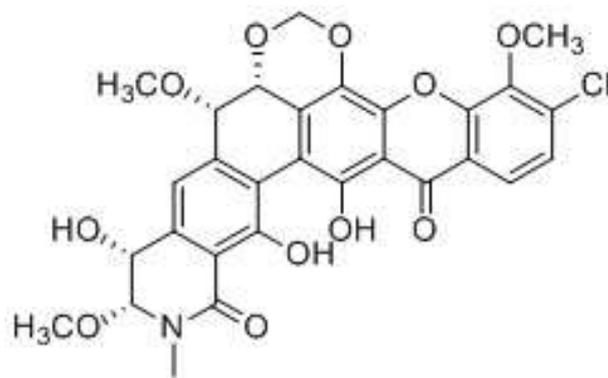


Fortschritte bei der Totalsynthese

von

Lysolipin I

Studien zur Synthese des Südfragments



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr.rer.nat.) der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen-Friedrichs-Wilhelms Universität Bonn

Vorgelegt von

Thomas Voigt

aus Leipzig

Bonn, 2019

angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrichs-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Menche
2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Gansäuer

Tag der Promotion: ____13.05.2019____

Erscheinungsjahr: _____2019_____

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von November 2014 bis April 2019 am *Kekulé Institut für Organische Chemie und Biochemie* der *Rheinischen Friedrichs-Wilhelms-Universität* unter der Leitung von *Herrn Prof. Dr. Dirk Menche* angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ZUSAMMENFASSUNG	VI
ABSTRACT	IX
1. EINLEITUNG	1
2. KENNTNISSTAND ZU LYSOLIPIN	7
2.1 Strukturaufklärung	7
2.2 Biologische Aktivität	12
2.3 Biosynthese	19
2.4 Lysolipin-Derivate	22
2.5 Totalsynthese von Duthaler	26
3. ZIELSETZUNG UND MOTIVATION	33
4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION ZUR TOTALSYNTHESE VON LYSOLIPIN I	35
4.1 Retrosynthese und Syntheseplanung der Totalsynthese von Lysolipin I	35
4.1.1 Retrosynthese von Lysolipin I in Fragmente und Entwicklung der Kupplungsstrategie	35
4.1.2 Retrosynthese des Nordfragments	42
4.1.3 Retrosynthese des Südfragments	47
4.2 Ergebnisse und Diskussion zur Totalsynthese des 1. Ansatzes: Pomeranz-Fritsch-Cyclisierung	52
4.2.1 Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes	54
4.2.2. Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes	55
4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung	71
4.3 Synthese des Südfragments des 2. Ansatzes: Doppelte Amidkondensation	79
4.3.1 Retrosynthese des Südfragments des 2. Ansatzes	79
4.3.2 Syntheseergebnisse des Südfragments des 2. Ansatzes	85
4.4 Synthese des Südfragments des 3. Ansatzes: Späte Iodierung	95
4.4.1 Retrosynthese des Südfragments des 3. Ansatzes	96
4.4.2 Syntheseergebnisse des Südfragments des 3. Ansatzes	100
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	129

6. EXPERIMENTELLER TEIL	139
6.1 General remarks	139
6.2 Synthesis of the southern fragment of the first approach.....	141
6.3 Synthesis of the southern fragment of the second approach.....	163
6.4 Synthesis of the southern fragment of the third approach	167
7. LITERATURVERZEICHNIS	183
8. SPEKTRENANHANG	190

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei *Prof. Dr. Dirk Menche* für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe an dieser herausfordernden Themenstellung arbeiten zu dürfen, bedanken. Durch seine Unterstützung, die sowohl in der guten Betreuung, als auch in der hervorragenden Laborausstattung lagen, wurde diese Arbeit erst möglich.

Ein großer Dank geht auch an *Prof. Dr. Andreas Gansäuer* für die Übernahme des Zweitgutachtens und das Wissen und die Lektionen, die er mir im Laufe des Studiums vermittelt hat.

Ebenso möchte ich *Prof. Dr. Robert Glaum* und *Prof. Dr. Tanja Schneider* danken, die die Prüfungskommission komplettieren.

Ich möchte mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises für eine wundervolle Zeit bedanken. Ein besonderer Dank geht hierbei an die Forschungsgruppe „Lysolipin“: *Alexander Kilian* danke ich für die gute Zusammenarbeit und die anregenden Gesprächen die dieses Projekt vorangetrieben haben. Ich danke auch *Maximilian Heinemann*, der schon während seiner Masterarbeit einen großen Beitrag geleistet hat und nun dieses Projekt übernehmen wird. Auch *Wingkee Christine Li* war, durch ihre Bachelorarbeit, eine große Bereicherung. Darüberhinaus gilt mein tiefster Dank *Alexander Kilian*, *Maximilian Heinemann*, *Wingkee Christine Li* und *Stefanie Spindler*, die die Zeit und Geduld aufgebracht haben, diese Arbeit zu korrigieren und mir mit ehrlicher Kritik zur Seite standen. Vielen vielen Dank!

Ich möchte mich auch bei *Sebastian Thiede* bedanken, der mir schon während der Masterarbeit, aber auch danach stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Ich bedanke mich bei meinem jahrelangen Laborkollegen *Stephan Scheeff*, aber auch auf bei *Dr. Johal Ruiz* für die fachliche Expertise, die sie stets mit eingebracht haben. Aber auch dem restlichen Arbeitskreis gilt mein Dank für eine unvergesslich schöne Zeit.

Ohne die fachliche Kompetenz und Unterstützung, die ich aus dem HPLC-Pool durch *Andreas Schneider* erhalten habe, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank!

Das gleiche gilt für die unermütlche Arbeit, die *Lilly Hofmann* bei der GCMS-Analyse, sowie *Dr. Senada Nozinovic*, *Ulrike Weynand*, *Hannelore Spitz* und *Karin Prochnicki* bei NMR-

Messungen und *PD Dr. Marianne Engeser* und *Karin Pters-Pflaumenbaum* aus der Massenspektroskopie-Abteilung geleistet haben.

Ohne meine Familie wäre ich heute nicht dort wo ich jetzt stehe. Meine Eltern und mein Bruder haben mich stets bei all meinen Entscheidungen unterstützt und mir die Freiheiten geben die ich zur Entfaltung brauchte. Euch gilt mein ewiger Dank.

Abkürzungsverzeichnis

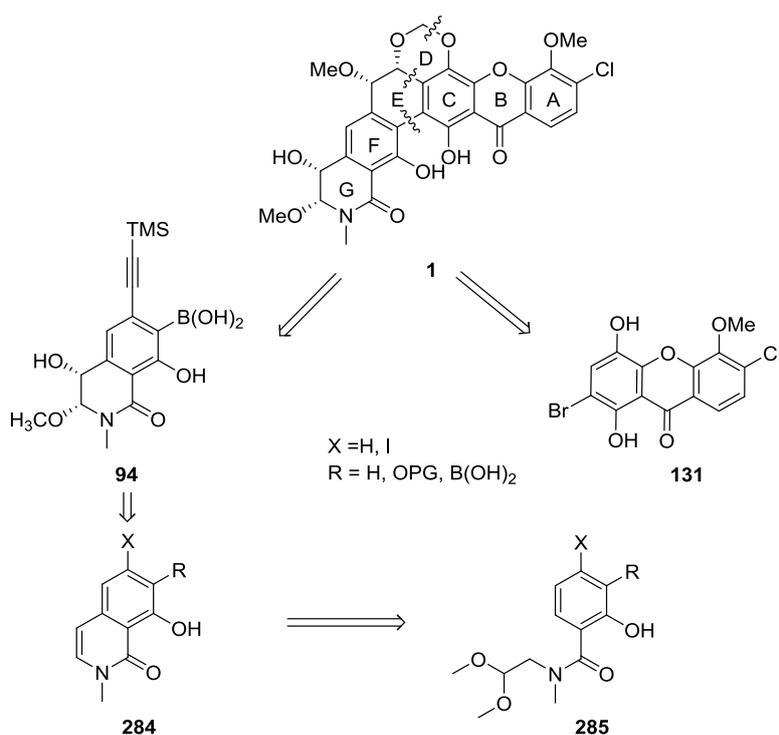
2D	zweidimensional
Å	Ångström, Längeneinheit, $1\text{Å} = 10^{-10}\text{ m}$
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalente
AQN	Anthraquinon.1,4-diyl
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
calcd	<i>calculated</i> , berechnet
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
CDI	Carbonyldiimidazol
CoA	Coenzym A
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium-hexafluorophosphat
CSA	<i>10-Camphorsulfonic acid</i> , 10-Camphersulfonsäure
CuTc	Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat
Cy	Cyclohexyl
d	Duplett
DAD	Diodenarray-Detektor
DC	Dünnschichtchromatography
DCM	Dichlormethan
DHQ	Dihydroquinin
DHQD	Dihydroquinidin
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> , Diastereomerenverhältnis
EDC*HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> , Enantiomerenüberschuss
EI	<i>electron ionisation</i> , Elektronenionisation
En	Enantiomer
EOM	Ethyloxymethylen
Epi	Epimerengemisch
eq.	<i>equivalents</i> , Äquivalente
ESI	<i>electron spray ionisation</i> , Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> , lat. für „und andere“ (bezogen auf Autoren)

