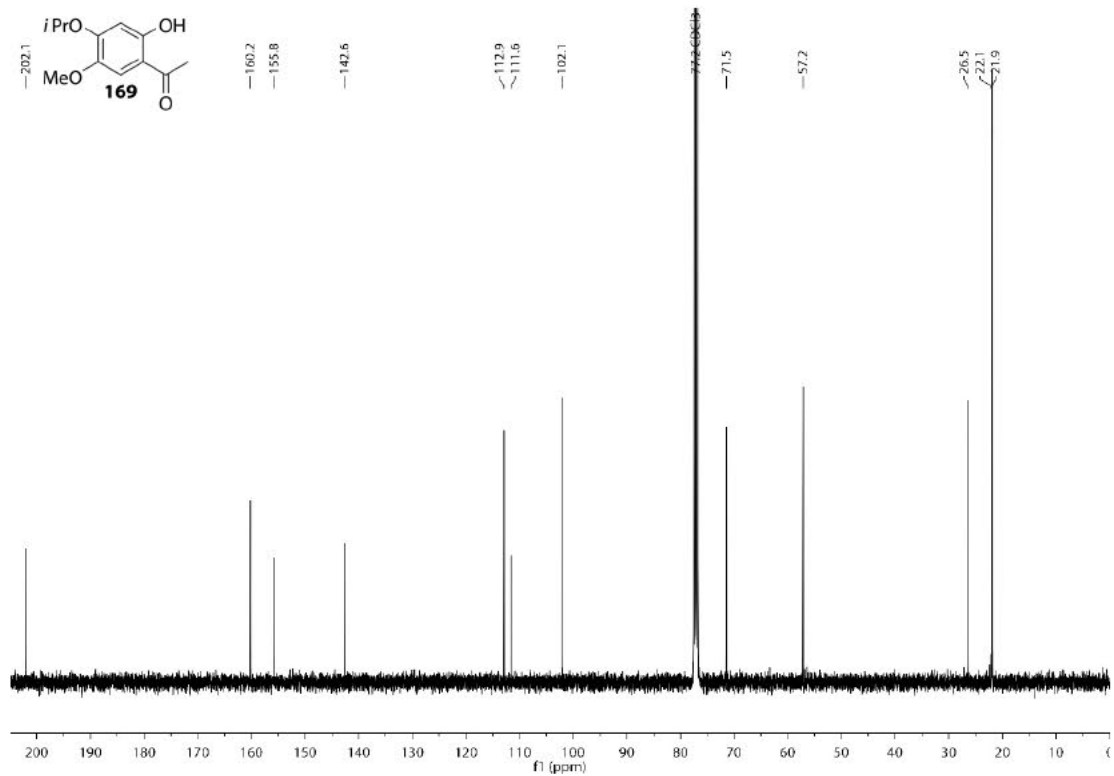
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 227.

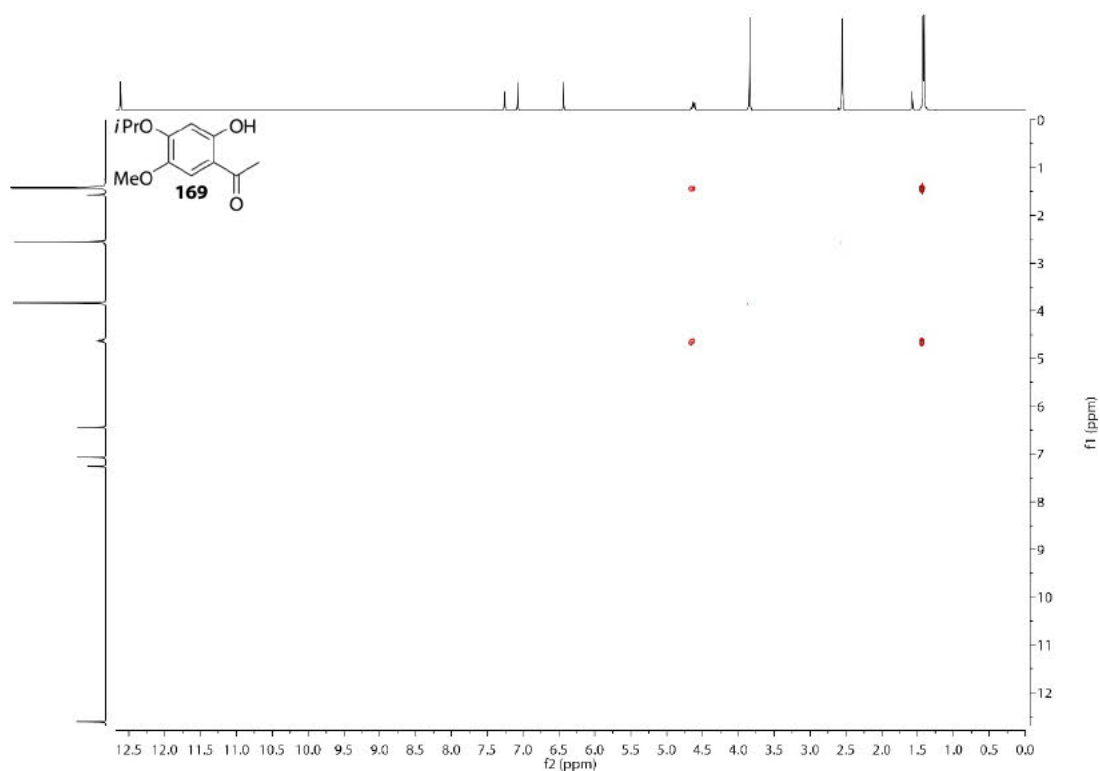
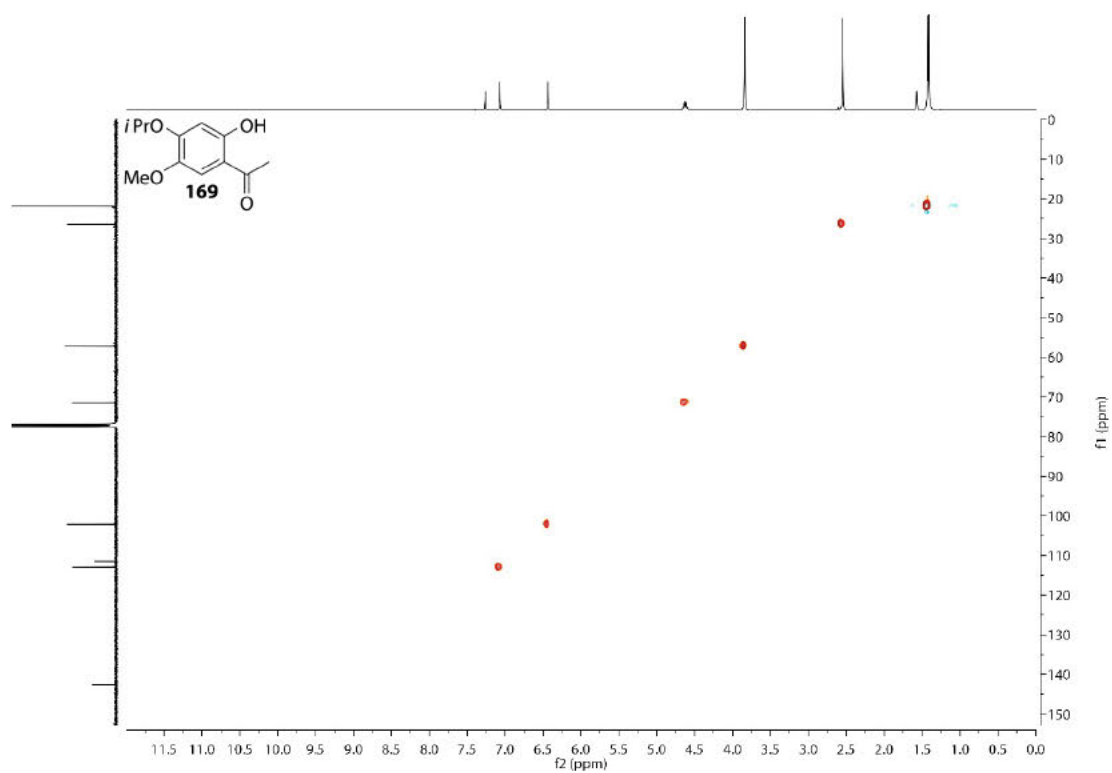


<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 169.

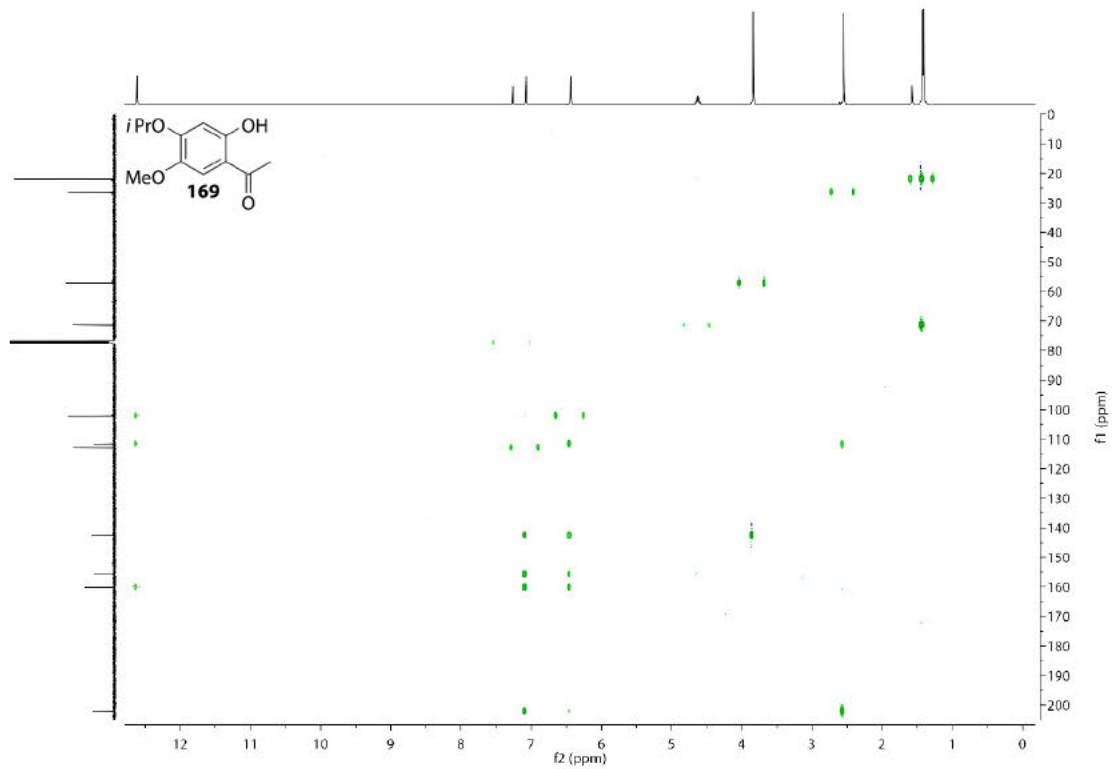


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 169.

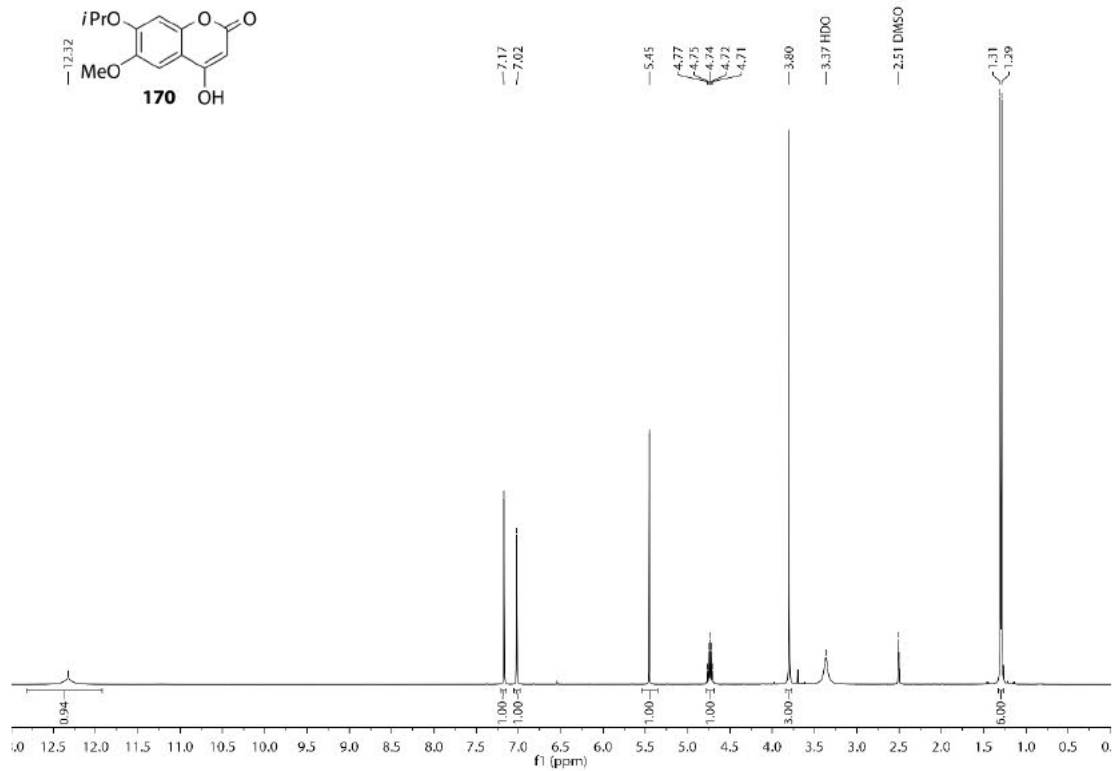


COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **169**.HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung **169**.