Hal.	Halogen
HH-COSY	$^1\text{H}, ^1\text{H}$ -correlated spectroscopy
HMBC	heteronuclear multi bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HPLC	High performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometrie, hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz, Einheit der Frequenz, $1\text{Hz} = 1/\text{s}^{-1}$
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
L	Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LSCI	least square cicle
LTMP	Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidid
m	Multiplett
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minuten
MOM	Methyloxymethylen
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl, Methansulfon
MTCA	<i>α</i> -methoxy- <i>α</i> -(trifluoromethylphenyl)acetic acid
<i>n</i>	<i>normal</i>
N	Normal, Normalität
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
NMR	nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz
NOE	nuclear Overhauser effect, Kern-Overhauser-Effekt
NOESY	Nuclear Overhauser enhanced spectroscopy
Ox.	Oxidation
<i>p</i>	<i>para</i>
PG	protection group, Schutzgruppe
Ph	Phenyl
Pin	Pinacolato
pK _s	Negativ dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PPA	poly phosphoric acid
ppm	parts per million
Pr	Propyl
Pyr	Pyrimidinediyl
q	Quadruplett, Quartett
quant.	quantitativ
R	Rest
Ref	Referenz
R _f	Retentionsfaktor
r.t.	room temperature, RT, Raumtemperatur (23 °C)
RNA	ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
s	Singulett

s.	siehe
SAD	<i>Sharpless asymmetric dihydroxylation</i>
sat.	<i>saturated</i> , gesättigt
S _E	elektrophyle Substitution
sec	<i>secondary</i> , sekundär
SET	<i>single electron transfer</i>
S _n 2	nukleophile Substitution 2. Ordnung
t	Triplett
<i>t</i>	<i>tert</i>
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Tf	Triflat
THF	Tetrahydrofuran
TLC	<i>thin layer chromatography</i> , Dünnschichtchromatography
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
TOF	<i>time of flight</i> , Flugzeit
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolett
Vgl.	Vergleiche
wt%	<i>weight percentage</i> , Gewichtsprozent
δ	Chemische Verschiebung relativ zu Trimethylsilan (δ = 0.00)

Zusammenfassung

Die vorliegende Doktorarbeit behandelt die Totalsynthese des aromatischen Polyketids Lysolipin I (**1**), einem potenten Antibiotikum aus dem Bakterium *Streptomyces violaceoniger* mit hoch modifizierten und einzigartigen Strukturmerkmalen. Es war Teil dieser Dissertation eine komplett neue Synthesestrategie zu entwickeln, die sich von früheren Versuchen diesen Naturstoff zu synthetisieren unterscheidet. Bei der Syntheseplanung wurde Lysolipin I (**1**) in zwei Hauptfragmente zerteilt, die über eine flexible Kupplungsstrategie miteinander verknüpft werden sollen. Der Hauptfokus dieser Arbeit liegt auf der Synthese des Südfragments **94**, während die Fortschritte am Nordfragment in der künftigen Doktorarbeit von Alexander Kilian eingehend aufgezeigt werden sollen.

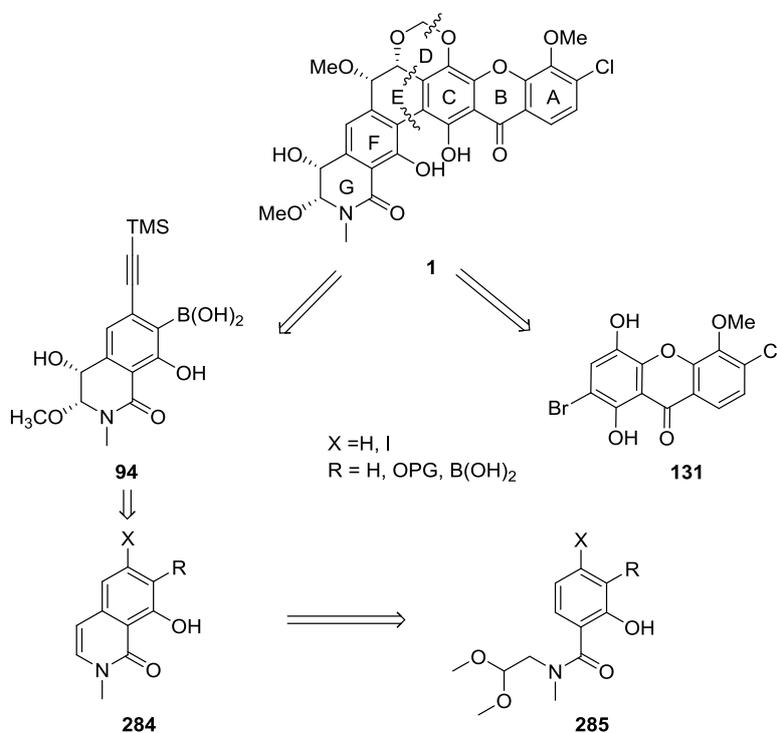


Schlüsselschritte der Synthese des Südfragments **94** sind der Aufbau des Isochinolidinonsystems **284** über eine Pomeranz-Fritsch artige Cyclisierung, ausgehend von Amidoacetal **285**, und der Einführung des *syn*-Diols mithilfe einer Sharpless asymmetrischen Dihydroxylierung (SAD). Besonders die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der SAD erschwerten ein Voranschreiten in der Synthese, dennoch konnten sämtliche Reaktionen etabliert werden, die zur Vervollständigung der Synthese des Südfragments **94** notwendig

sind. Diese Arbeit stellt somit eine Grundlage für die erfolgreiche Synthese des Südfragments dar, sowie der Kupplung der beiden Fragmente.

Abstract

This doctoral thesis describes the total synthesis of the aromatic polyketide Lysolipin I (**1**), a potent antibiotic natural product, extracted from *Streptomyces violaceoniger*, with highly modified and unique structural elements. It was part of this thesis to develop a completely new synthetic strategy towards this compound, which differs from previously reported attempts for the total synthesis. For a modular and flexible coupling strategy the fragmentation of Lysolipin I (**1**) into two main compounds was elaborated. The progress in synthesis of the northern fragment **131** is portrayed in the future doctoral thesis, whereas the main focus of this work lies on the synthetic challenges of the southern fragment **94**.



A Pomeranz-Fritsch type cyclisation starting from amido acetal **285** and the introduction of the *syn*-diol into the isoquinolidinon system **284** via an asymmetric dihydroxylation under Sharpless conditions were key steps for the access to southern fragment **94**. Especially the reproducibility of the results for the SAD inhibited the synthesis of southern fragment **94**, whereas all reaction conditions leading to this fragment could be established. This dissertation therefore forms the basis for the completion of southern fragment as well as for the coupling of the two described fragments.

1. Einleitung

Bakterien haben für das Leben auf unserem Planeten eine wichtige Rolle. Die ältesten Vertreter der Bakterien und zugleich eine der ersten mehrzelligen Organismen, die Cyanobakterien, sind z.B. in der Lage Photosynthese zu betreiben. Diese Bakterien nutzen neben *Chlorophyll a*, welches die Pflanzen zur Photosynthese benutzen, auch noch weitere Substanzen, wie Phycocyanin und Phycoerythrin, welche in Phycobilisomen enthalten sind, die diese Fähigkeit besaßen. Aufgrund dieser beiden Substanzen erscheinen diese Bakterien oftmals bläulich (Phycocyanin) oder rötlich (Phycoerythrin). Vor ca. 2.5 Milliarden Jahren produzierten Cyanobakterien mithilfe dieser Substanzen erstmals O₂ als Abfallprodukt, welches im Laufe der Zeit zur großen Sauerstoffkatastrophe führten, bei der die Erdatmosphäre mit Sauerstoff angereichert wurde und so das Leben, wie wir es kennen, ermöglichte. Die freigesetzte Menge an elementarem Sauerstoff führte zunächst zu einer Oxidation von organischen Stoffen, sowie von Schwefelwasserstoff und gelöstem Eisen. Dadurch blieb die Sauerstoffkonzentration in der Atmosphäre weiterhin niedrig bis diese Oxidationen vollständig durchgeführt waren. Als Folge dessen entstand vor ca. 1 Milliarden Jahren eine Atmosphäre, welche der Evolution von Lebewesen neue Möglichkeiten eröffnete.^[1,2]

Die meisten Menschen assoziieren mit Bakterien oftmals Krankheitserreger, die ihrer Gesundheit schaden. Bekannte Beispiele hierfür sind Syphilis, eine Geschlechtskrankheit die durch das gramnegative Bakterium *Treponema pallidum* übertragen wird,^[3] Borreliose, eine vom Bakterium *Borellia burgdorferi*, durch den Gemeinen Holzbock (*Ixodes ricinus*), übertragene Krankheit, die zu verschiedenen Schäden am Nervensystemen führen kann,^[4] oder Tuberkulose. Diese durch das *Mycobacterium tuberculosis* verbreitete Krankheit ist die weltweit tödlichste Infektionskrankheit, an der 2015 1.4 Millionen Menschen starben.^[5] Diese Krankheit ist unter anderem deshalb so gefährlich, weil der Erreger ein langsames Wachstum von 15 bis 20 Stunden bis zur Teilung aufweist, eine gewisse Resistenz gegenüber Desinfektionsmitteln besitzt, sowie die Fähigkeit hat in Makrophagen ruhend zu überleben und nach Jahren erst wieder aktiv zu werden und weiter zu wachsen.^[6,7] Auch typische Krankheiten wie Scharlach oder Tetanus werden durch Bakterien ausgelöst. Scharlach ist eine durch *Streptococcus pyogenes* übertragene Krankheit, die bei Kindern meist im Alter zwischen vier bis sieben auftritt und mit Symptomen wie Fieber und Schüttelfrost

Kap. 1 Einleitung

einhergeht.^[8] Diese Krankheit lässt sich mit Penicillin heutzutage sehr gut behandeln, führte jedoch vor der Entdeckung von Antibiotika zu hohen Letalitätsraten. Tetanus oder auch Wundstarrkrampf ist ein vom Bakterium *Clostridium tetani* ausgelöster Befall der muskelsteuernden Nervenzellen.^[9] Für diese Krankheit gibt es nach Ausbruch keine kausale Behandlung, dennoch treten in Amerika, Europa und Nordasien durch flächendeckende Routine-Impfungen im Kindesalter kaum gemeldete Fälle auf. In Afrika und Südasien führt diese Krankheit immer noch zu vielen Toten.

Bakterien haben jedoch nicht nur negativen Einfluss auf ihre Umwelt, wie das Beispiel des Cyanobakteriums zeigt. Im Alltag eines jeden Lebewesens spielen Bakterien auf verschiedenste Arten und Weisen eine wichtige Rolle, die nicht nur akzeptiert werden, sondern weitestgehend erwünscht sind, oder ohne deren Existenz das Leben nicht möglich wäre. Auf der Haut und in den Schleimhäuten Wirbeltieren, also auch von Menschen ist zum Beispiel das Bakterium *Staphylococcus epidermis* heimisch, welches bei gesundem Immunsystem keinerlei Gefahr darstellt.^[10] In den Mägen der halben Weltbevölkerung ist das Bakterium *Helicobacter pylori* heimisch, welches zwar Magengeschwüre verursachen kann, aber auch positive Eigenschaften, wie die Reduzierung der Magensäure und die Vermeidung von Sodbrennen besitzt^[11]. Auch bei Lebensmitteln spielen Bakterien eine wichtige Rolle, so auch in Joghurt. Joghurt ist ein Milchprodukt, welches durch Fermentation mit Milchsäurebakterien entsteht. Solche Milchsäurebakterien sind typischerweise *Lactobacillus bulgaricus*, welches Lactose zu Milchsäure vergärt^[12] und *Streptococcus thermophilus*, ein Bakterium, welches neben Lactose auch Saccharose vergären kann.^[13] Diese probiotischen Kulturen können in Magen und Darm einen positiven Einfluss ausüben.

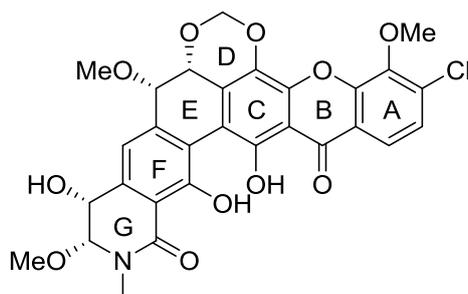
Es sind aber nicht nur die Bakterien selbst, die unser Leben beeinflussen, sondern auch deren Sekundärmetabolite bekommen in der Medizin und in der Forschung eine zunehmende Bedeutung. Ein solches Beispiel stellt das Antibiotikum Vancomycin dar. Bereits in den 1950er Jahren aus *Amiclotopsis orientalis* Kulturen von Edmund Kornfeld, einem Mitarbeiter der Eli Lilly Company, extrahiert, fand es erst in den 1980ern Einsatz als Antibiotikum gegen multiresistente *Staphylokokkenstämme*, da diese eine Resistenz gegenüber Penicillin ausgebildet hatten. Die auf Vancomycin und dessen Derivate basierenden Antibiotika galten lange Zeit als letzte Verteidigungslinie gegenüber sogenannten „Superbakterien“^[14]. Durch den wachsenden Bedarf an diesem Naturstoff war eine Totalsynthese von Interesse. Dies gelang 1998 durch die Synthese des Aglycon zunächst

Kap. 1 Einleitung

Evans^[15,16] und Nicolaou.^[17-19] Ein Jahr später gelang dann Nicolaou die erste Totalsynthese des vollständigen Vancomycins.^[20]

Eine wichtige Gattung der Bakterien stellen die *Streptomyces* dar. Die Forschungen zu zwei Verbindungen, die von *Streptomyces* produziert werden, wurden mit Nobelpreisen in Medizin gekürt. Walksmann wurde 1952 mit diesem Preis für die Entdeckung von Streptomycin geehrt, welches von ihm 1943 aus *Streptomyces griseus* erstmals isoliert wurde.^[21] Dieser Naturstoff erhielt große Aufmerksamkeit als erstes gegen Tuberkulose wirksames Antibiotikum. Den zweiten Nobelpreis für Medizin erhielten 2015 Campbell und Omura für die Entwicklung von Ivermectin. Das 1974 in Bodenproben gefundene Bakterium *Streptomyces avermiltis* ist der Produzent der Avermectine. Omura schickte Fermentationsbrühen mit diesem Bakterium an die Merck Research Laboratories, wo Campbell schließlich die starke Wirkung gegen Wurminfektionen bei Avermectin B₁ und seinem Derivat Ivermectin erkannte.^[22] Weitere bedeutende Vertreter dieser Gattung sind *Streptomyces avidinii*, welcher Streptavidin herstellt, ein an Biotin bindendes Protein, welches durch eine geringe Gesamtladung und es sich nicht um ein Glykoprotein handelt, sind unspezifische Bindungen, wie z.B zu Kohlenhydrat-Rezeptoren seltener,^[23] oder *Streptomyces aureofaciens*, ein Produzent für Chlortetracyclin. Dieser auch als Aureomycin bekannte Naturstoff ist das erste entdeckte Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline.^[24] Das Bakterium *Streptomyces clavuligerus* produziert eine Vielzahl von Naturstoffen, darunter Clavulansäure,^[25] ein Wirkstoff, der das Enzym β -Lactamase vieler Bakterien hemmt und so das Wirkungsspektrum von Antibiotika wie Penicillin erweitert, aber auch Cephalosporin C sowie Penicillin G und N.^[26]

Es gibt noch viele weitere *Streptomyces*-Arten, welche Naturstoffe produzieren, die als Breitbandantibiotika Anwendung finden.