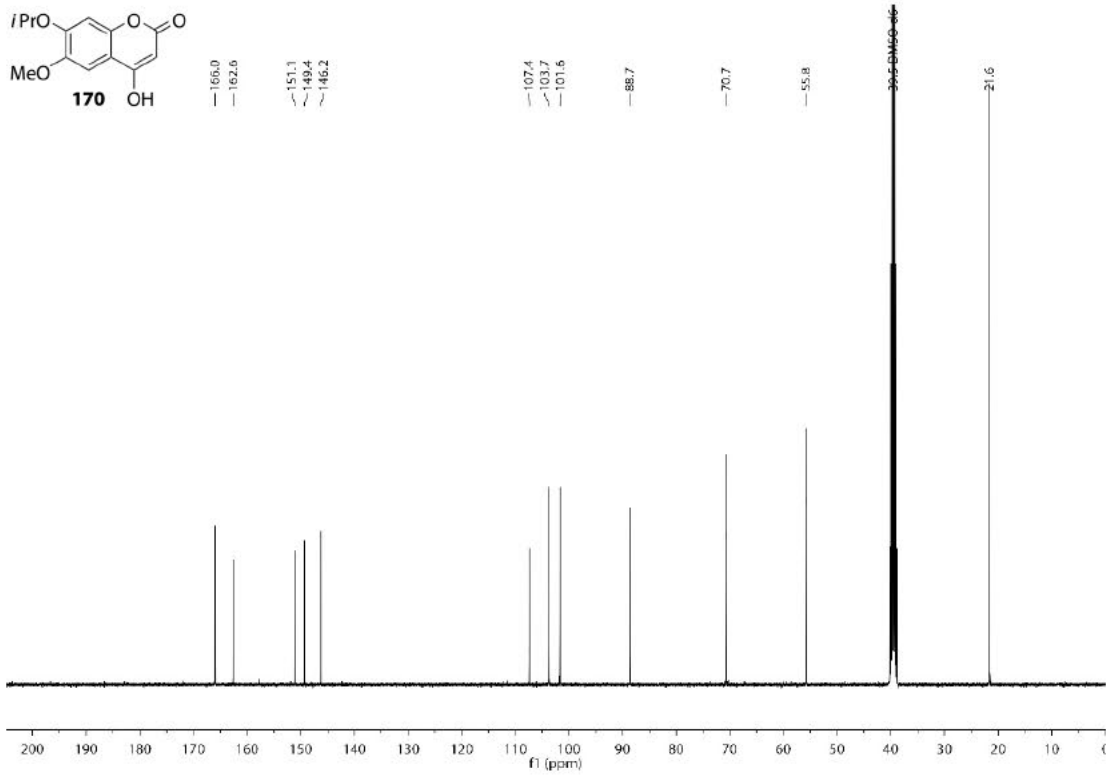
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 169.



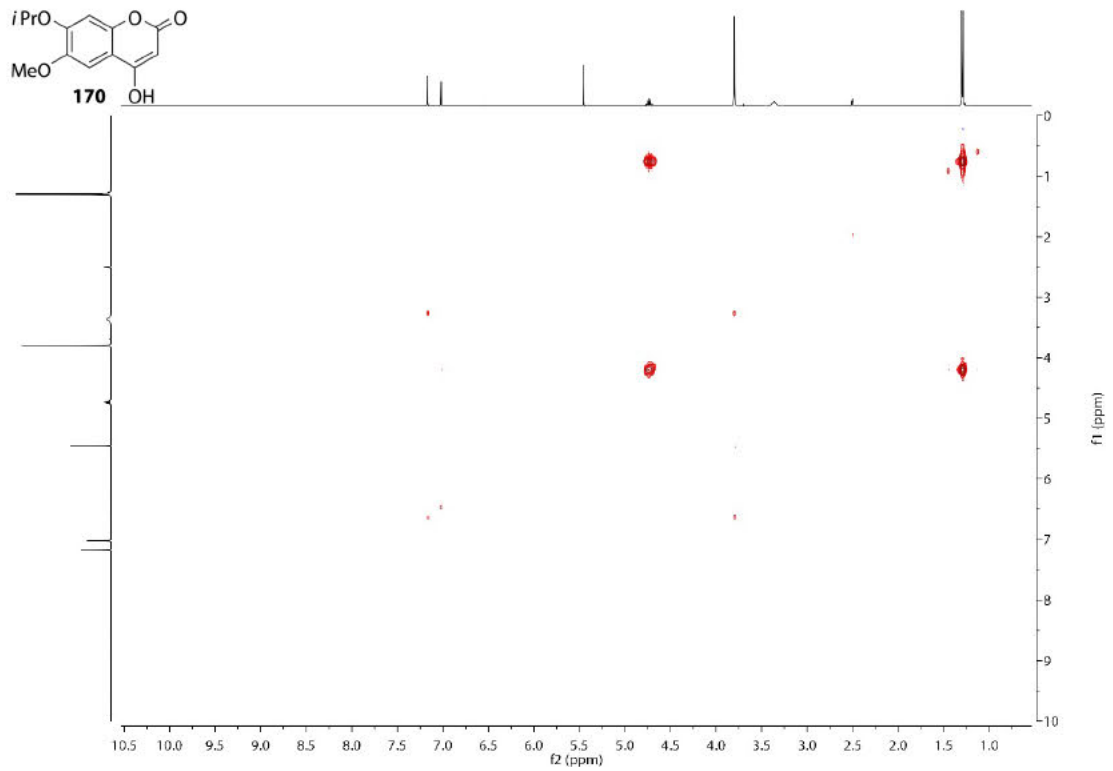
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 170.



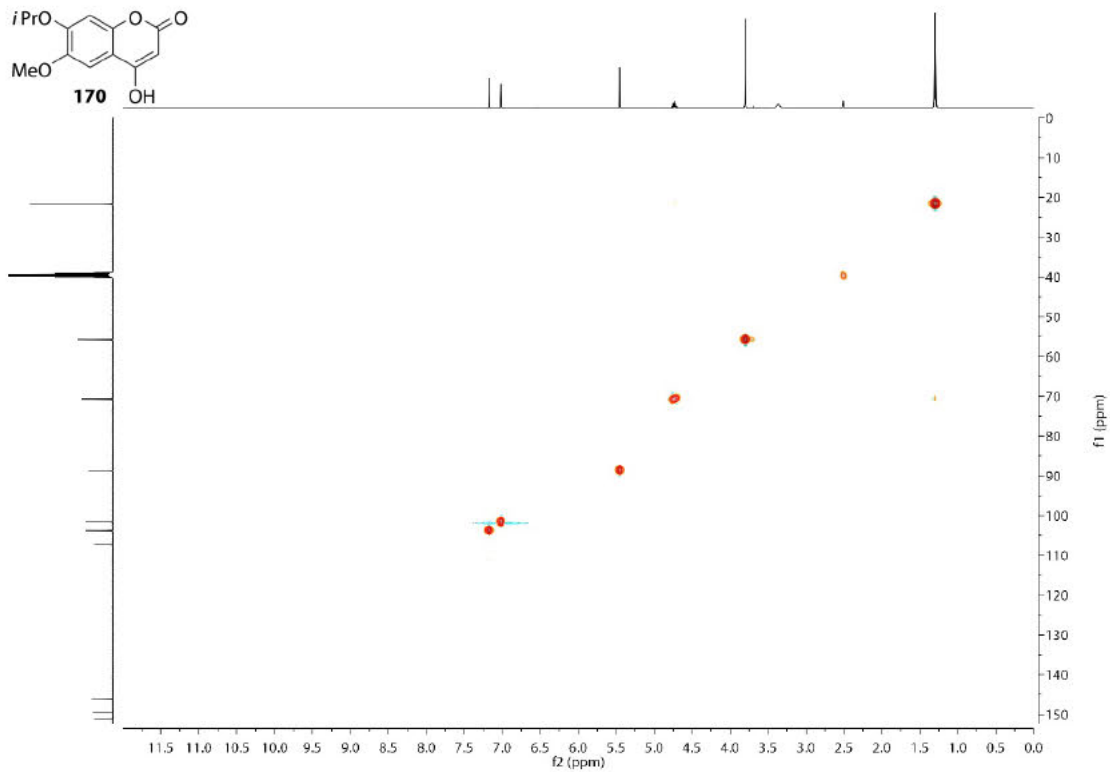
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 170.



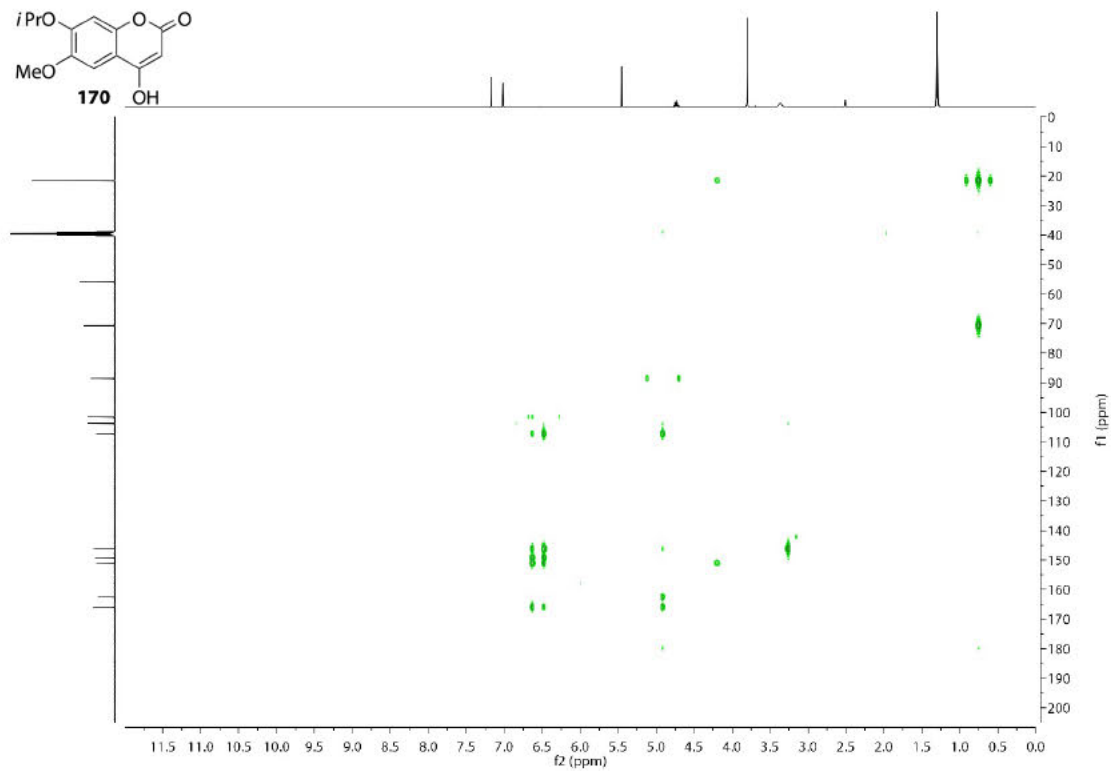
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 170.



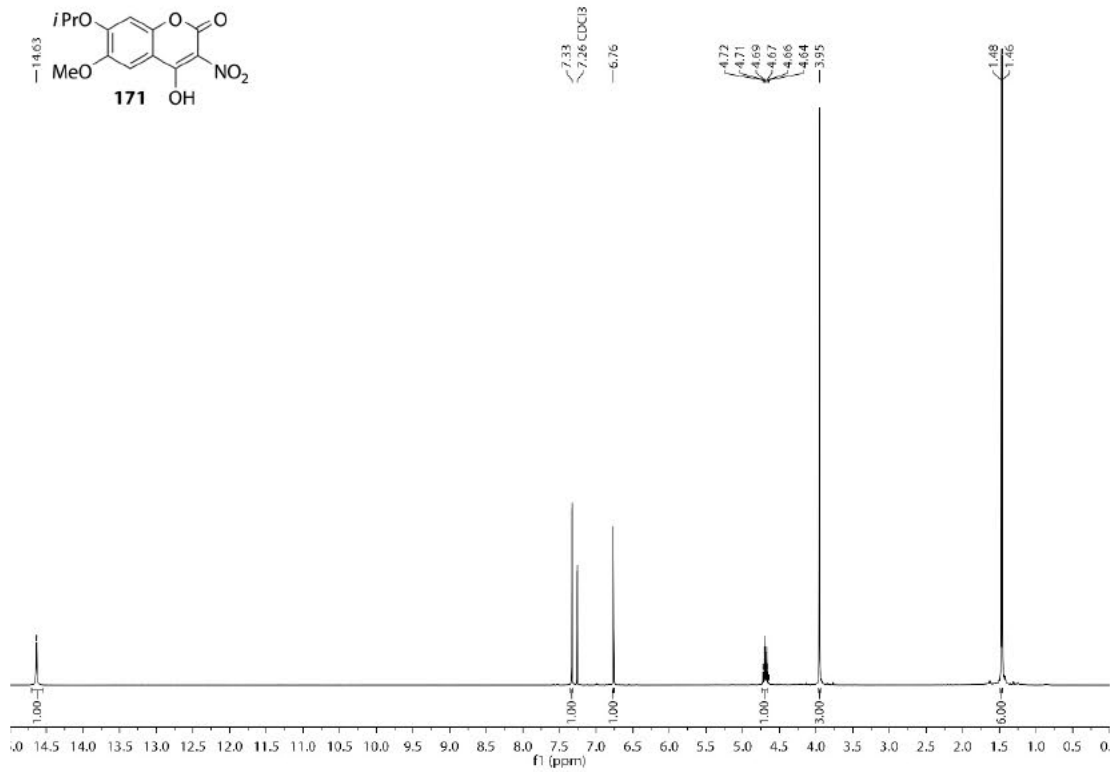
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 170.