1

Kap. 1 Einleitung

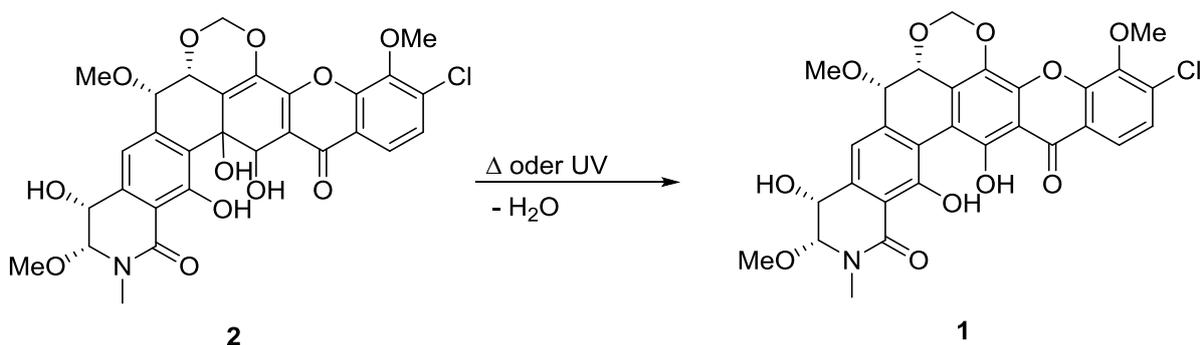
Schema 1: Struktur von Lysolipin I, isoliert aus *S. violaceoniger* und *S. tendae*.^[27]

Lysolipin I (**1**) (**Schema 1**) ist ein Naturstoff, der aus ebensolchen *Streptomyces* Bakterien isoliert werden kann. Bisher sind zwei Arten bekannt, die diesen Naturstoff und einen weiteren, das Lysolipin X (**2**), produzieren. Drautz und Keller-Schierlein konnten 1975 aus dem *Streptomyces violaceoniger* Stamm Tü96 diese beiden lipophilen Antibiotika isolieren.^[27]



Abb.1: Mikroskopische Bilder von *Streptomyces violaceoniger* (links) und *Streptomyces tendae* (rechts).^[28,29]

Im Zuge der Aufklärung der Biosynthese konnten diese Naturstoffe ebenfalls aus *Streptomyces tendae* Tü 4096 (**Abb. 1**) durch Weber *et al.* isoliert werden.^[30] Lysolipin X (**2**) ist nicht stabil und reagiert unter spontaner Dehydratisierung am C-Ring (vgl. **Schema 1**) zu Lysolipin I (**1**) um (**Schema 2**).

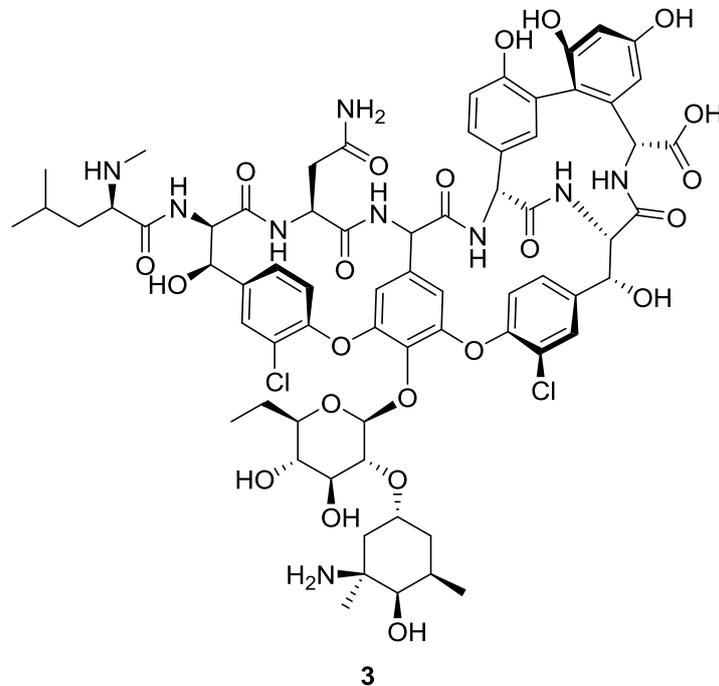


Schema 2: Reaktion von Lysolipin X (**2**) in Lysolipin I (**1**) durch Dehydratisierung mithilfe von Wärme- oder UV-Licht-Bestrahlung.

Diese Antibiotika erhielten ihre Namen aufgrund der lysierenden Wirkung auf Bakterien, also der Auflösung der äußeren Zellwand und der damit verbundenen Nekrose der Zelle, und ihrer

Kap. 1 Einleitung

Wechselwirkung mit Lipiden. Drautz, Keller-Schierlein und Zähler nehmen an, dass Lysolipin I (**1**) in die Zellwandsynthese von Bakterien angreift, wobei der genaue Wirkmechanismus noch nicht vollends geklärt ist. Untersuchungen lassen jedoch eine ähnliche Wirkung wie bei Vancomycin (**3**) vermuten (s. **Schema 3**).^[27]



Schema 3: Das Antibiotikum Vancomycin (**3**), welches an das Murein der Bakterienzellwand bindet und die weitere Vernetzung der Zellwand verhindert.^[31]

In Versuchen mit dem Carrier-Lipid, welches an der Mureinsynthese beteiligt ist, wurde versucht ein Vergleich zwischen den Lysolipinen (**1,2**) und Vancomycin (**3**) herzustellen. Murein werden die Peptidoglykane genannt, die in der Zellwand von Bakterien vorkommen. Diese Versuche ergaben eine Anreicherung der Mureinvorstufen bei Einwirkung der Naturstoffe, wobei eine zehnmal geringere Konzentration von Lysolipin I (**1**) nötig ist, als von Vancomycin (**3**), um eine ähnliche Akkumulation zu erzielen.^[27]

Vancomycin (**3**) bindet an endständige *L*-Lysin-*D*-Alanin-*D*-Alanin-Gruppen des Mureins von bakteriellen Zellen.^[31] Dadurch verhindert es den Einbau von Vernetzungsbausteinen an diesen Gruppen, ohne deren Hilfe die Bakterienzelle dem osmotischen Druck nicht standhalten kann. Es bleibt jedoch noch ungeklärt ob Lysolipin I (**1**) an dieselben Gruppen bindet oder den Mureinaufbau auf andere Weise stört.

Kap. 1 Einleitung

2. Kenntnisstand zu Lysolipin

2.1 Strukturaufklärung

Im Rahmen der Isolation 1975 wurde von Drautz, Keller-Schierlein und Zähler bereits versucht, mithilfe spektroskopischer Methoden auf strukturelle Merkmale der Lysolipine zu schließen.^[27] So wurde aus Mikroanalysen die Summenformel $C_{29}H_{24}O_{11}NCl$ für Lysolipin I (**1**) erhalten, welche durch Massenspektrometrie bestätigt wurde. Das Molekül ist optisch aktiv mit einem speziellen Drehwert von $[\alpha]_D = -50.2^\circ$ in Chloroform. Aufgrund der starken Änderung der UV-Absorption war es möglich, die Umwandlung von Lysolipin X (**2**) zu Lysolipin I (**1**) bis zur quantitativen Umsetzung im UV-Spektrum zu beobachten (s. **Abb. 2**).

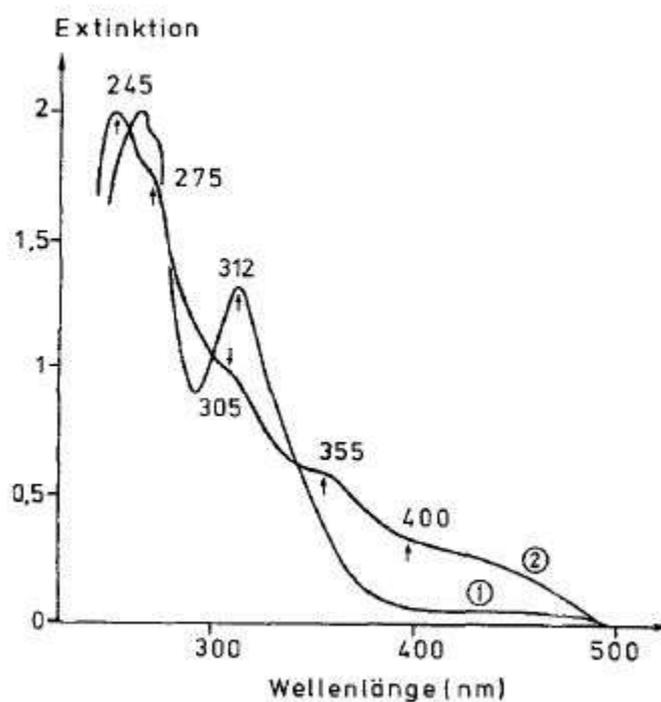


Abb. 2: Umwandlung von Lysolipin X **2** in Lysolipin I (**1**) durch UV-Bestrahlung in Chloroform. 1: 50 $\mu\text{g/mL}$ Lysolipin X (**2**); 2: 50 $\mu\text{g/mL}$ Lysolipin I (**1**) nach 45 min UV-Bestrahlung.^[27]

Bei der Veröffentlichung von 1975^[27] hatten Drautz *et al.* noch keinen Strukturvorschlag für die Lysolipine, weshalb lediglich Annahmen zu Strukturmerkmalen anhand analytischer Daten vorgenommen wurden. Zwar bildet Lysolipin I (**I**) tiefgelbe, lange, dünne Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 260-262 $^\circ\text{C}$, jedoch eigneten sich diese Kristalle nicht für eine Kristallstrukturanalyse. Drautz *et al.* interpretierten aus den IR-Daten (s. **Abb. 3**), dass

Kap. 2.1 Strukturaufklärung

Lysolipin I (**1**) durch die IR-Banden bei 1645 und 1620 cm^{-1} über Chinon-Carbonylfunktionen verfügt, welche starke Wasserstoffbrückenbindungen aufweisen. Dabei handelt es sich um die Xanthon-Carbonylgruppe der Lysolipine.

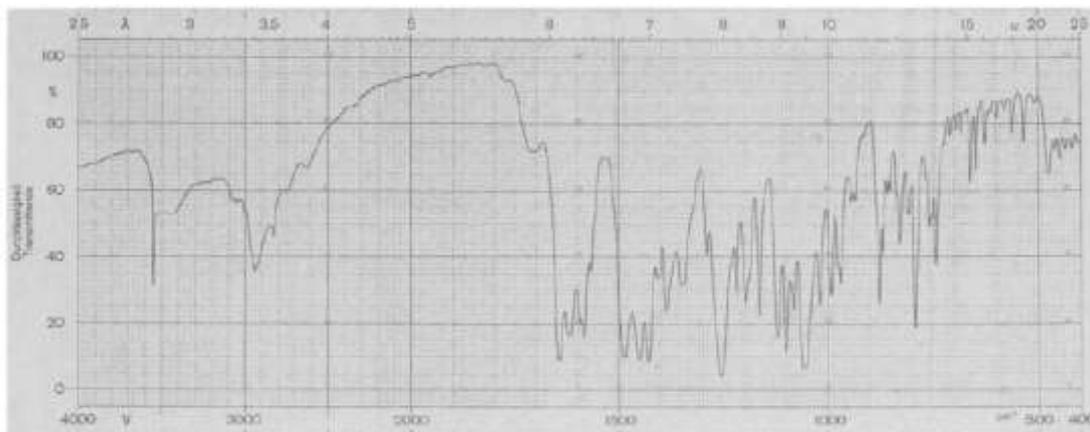


Abb. 3: IR-Spektrum von Lysolipin I (**1**) in KBr.^[27]

Neben dem IR-Spektrum konnten Drautz, Keller-Schierlein und Zähler auch aus NMR-Messungen Rückschlüsse auf die Struktur ziehen. Eine vollständige Aufklärung der Struktur von Lysolipin I (**1**) anhand der NMR-Daten war 1975 nicht möglich, da erst im Laufe der 70er Jahre die 2D-NMR-Spektroskopie entwickelt wurde, wodurch auch eine Zuordnung mithilfe von HH-COSY-, HMQC- und HMBC-Messungen nicht durchgeführt werden konnte.

Tab. 1: ^1H -NMR-Daten von Lysolipin I (**1**) und Lysolipin X (**2**).^[27]

Lysolipin I				Lysolipin X			
δ [ppm]	m	J [Hz]	n	δ [ppm]	m	J [Hz]	n
2.65	br	-	1	3.32	s	-	3
3.37	s	-	6	3.39	s	-	3
3.55	s	-	3	3.54	s	-	3
4.18	s	-	3	4.11	s	-	3
4.46	d	3.0	1	4.56	d	2.0	1
4.70	d	4.1	1	4.74	d	3.0	1
5.02	d	3.0	1	4.94	d	2.0	1
5.03	br	-	1	4.98	br	-	1
5.40	d	5.7	1	5.33	d	5.2	1
5.63	d	5.7	1	5.58	d	5.2	1
7.09	s	-	1	5.61	br	-	1
7.37	d	8.0	1	7.07	d	4.2	1
7.94	d	8.0	1	7.38	d	8.0	1
12.93	s	-	1	7.89	d	8.0	1
13.10	s	-	1	13.64	s	-	1

m = Multiplizität (s = Singulett; d = Dublett, br = breites schlecht aufgelöstes Signal); J = Kopplungskonstante; n = Anzahl der Protonen.^[27]

Kap. 2.1 Strukturaufklärung

Aus den NMR-Daten, die Drautz, Keller-Schierlein und Zähler aufgenommen haben, (s. **Tab. 1**) konnte bei Lysolipin I (**1**) auf die Existenz von insgesamt vier Methylgruppen, deren Signale zwischen 3.37 und 4.18 ppm liegen, geschlossen werden, wobei zwei dieser Signale überlagern.^[27]

Um zu bestimmen, um welche Art von Methylsignalen es sich handelt wurde zusätzlich zu den NMR-Daten eine Bestimmung nach Zeisel durchgeführt. Bei der Bestimmung nach Zeisel werden zunächst Ether in Präsenz von Iodwasserstoffsäure unter Wärmezufuhr gespalten und die entstehenden Alkyljodide mit Silbernitrat gefällt. Aus der eingesetzten Menge Startmaterial lässt sich aus dem Gewicht des gefällten Silbersalzes die Anzahl der vorhandenen Ether bestimmen.^[32,33] Bei Lysolipin I (**1**) wurden drei der Vier Methylsignale als Methoxy-Gruppen identifiziert.^[27] Der Zeisel Nachweis lässt sich auch bei N-Alkylgruppen anwenden. Hierfür sind jedoch höhere Temperaturen nötig, um die Abspaltung der Alkyljodide zu erreichen.^[34] Bei Lysolipin I (**1**) fiel dieser Test trotz der Methylamidgruppe der Isochinolinoneinheit negativ aus. Außerdem besitzen die Lysolipine Hydroxy-Funktionen, deren Acidität denen von Phenolen mit intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen entspricht. Der pK_{MCS} von 9.72 wurde dabei aus einer potentiometrischen Mikrotitration mit 0.1 N Tetraammoniumhydroxid in Methylcellosolv/Wasser 8:2 bestimmt.^[27]