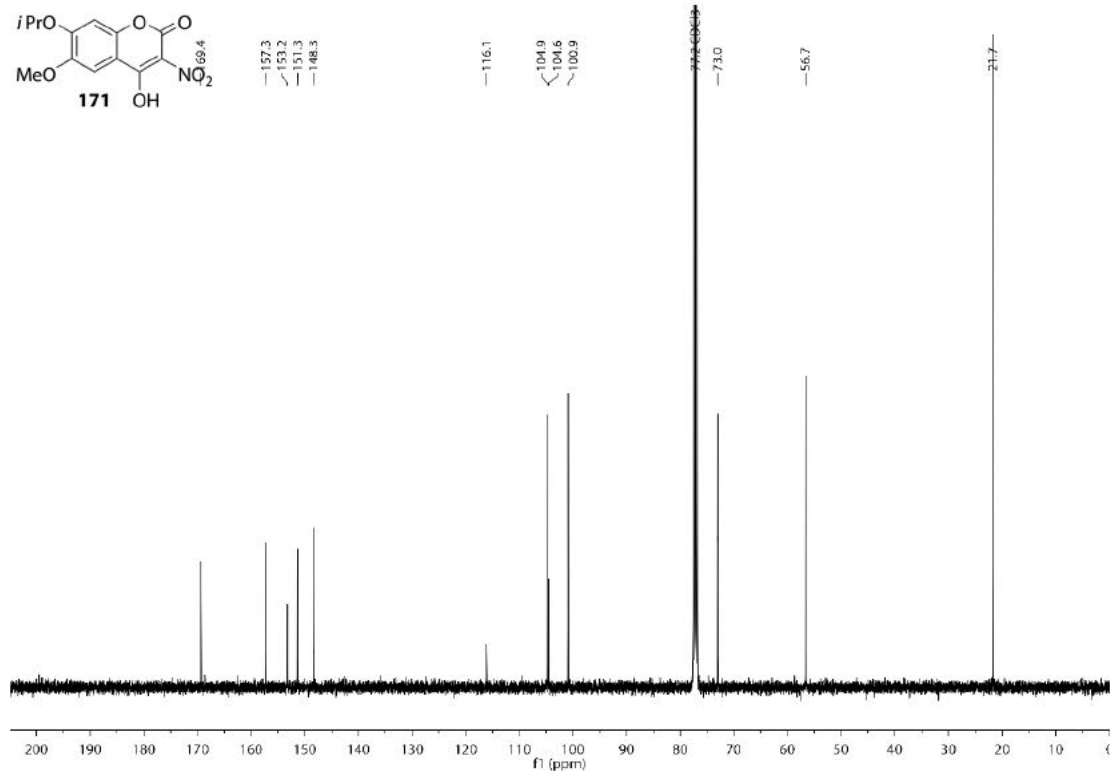
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) von Verbindung 170.



<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 171.

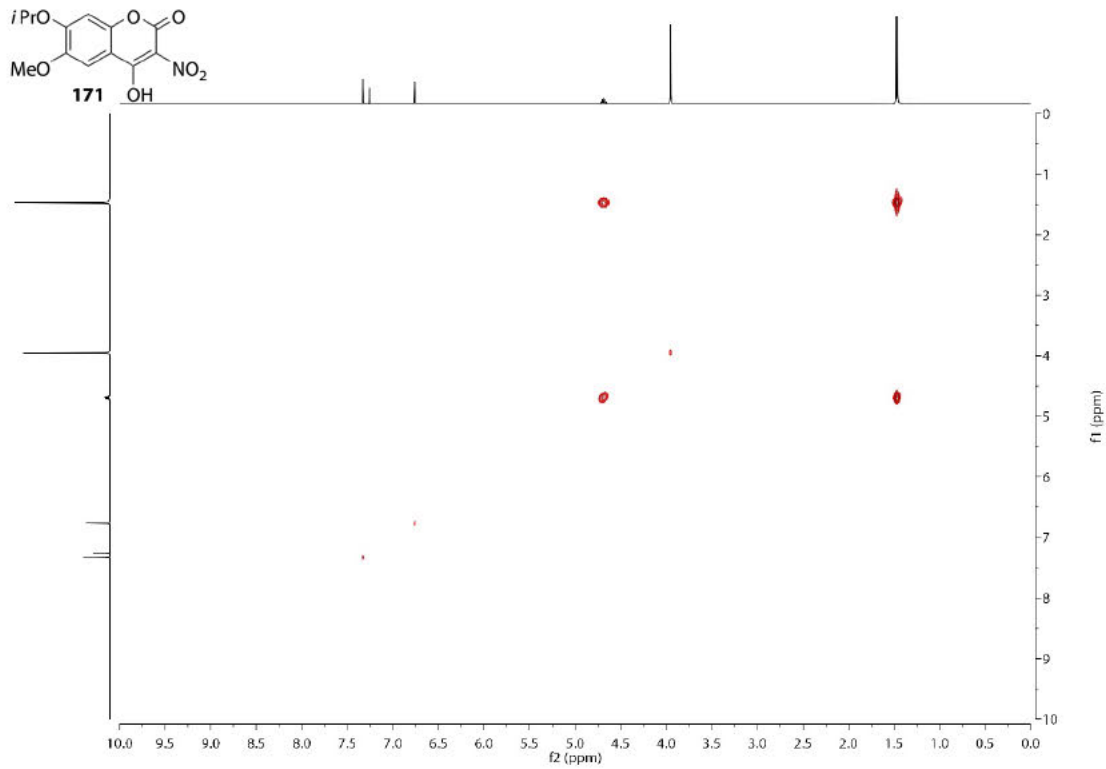


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 171.

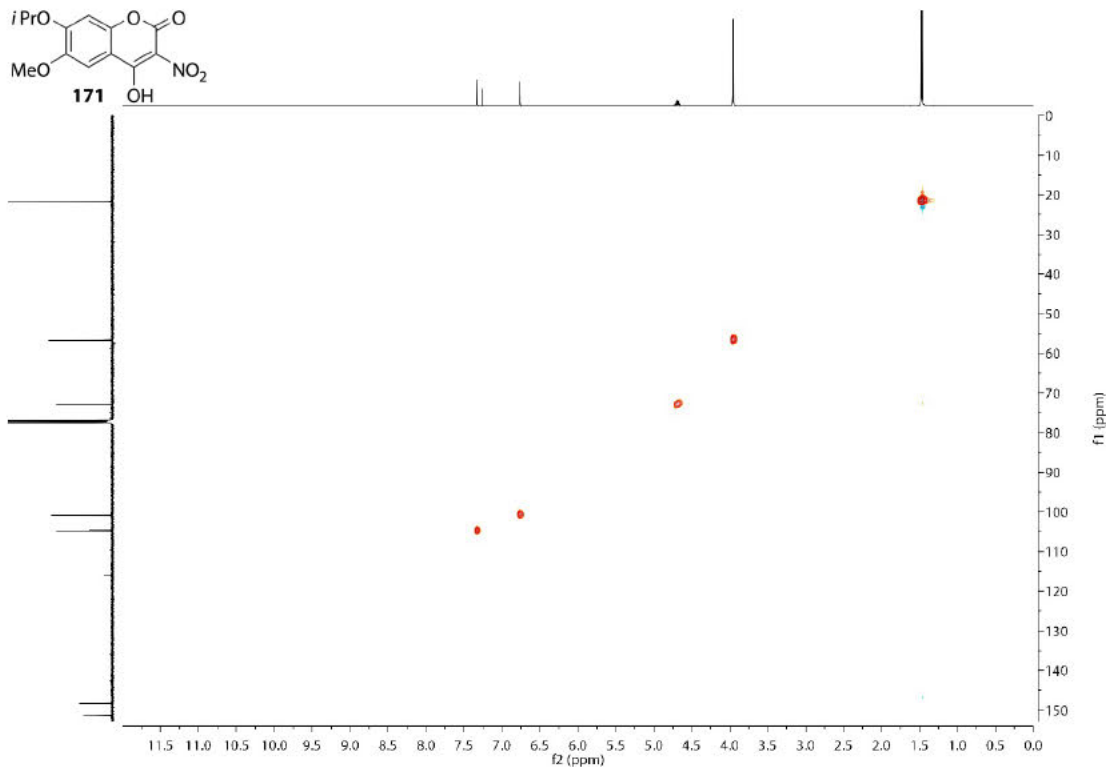




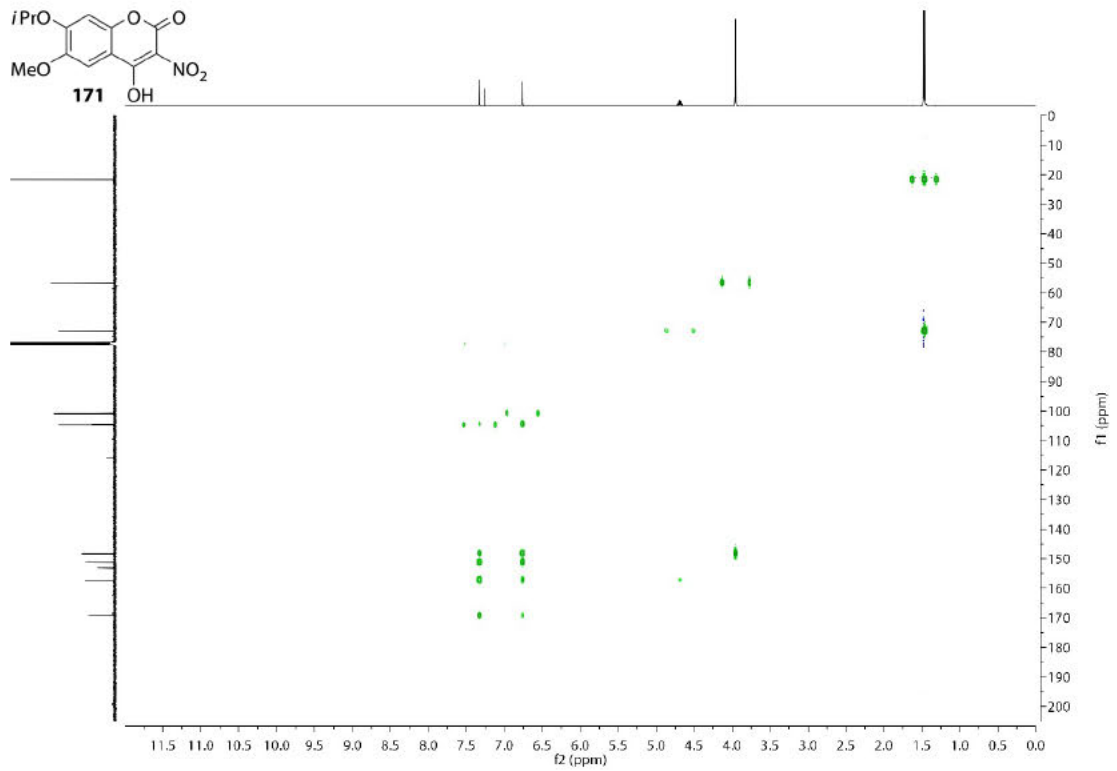
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 171.



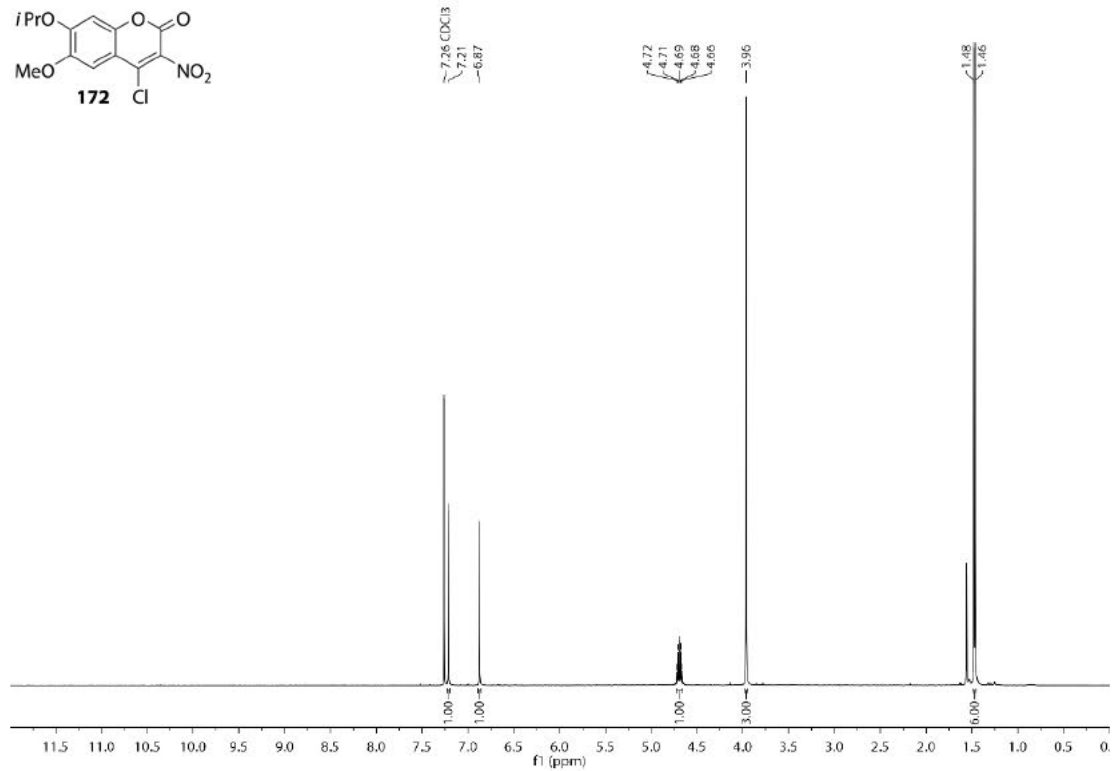
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 171.