Zwar lieferten diese Experimente einen Aufschluss über Strukturmerkmale, doch um die Struktur vollends aufklären zu können, war eine Kristallstrukturanalyse nötig. Lysolipin I (**1**) kristallisiert in langen gelben Nadeln, welche für eine Röntgenbeugungsanalyse nicht geeignet waren. Nach einwöchiger Acetylierung der Hydroxy-Funktionen mit Essigsäureanhydrid und Pyridin war es möglich, nach Säulenchromatographie an Kieselgel, das Lysolipintriacetat **4** (s. **Schema 4**) zu erhalten.^[27]

Dieses Triacetat kristallisiert aus Aceton/Wasser als hellgelbe Prismen geeigneter Größe mit einem Schmelzpunkt von 216-224 °C aus. Durch diese von Dobler und Keller-Schierlein 1977 durchgeführte Derivatisierung konnte eine Kristallstrukturanalyse des Lysolipintriacetats **4** durchgeführt werden und somit die Struktur von Lysolipin I (**1**) vollends aufgeklärt werden.^[35] Lysolipintriacetat **4** kristallisiert in einer monoklinen Kristallstruktur mit Gitterparametern von $a = 11.059(2) \text{ \AA}$, $b = 21.453(3) \text{ \AA}$, $c = 8.423(2) \text{ \AA}$, $\beta = 109.73(3)$, $U = 1881 \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, wobei jede asymmetrische Einheit ein Molekül Aceton einschließt.

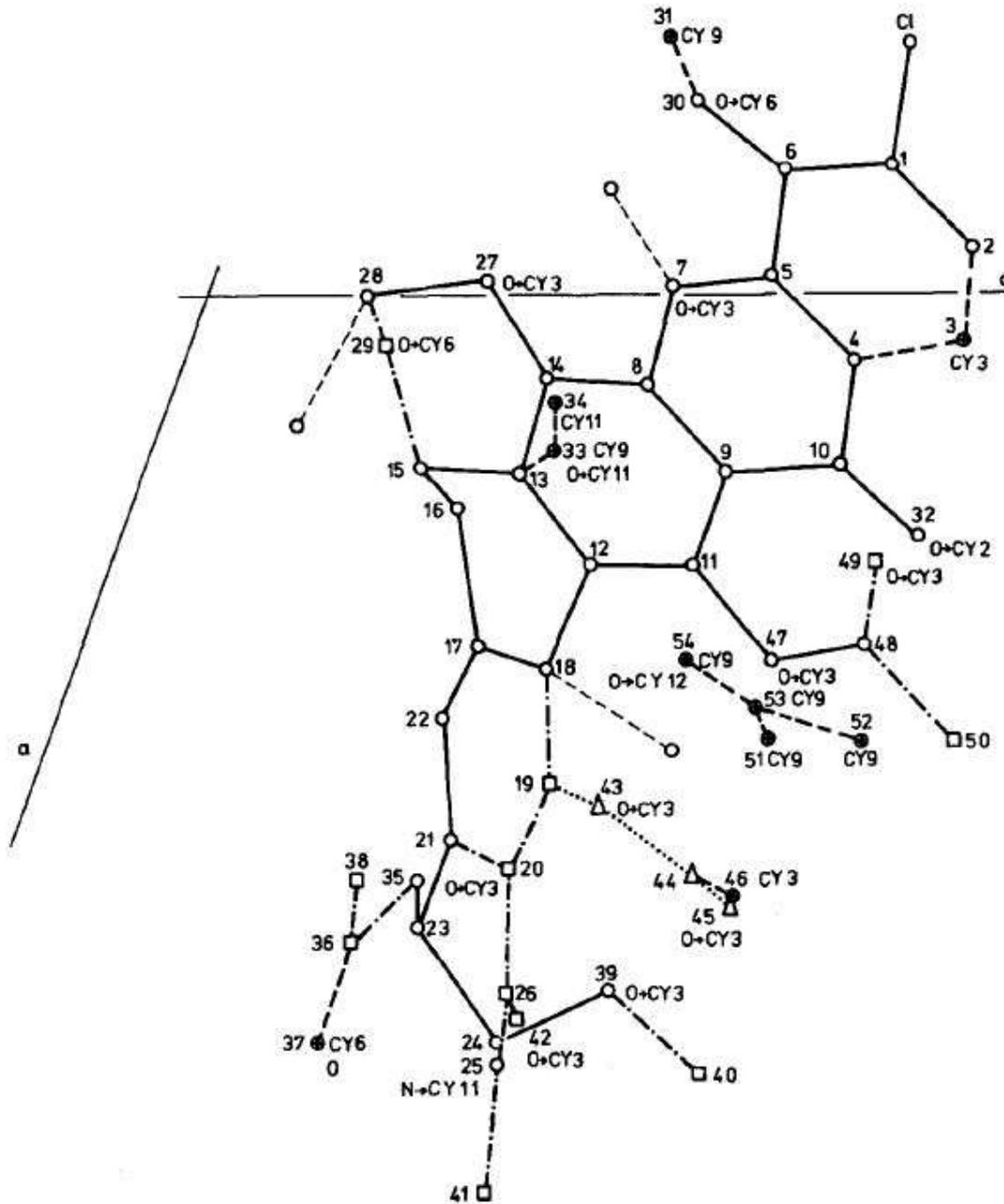
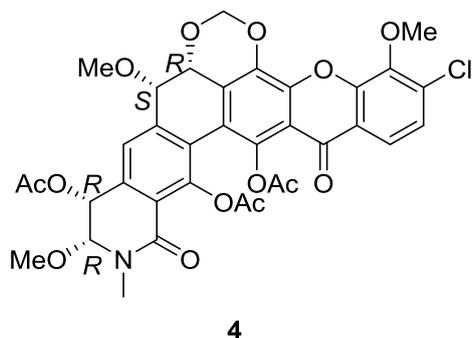


Abb. 4: Weiterentwicklung der Kristallstruktur von Lysolipintriacetat **4**: O: Atome gefunden durch MULTAN 74; □: Atome, die nach dem ersten Verfeinerungszyklus zugefügt wurden, Δ: Atome, die nach dem zweiten Verfeinerungszyklus zugefügt wurden, ●: Atome, welche in späteren Zyklen gefunden wurden.^[35]

Das Triacetat **4** kristallisiert dabei in der Raumgruppe C_2^2 nach der Schoenflies Nomenklatur^[36], bzw. in $P2_1$ nach der Hermann-Mauguin-Nomenklatur.^[37] Die Zellkonstanten wurden dabei aus den diffraktometrischen Messungen mit, durch Graphit monochromatisierte, MoK α -Strahlung erhalten und mithilfe des Programms MULTAN 74 in die, in **Abb. 4** gezeigte, Kristallstruktur übersetzt.^[38]

Kap. 2.1 Strukturaufklärung

Durch die Übersetzung der Diffraktometriedaten in die Kristallstruktur durch MULTAN 74 war es zunächst möglich ein Fragment bestehend aus 23 Atomen zu erhalten, welches durch Phasenverbesserung nicht weiter aufgeklärt werden konnte. In einem weiteren Versuch konnte durch die Wahl anderer Ursprungsreflexe ein ähnliches Fragment erhalten werden, welches bereits 34 Atome enthielt und eine Translation von $z = \frac{1}{2}$ erfahren hat. Dieses Fragment ist in **Abb. 4** dargestellt und konnte durch weitere Phasenkorrektur noch weiter aufgeschlüsselt werden. In einem ersten Zyklus dieser Phasenkorrektur konnten weitere elf Signale gefunden werden, wobei drei vormals bestätigte Signale wieder entfernt wurden. Im zweiten Zyklus konnten drei weitere Signale zugeordnet werden, wodurch ein Fragment mit insgesamt 45 Atomen dargestellt werden konnte. Anschließend wurde dieses Modell iterativ in 18 Zyklen durch Gauss-Kreis-Anpassung (LSCI = Least Square Cycle) noch weiter verbessert.^[39]



Schema 4: Lysolipintriacetat **4** nach Acetylierung.^[27]

Durch die vollständige Aufklärung der Struktur der Lysolipine mithilfe der Kristallstruktur des entsprechenden Lysolipintriacetats **4** war es möglich, Aussagen über die Konfiguration der vier Stereozentren zu treffen, welche anhand der Positionen aller Atome in der Umgebung der Stereozentren bestimmt werden konnte. Dazu wurde jedem der in der Kristallstruktur (s. **Abb. 4**) vorhandenen Atome kartesische Koordinaten zugeordnet. Mithilfe dieser Koordinaten konnte bestimmt werden, ob die relevanten Sauerstoffatome ober- oder unterhalb der jeweiligen zugehörigen Ringebene liegen. Die Stereozentren bilden jeweils Paare von *syn*-Diolen, deren absolute Konfiguration in **Schema 4** dargestellt ist. Die so erhaltene Struktur des Lysolipintriacetats **4**, ebenso wie die daraus korrespondierende Struktur von Lysolipin I (**1**) steht in guter Übereinkunft mit den bisher ermittelten NMR- und IR-Spektren dieser Verbindung.