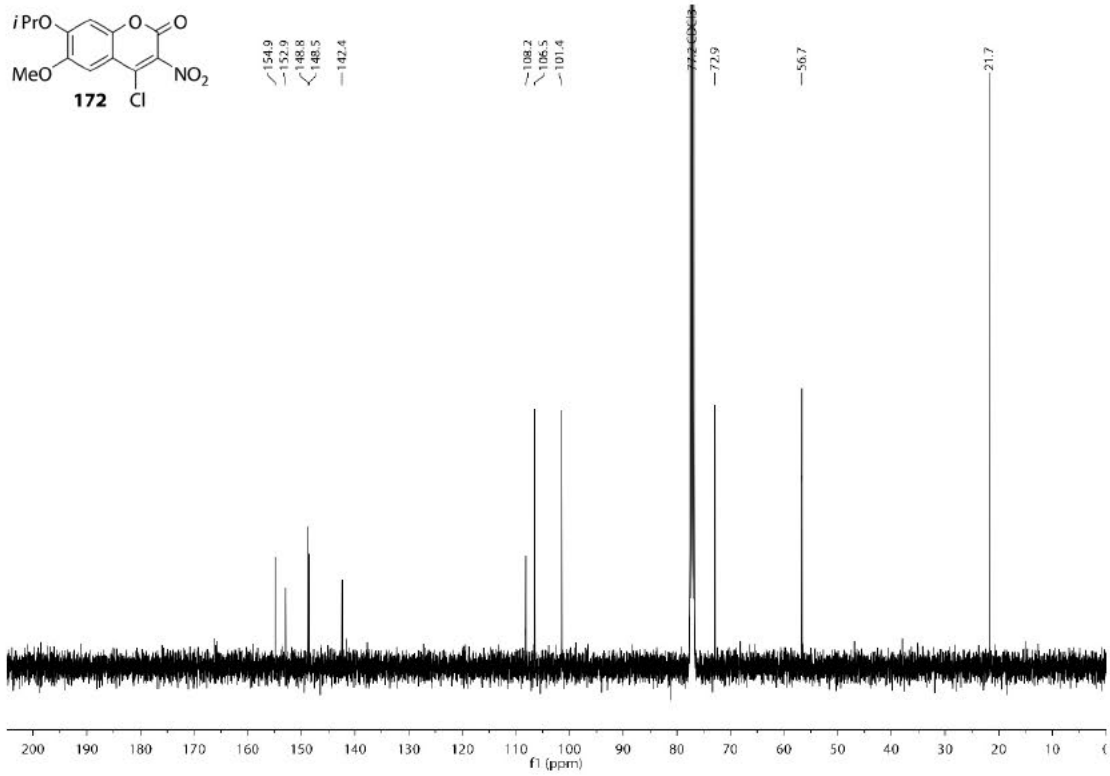
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 171.



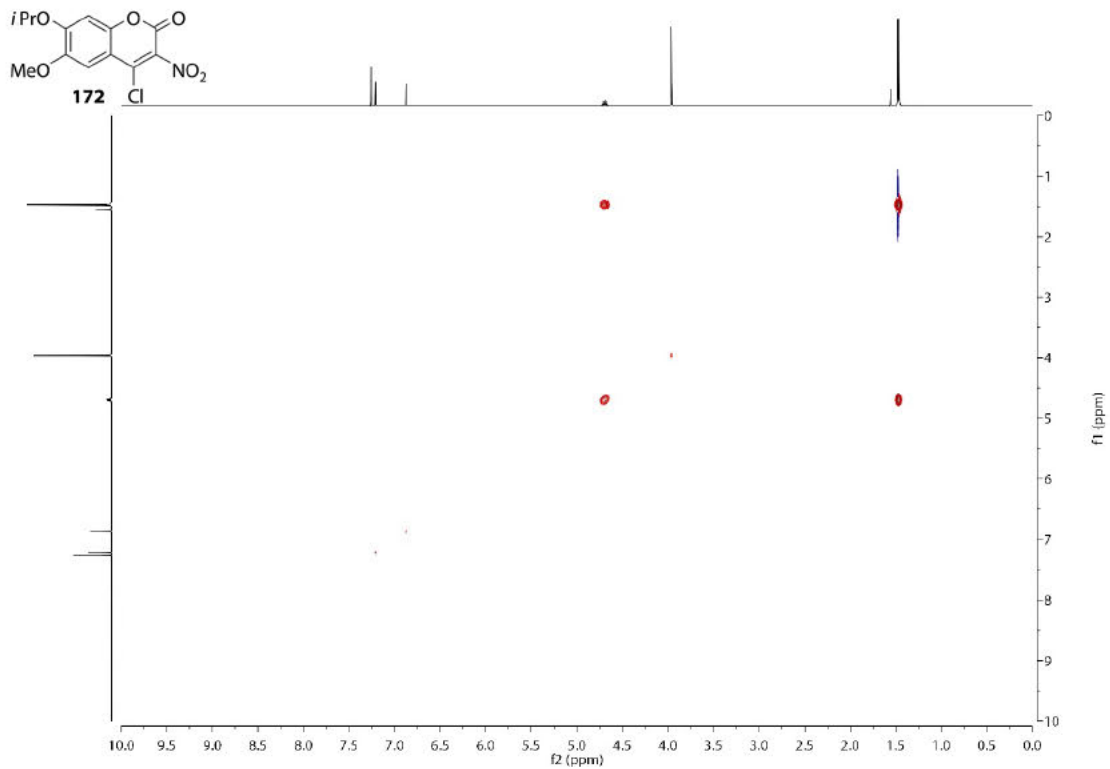
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 172.



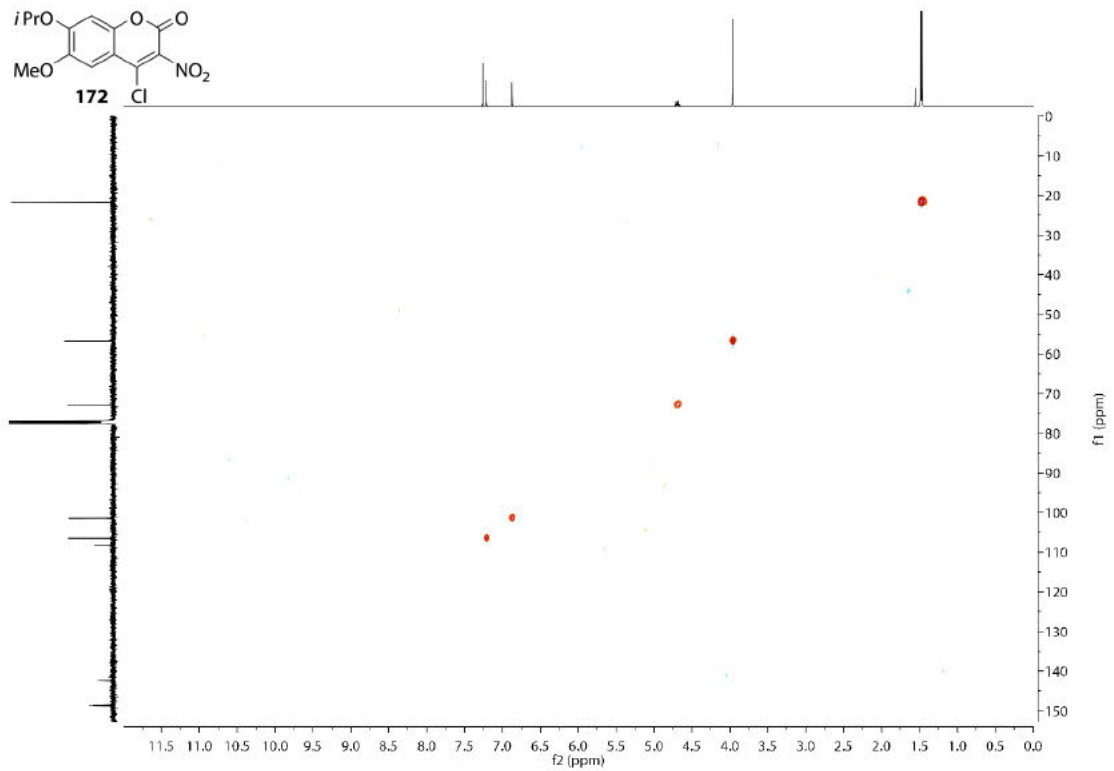
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 172.



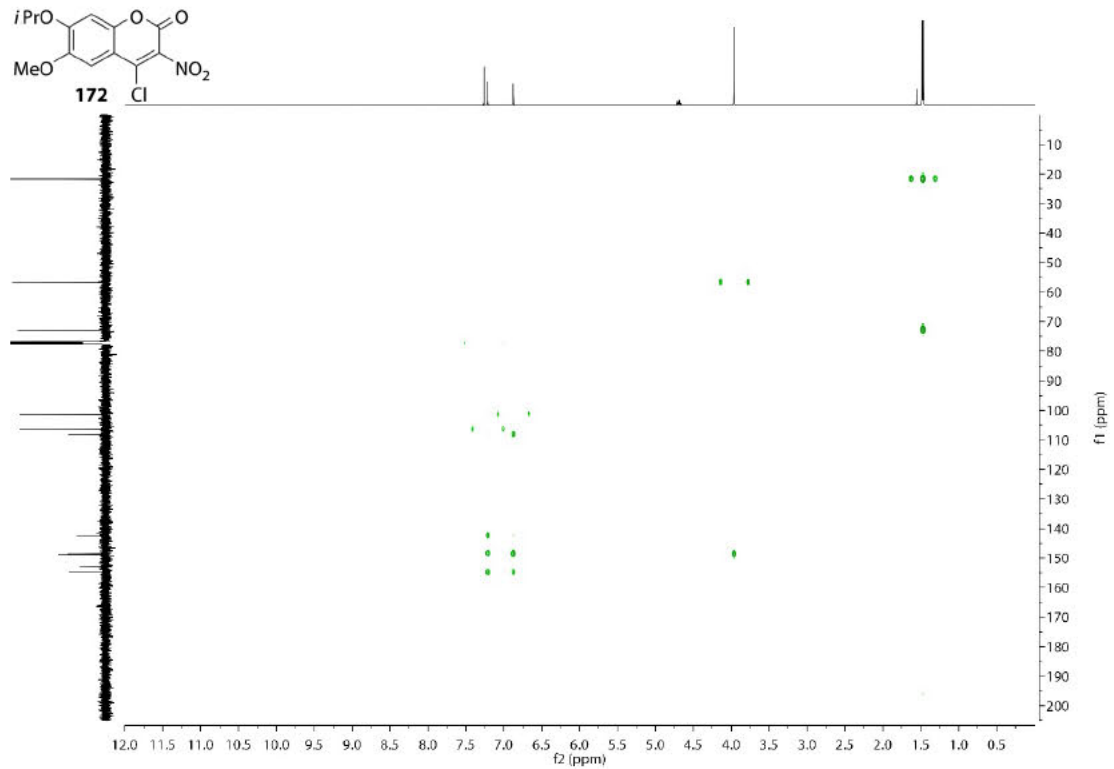
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 172.



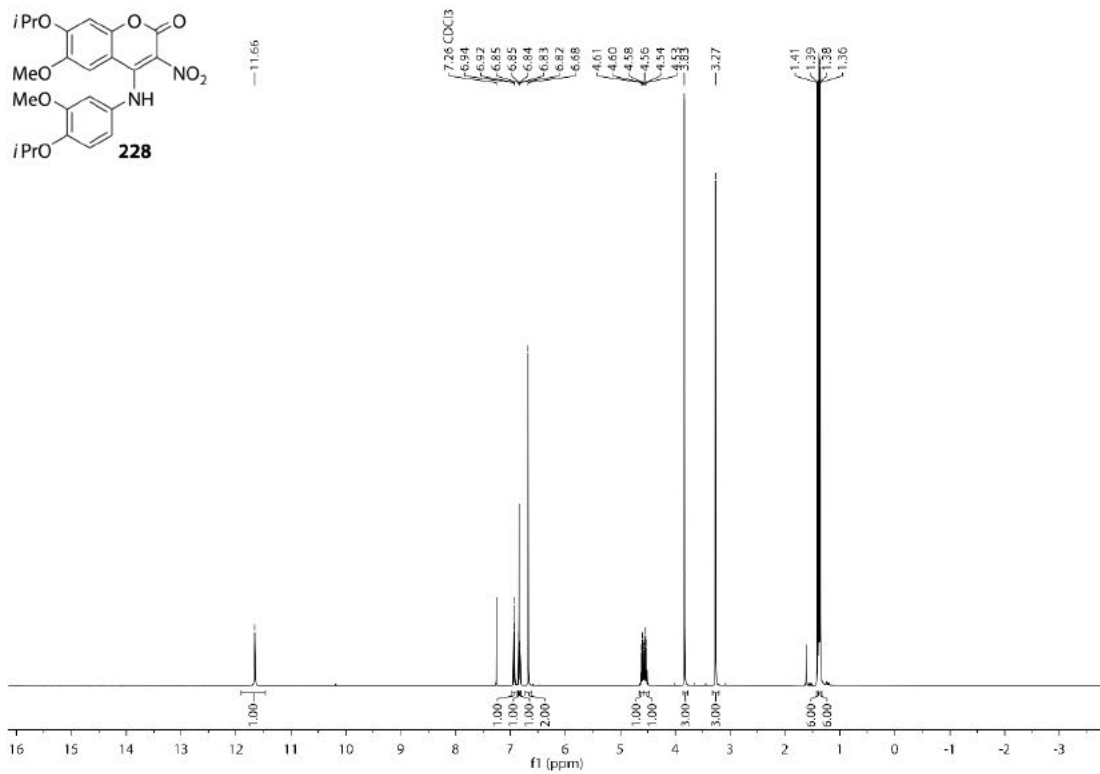
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 172.



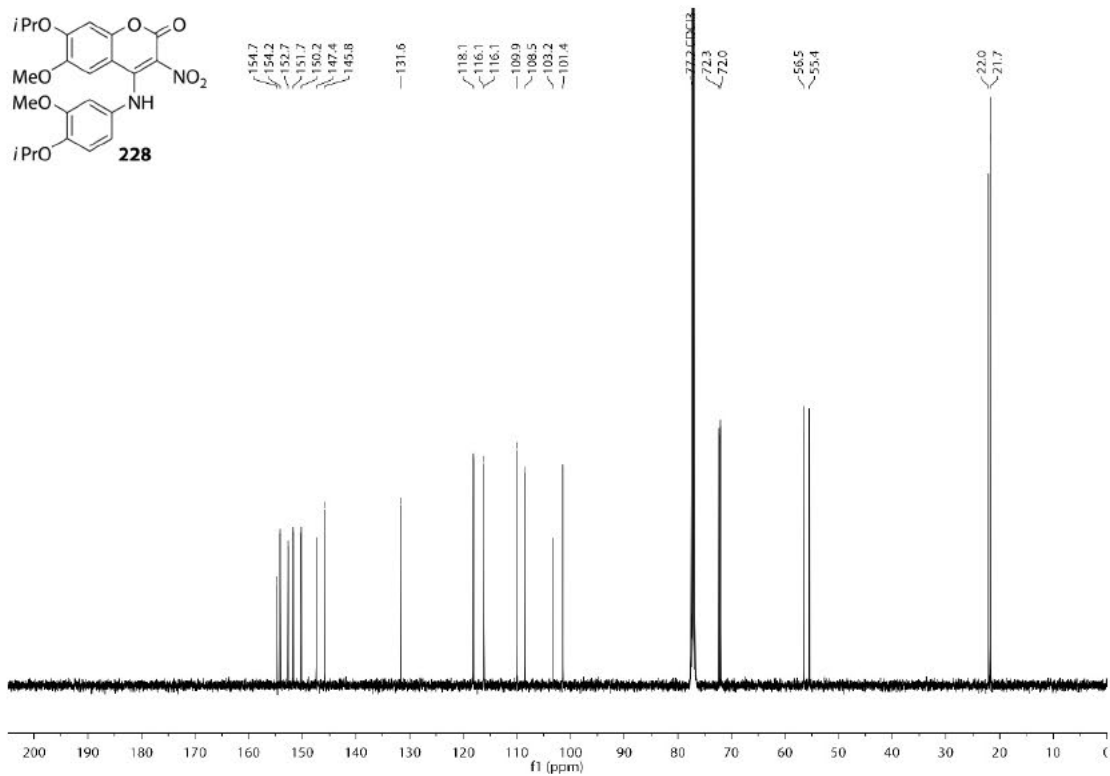
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 172.



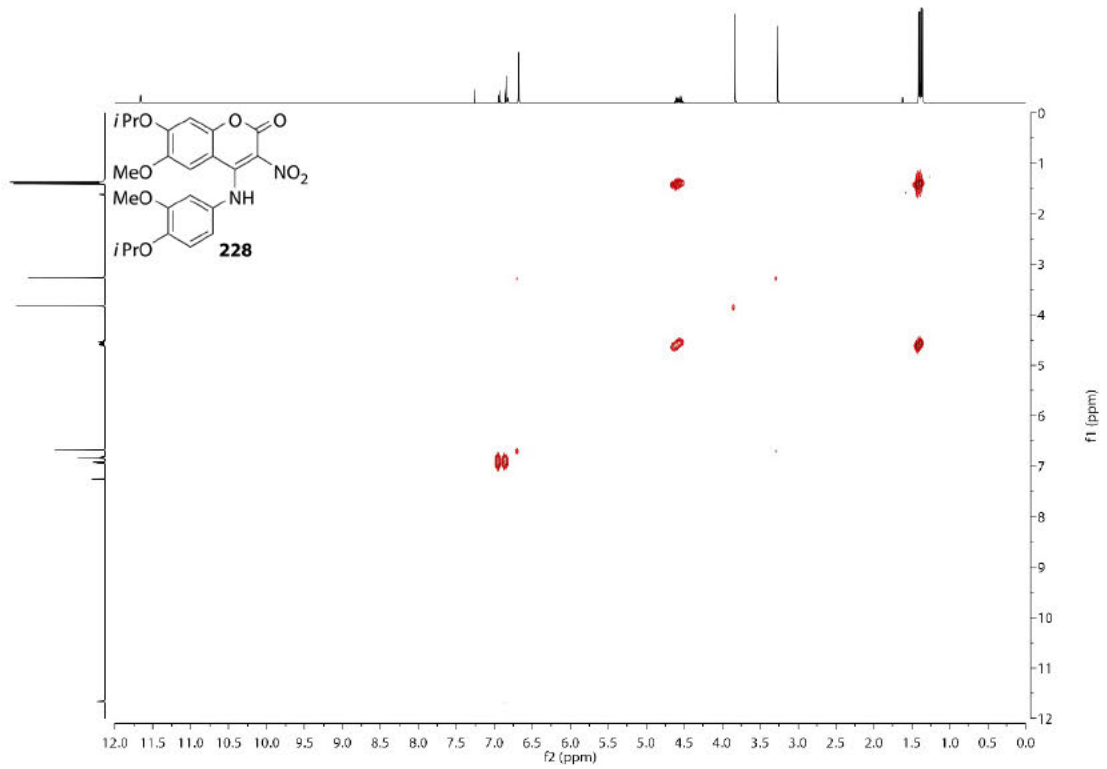
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 228.



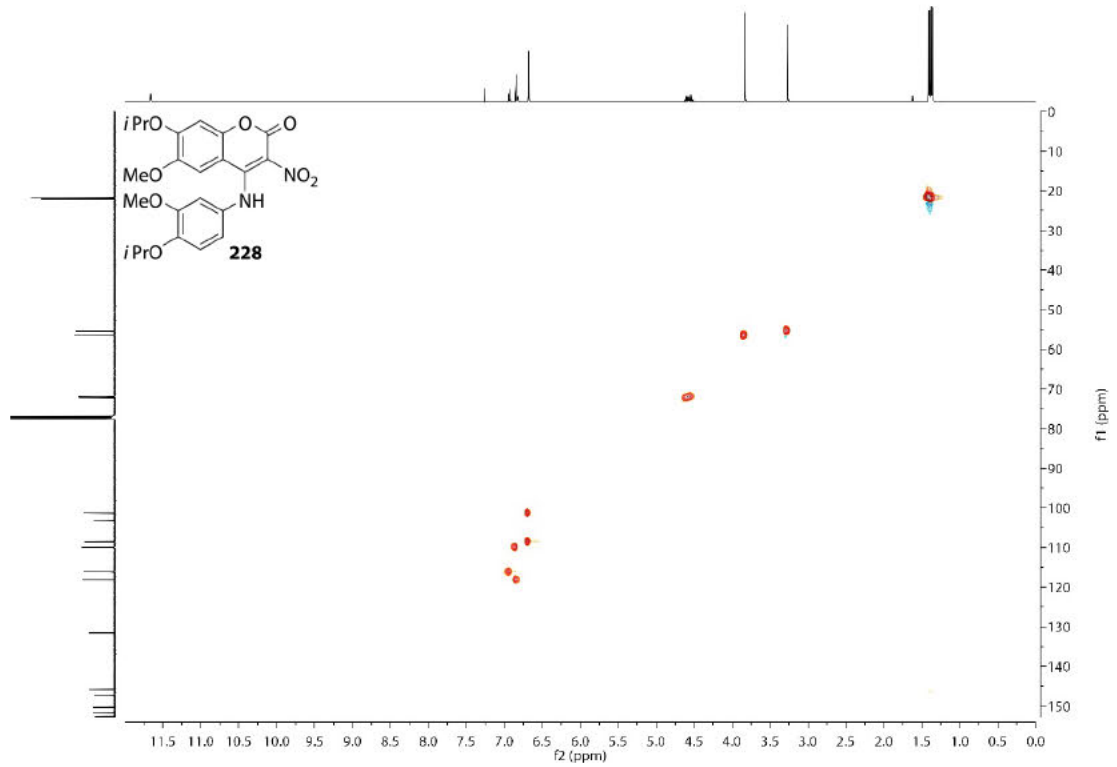
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 228.



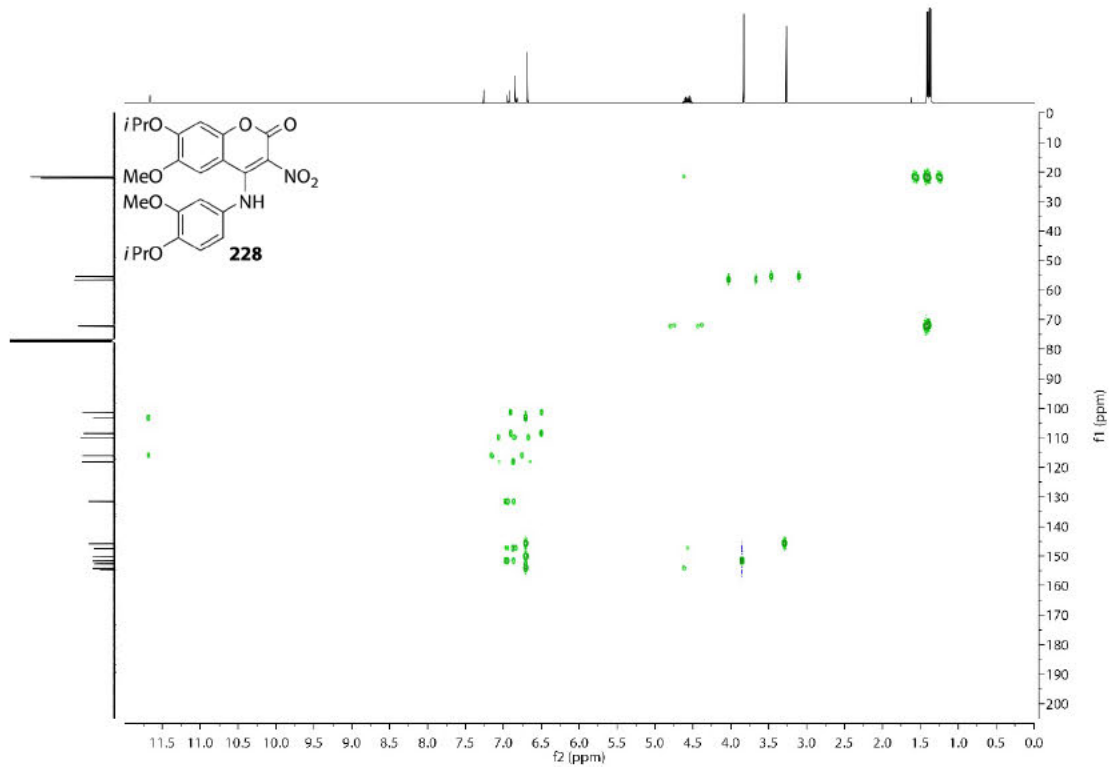
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 228.