2.2 Biologische Aktivität

Nach der Aufklärung der Struktur der Lysolipine war deren biologische Aktivität von Interesse. Die Lysolipine wurden einem Hemmhofstest unterzogen auf den Erreger *Bacillus subtilis* ATCC6051. Beim Hemmhofstest wird das Antibiotikum, in diesem Fall Lysolipin I (1) bzw. Lysolipin X (2), auf ein Filterpapier aufgetragen und dieses Filterpapier wird auf einen Nährboden gesetzt, welcher den Erreger enthält. Das Antibiotikum diffundiert in die Agarschicht. Ist der Erreger empfindlich gegenüber dem Antibiotikum, so wird dessen Wachstum gehemmt und es entstehen sichtbare Hemmhöfe. Je größer der Hemmhof ist, desto empfindlicher ist der Erreger auf das Antibiotikum.^[40]



Abb. 5: Hemmhofstest von CBS40 11, ein Lysolipin-Derivat (s. Kap. 2.4 **Schema 6**) gegenüber *B. subtilis*. *S. albus* wurde als Negativkontrolle verwendet.^[41]

Lysolipin X (2) zeigt ein besseres Diffusionsverhalten im Hemmhofstest als das stabilere Lysolipin I (1). Durch die höhere Diffusionsgeschwindigkeit von Lysolipin X (2) täuscht es, trotz geringerer Wirksamkeit, eine höhere Aktivität als Lysolipin I (1) vor. Tatsächlich weist Lysolipin I (1) eine 10-50fach höhere biologische Aktivität auf.^[27,41]

Lysolipin I (1) weist eine hohe Aktivität gegenüber grampositiven Organismen, aber auch gegen einige gramnegative Organismen auf. Dabei zeigt das Antibiotikum jedoch auch eine hohe Cytotoxizität gegenüber eukaryotischen Zellen, weshalb es für klinische Tests ungeeignet ist. Die Empfindlichkeit der meisten grampositiven Organismen ist gegenüber Lysolipin I (1) höher als die gramnegativer Organismen (s. **Tab. 2**).^[27,42] Ungewöhnlich ist die Resistenz von *Escherichia coli* und *Salmonella* gegenüber Lysolipin I (1). Erst wenn permeationsgeschädigte Stämme wie *Escherichia coli* K 12-W945-Po8H und *Salmonella minnesota* R 595, deren Sensibilität durch die Schädigung stark erhöht ist, verwendet werden, ist eine Aktivität erkennbar. Dies lässt den Schluss zu, dass deren Resistenz gegenüber Lysolipin I (1) lediglich eindringungsbedingt sind.^[27]

Kap. 2.2 Biologische Aktivität

Tab. 2: Minimale Hemmkonzentration von Lysolipin I 1 für verschiedene Mikroorganismen im Verdünnungsreihentest in Komplettmedien.^[27]

Organismus	MIC [$\mu\text{g}/\text{mL}$]
gramnegative Eubacterien	
<i>Achromobacter geminani</i> ²	0.005
<i>Agrobacterium tumefaciens</i> ²	0.005
<i>Escherichia coli</i> K 12-W945 ³	> 100
<i>Escherichia coli</i> K 12-W945-Po8H ^{1,3}	0.005
<i>Salmonella minnesota</i> R 595 ^{1,3}	1
<i>Salmonella thyphimurium</i> ³	> 100
<i>Proteus vulgaris</i> ³	0.0025
grampositive Eubacterien	
<i>Arthrobacter aurescens</i> ²	0.0025
<i>Arthrobacter crystallopoites</i> ²	0.0025
<i>Arthrobacter simplex</i> ²	0.0025
<i>Bacillus brevis</i> ³	0.05
<i>Bacillus megaterium</i> ³	0.0025
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6051 ³	0.0025
<i>Brevibacterium flavum</i> ²	0.0025
<i>Chromobacterium violaceum</i> ²	0.05
<i>Clostridium pasteurianum</i> ⁴	0.0025
<i>Corynebacterium poinsettiae</i> ²	0.0025
<i>Micrococcus luteus</i> ²	0.0025
<i>Micrococcus roseus</i> ²	0.0025
<i>Sarcina Lutea</i> ²	0.0025
<i>Staphylococcus aureus</i> TÜ 202 ²	0.01
Pseudomonadales	
<i>Pseudomonas fluorescens</i> ³	0.0025
<i>Pseudomona saccharophila</i> ³	0.0025
Hefen	
<i>Candida lypolytica</i> ²	10
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ²	3

¹ Permeationsgeschädigte Stämme von Enterobacteriaceen; ² 27 °C Versuchstemperatur; ³ 37 °C Versuchstemperatur;

⁴ 30 °C Versuchstemperatur.

Kap. 2.2 Biologische Aktivität

Bei Versuchen von Lysolipin I (1) auf Kompletmedium zeigte sich, dass eine Lyse der Zellen bis zu einer Konzentration von 0.05 $\mu\text{g/mL}$ rasch voran schreitet, wobei das Bakteriumwachstum nach 2-5 Stunden, abhängig von der Antibiotikakonzentration, erneut beginnt. Dabei stellte sich allerdings keine Resistenz der neu gewachsenen Keime gegenüber Lysolipin I (1) ein, wie in **Abb. 5** dargestellt. Ab einer Konzentration von 5 $\mu\text{g/mL}$ Antibiotikum findet auch nach mehreren Stunden kein erneutes Wachstum der Bakterien statt (s. Kurve 2 **Abb. 6**).^[27]

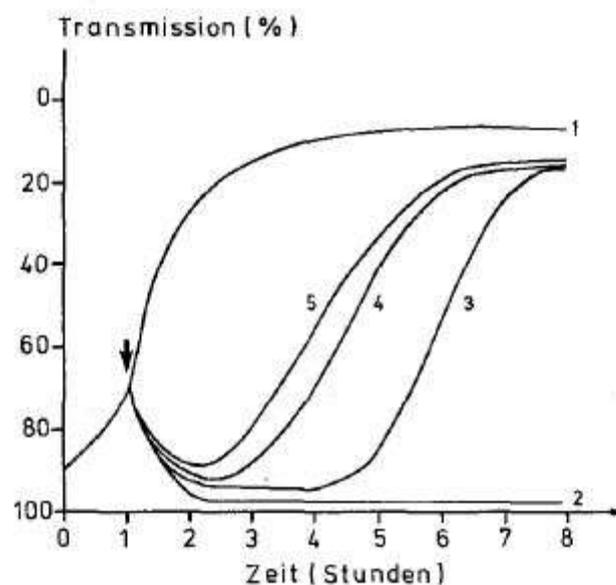


Abb. 6: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration von Lysolipin I (1) für *Bacillus subtilis* ATCC 6051 in Kompletmedium; Inkubationstemperatur 37 °C; 1 Kontrolle; 2 5 $\mu\text{g/mL}$; 3 0.5 $\mu\text{g/mL}$; 4 0.1 $\mu\text{g/mL}$; 5 0.05 $\mu\text{g/mL}$. Der Pfeil zeigt den Zugabezeitpunkt von Lysolipin I (1) an.^[27]