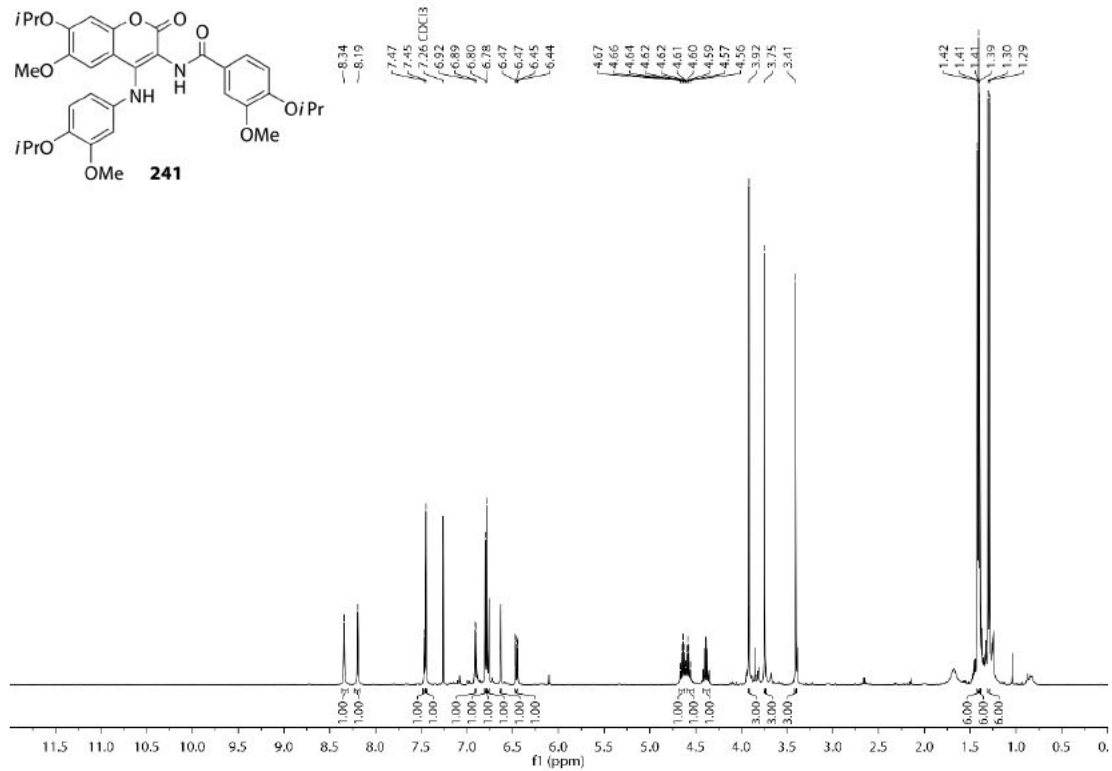
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 228.



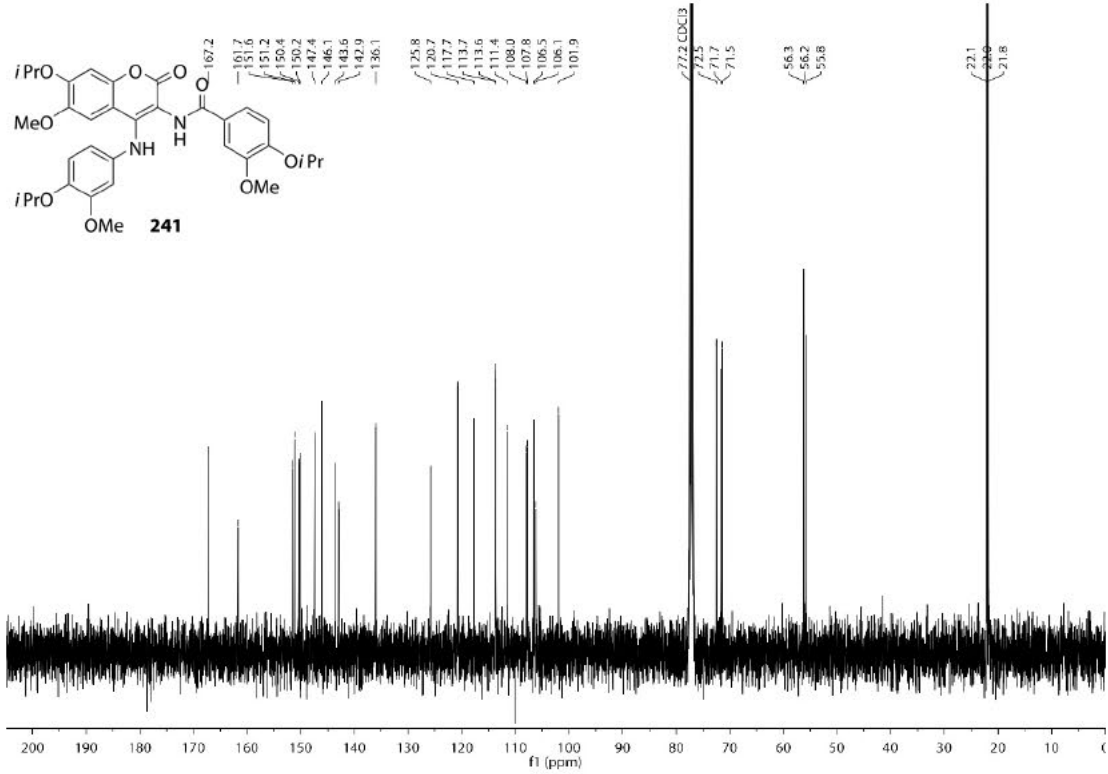
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 228.



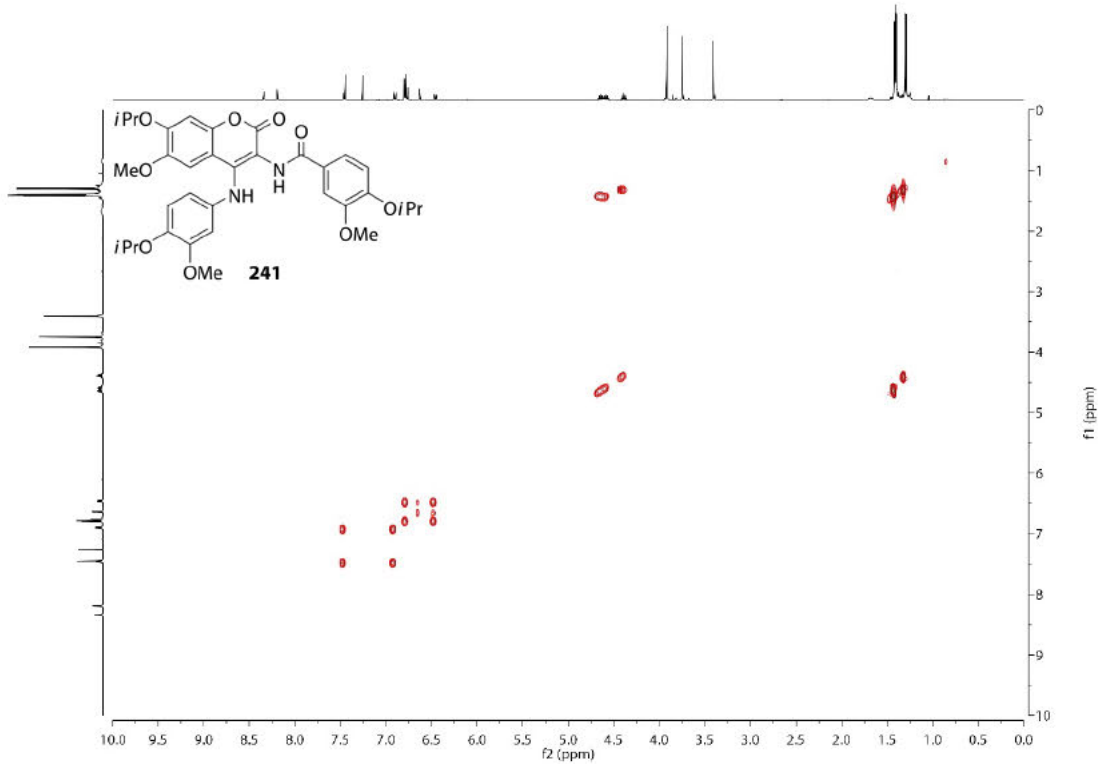
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 241.



$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 241.

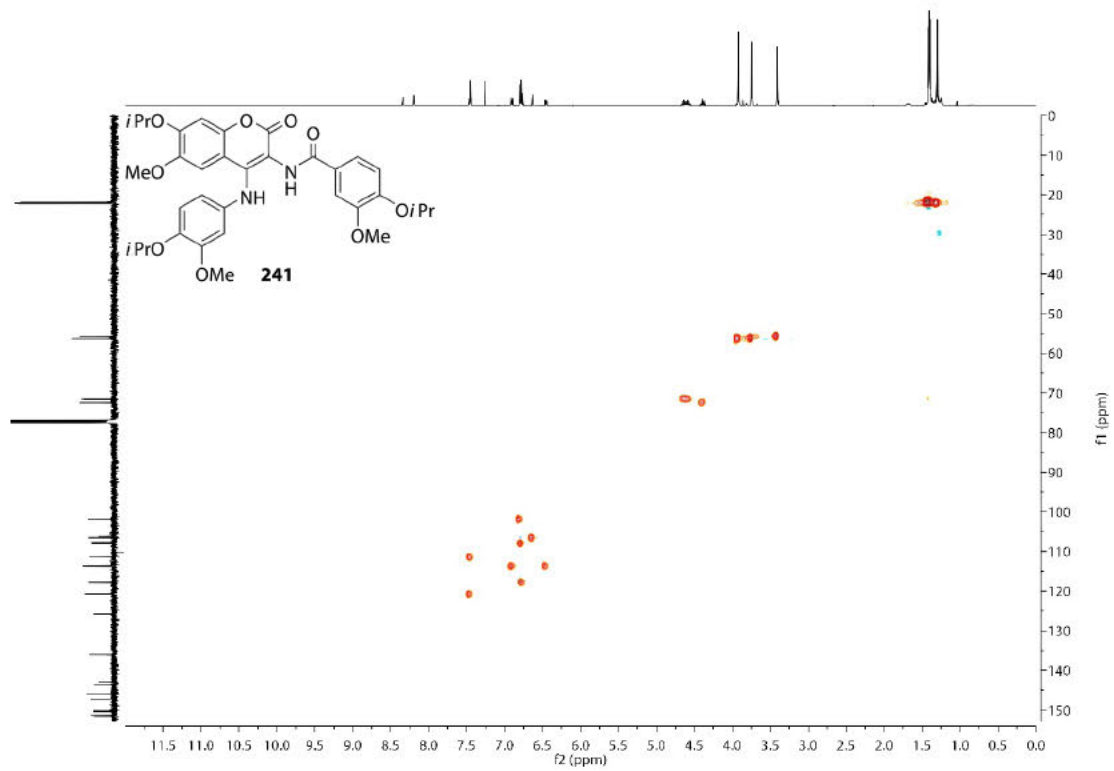


COSY-NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung 241.

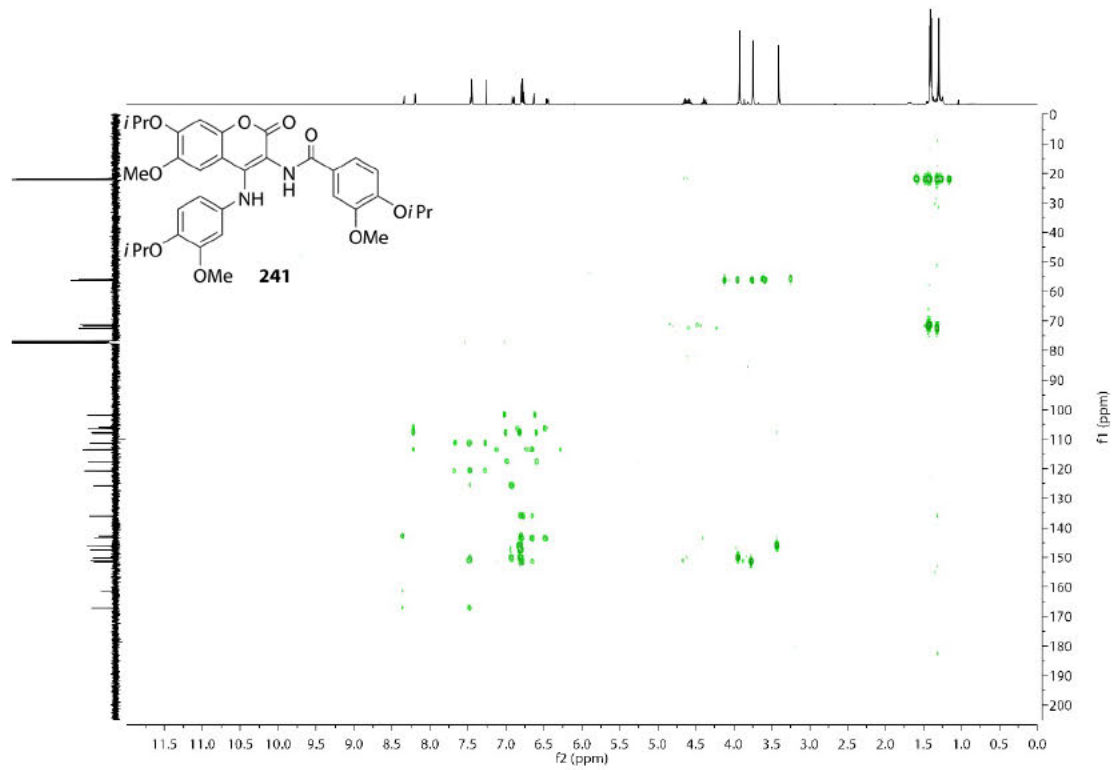




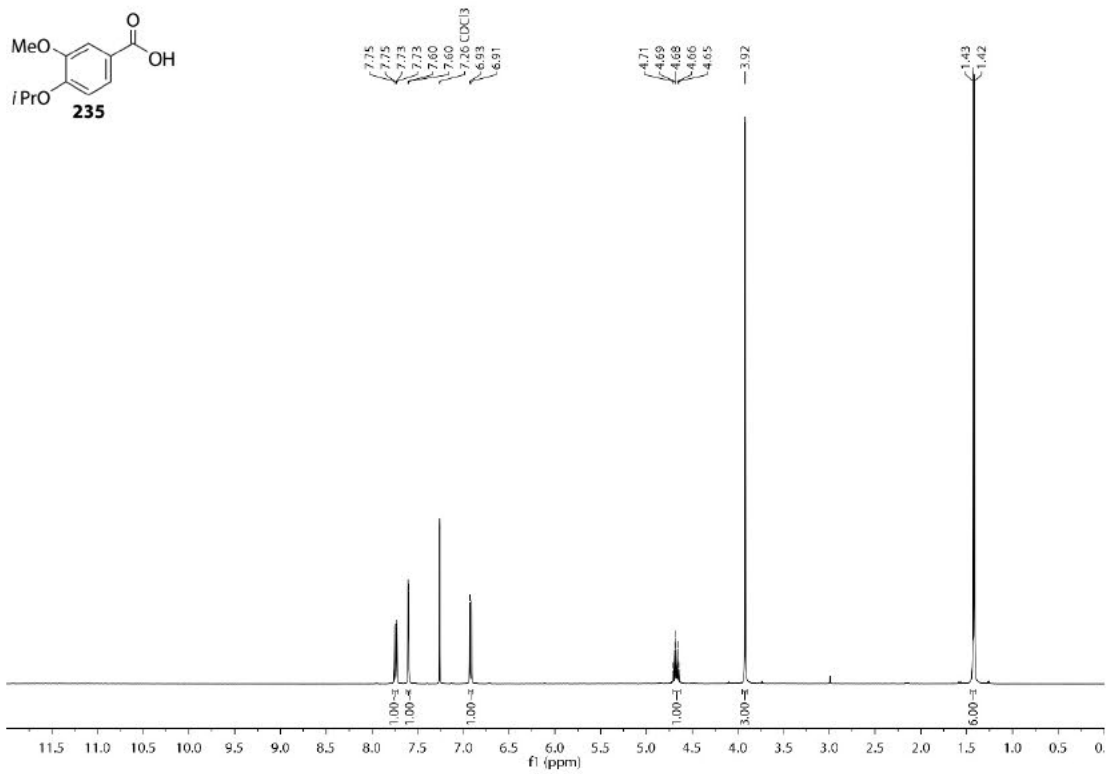
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 241.



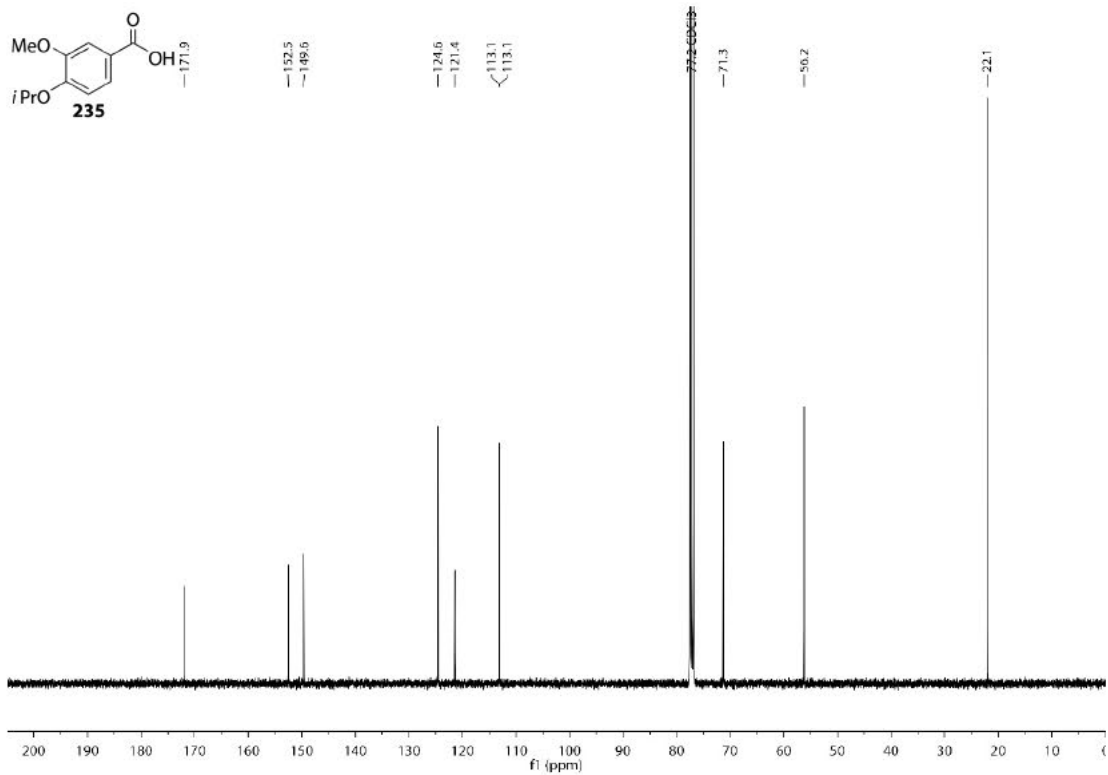
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 241.



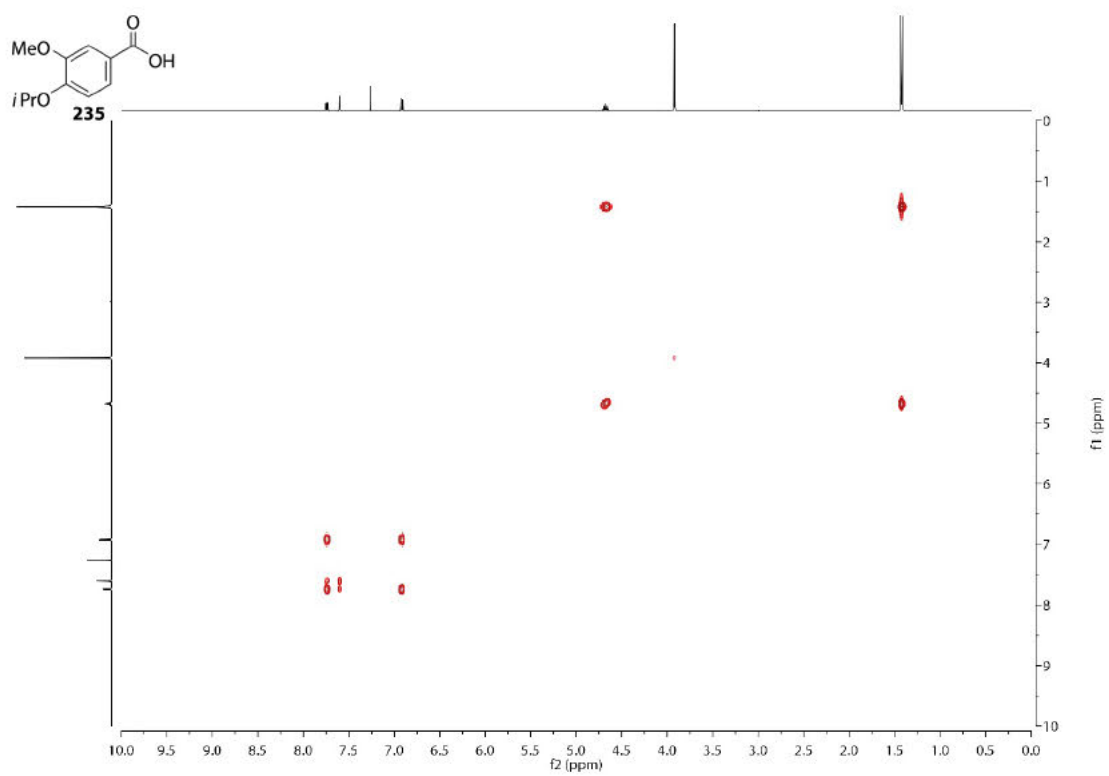
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 235.



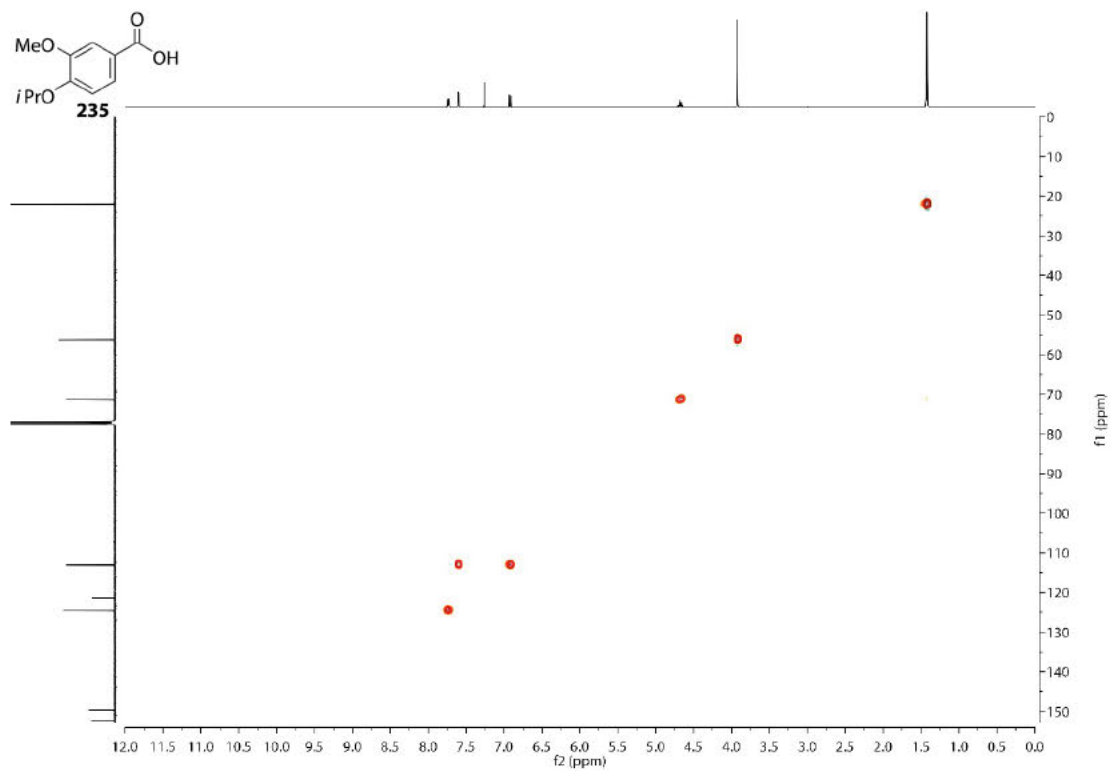
<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 235.



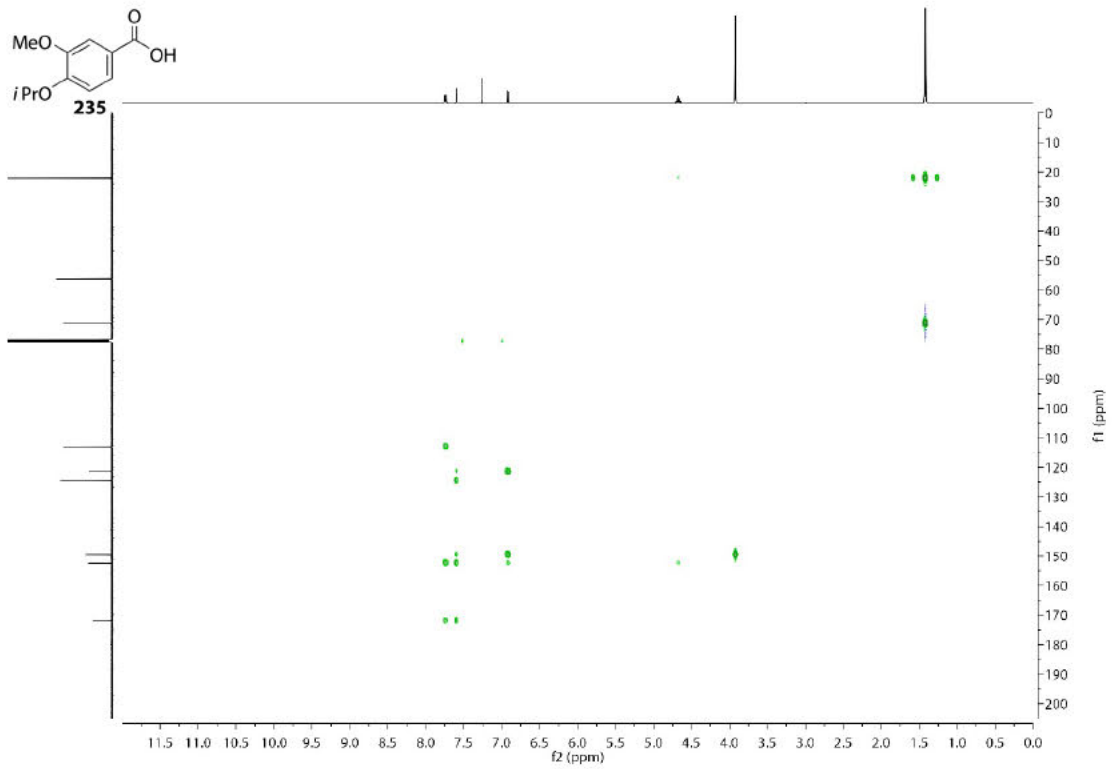
COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 235.