Bei Verwendung von Lysolipin I 1 auf Minimalmedium desselben grampositiven Bacteriums wird eine minimale lytische Konzentration bei Zugabe in der log-Phase von 0.05 $\mu\text{g/mL}$ beobachtet, während die minimale bakteriostatische Konzentration 0.11 $\mu\text{g/mL}$ bei einem Zelltitert von 3.5×10^7 beträgt. Daraus berechnet sich eine für die Lyse notwendige Menge von 2×10^6 Antibioticamolekülen pro Zelle, wobei eine Konzentration von 3×10^5 für die Wachstumshemmung ausreicht (s.h. **Abb. 7**).^[27]

Weiterhin war von Interesse, den Wirkmechanismus von Lysolipin I (1) zu verstehen. Einen Anhaltspunkt bildete die Tatsache, dass 90 % aller in *Bacillus subtilis* vorhandenen Lipide in der Cytoplasmamembran aufzufinden sind.^[43] Im Zusammenhang mit der antagonisierenden Wirkung von Lipiden auf Lysolipin I (1)^[27] lässt sich eine membranophile Wirkungsweise vermuten.^[44]

Kap. 2.2 Biologische Aktivität

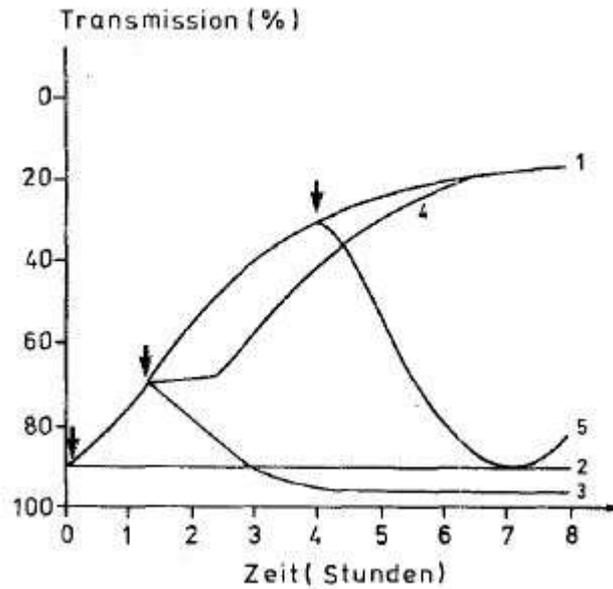


Abb. 7: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration von Lysolipin I **1** für *Bacillus subtilis* ATCC 6051 in Minimalmedium; Inkubationstemperatur 37 °C; **1** Kontrolle; **2** 0.0025 µg/mL; **3** 0.05 µg/mL; **4** 0.011 µg/mL; **5** 0.1 µg/mL. Die Pfeile zeigen die jeweiligen Zugabezeitpunkte von Lysolipin I (**1**) an.^[27]

Bei Untersuchungen von Protoplasten, deren Empfindlichkeit ein Hinweis auf Membranwirkung liefern kann, und vegetativer Zellen von *Bacillus subtilis* ATCC 5061 zeigte sich eine fünf- bis achtmal schnellere lytische Wirkung von Lysolipin I (**1**) je nach Konzentration.^[27]

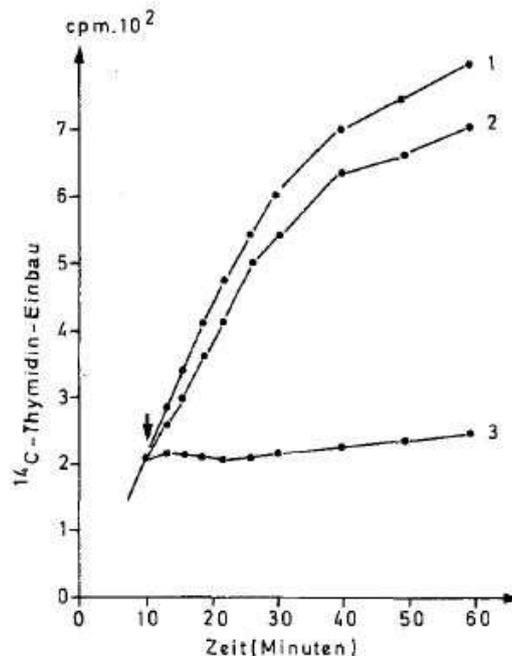


Abb. 8: Wirkung von Lysolipin I (**1**) und Actinomycin C auf die DNA-Synthese *in vivo* bei *Bacillus subtilis* ATCC 6051 in Minimalmedium; der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Lysolipinzugabe; **1** Kontrolle; **2** Lysolipin I (**1**) 0.011 µg/mL; **3** Actinomycin C 0.01 µg/mL.^[27]

Kap. 2.2 Biologische Aktivität

Deshalb wurde der Fokus von Drautz, Keller-Schielein und Zähler auf die DNA-, RNA-, Protein- und Zellwandsynthese gelegt, da diese in oder an der Cytoplasmamembran stattfinden^[45-47]. Hierbei wurde Lysolipin I (**1**) im Vergleich zu Actinomycin C, Chloramphenicol und Rifamycin S in bakteriostatischen Konzentrationen *in vivo* getestet. Diese Naturstoffe zeigen eine spezifische Hemmung jeweils eines dieser Prozesse und eignen sich daher als Vergleichswert^[48].

Wie **Abb. 8** zeigt, hat Lysolipin I (**1**) fast keine Auswirkungen auf die DNA-Synthese und kann als möglicher Wirkungsort ausgeschlossen werden. Die Wirkung bei der Proteinsynthese im Vergleich zu Chloramphenicol ist moderat (s. **Abb. 9**). Dabei handelt es sich jedoch um keinen aussagekräftigen Effekt, weshalb dies einen sekundären Effekt darstellen könnte.^[27]

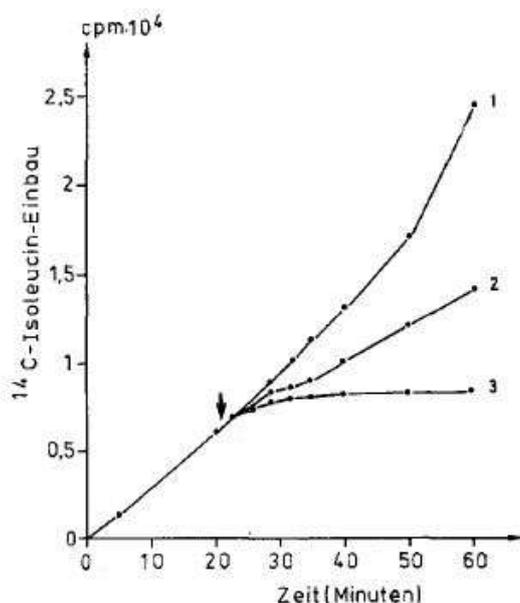


Abb. 9: Wirkung von Lysolipin I (**1**) und Chloramphenicol auf die Proteinsynthese *in vivo* bei *Bacillus subtilis* ATCC 6051 in Minimalmedium; der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Lysolipinzugabe; **1** Kontrolle; **2** Lysolipin I (**1**) 0.011 µg/mL; **3** Chloramphenicol 60 µg/mL.^[27]

Den stärksten Einfluss zeigt Lysolipin I (**1**) auf die RNA-Synthese (s.h. **Abb. 10**). Um diesen Verdacht zu bestätigen, wurde weiterführend die Wirkung *in vitro* im Vergleich zu Rifamycin S untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass Lysolipin I (**1**) keinen Einfluss auf die RNA-Synthese *in vitro* hat, weshalb die *in vivo* beobachtete Hemmung auch ein sekundärer Effekt sein könnte. Da die DNA-, RNA-, und Proteinsynthese als primärer Wirkungsort von Lysolipin I (**1**) ausgeschlossen wurden, blieb lediglich die Mureinsynthese als möglicher Wirkungsort übrig, da diese ebenfalls an der Cytoplasmamembran stattfindet.^[49-51] Um diese

Kap. 2.2 Biologische