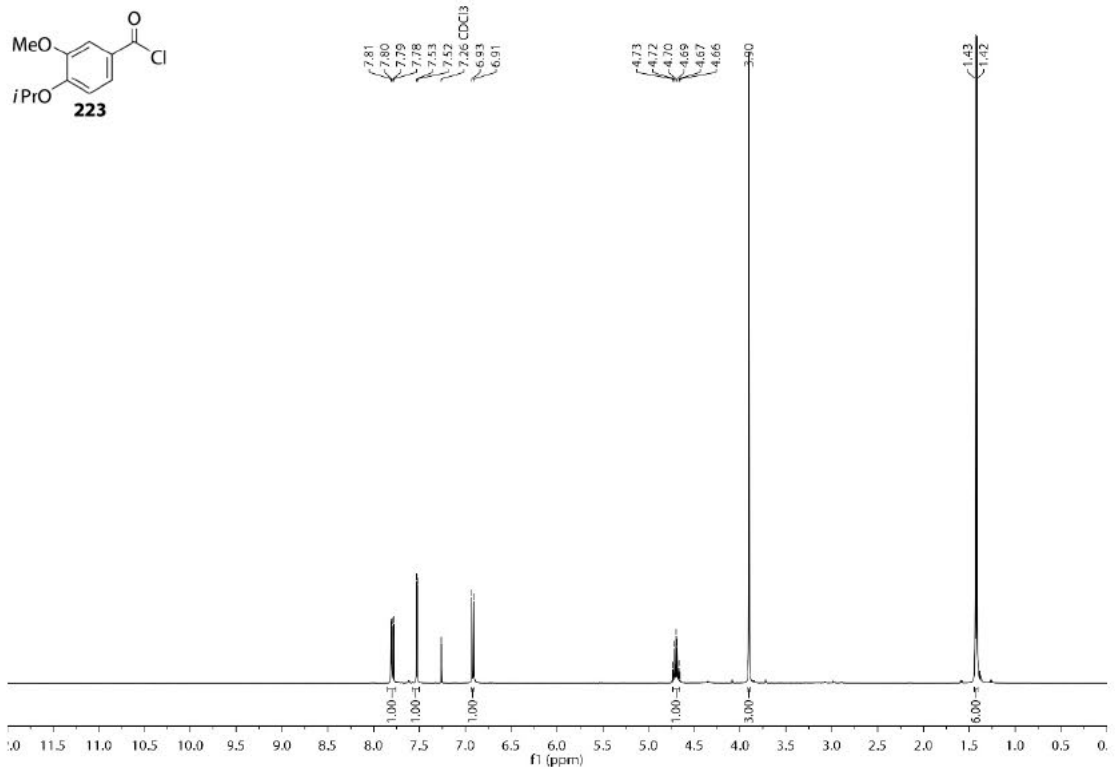
HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 235.



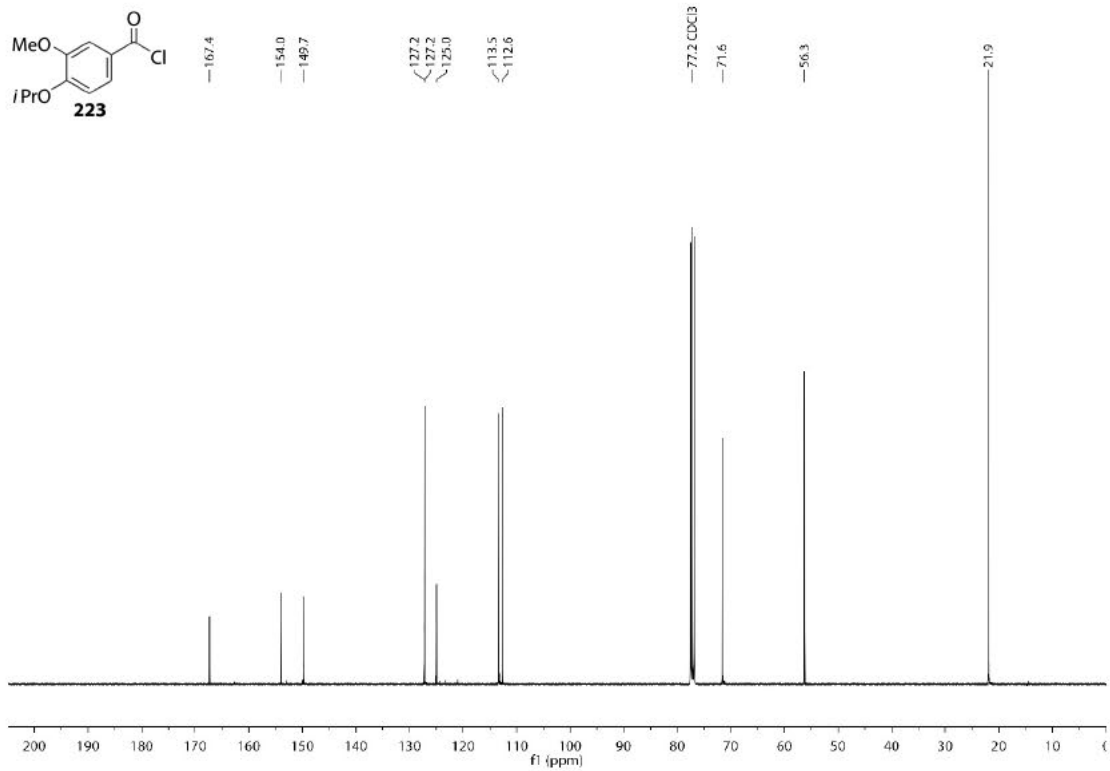
HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 235.



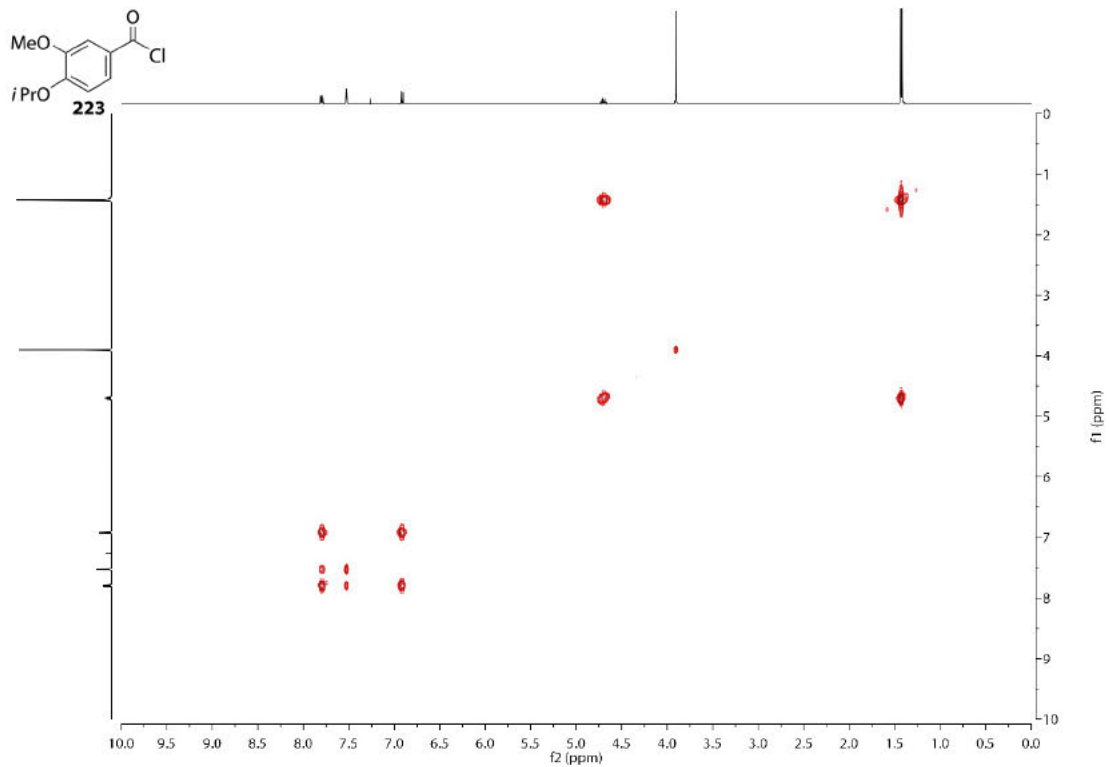
<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 223.

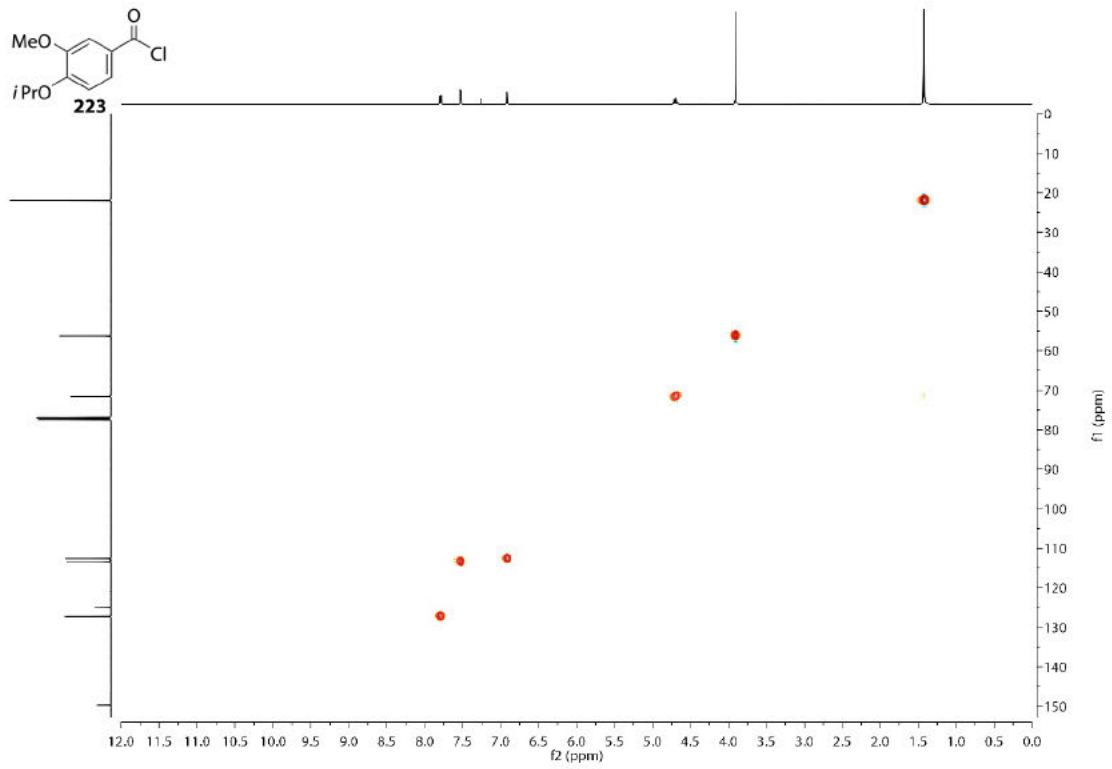
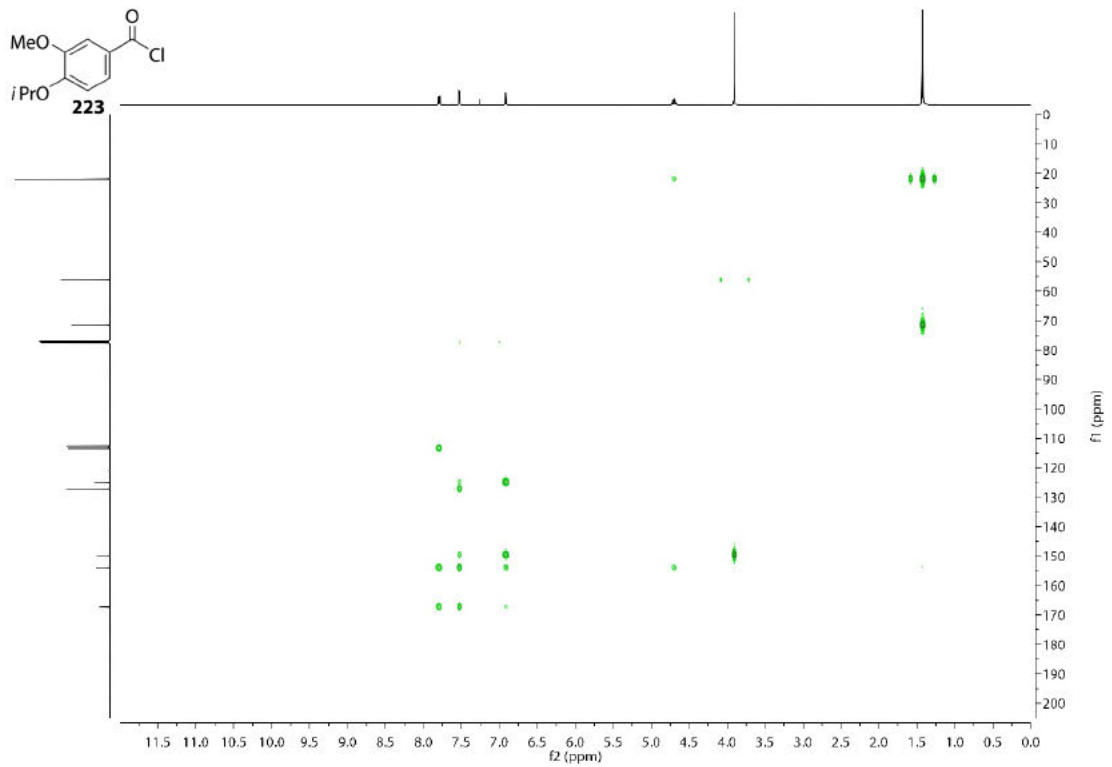


<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 223.



COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 223.



HSQC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 223.HMBC-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von Verbindung 223.

## **C Lebenslauf**

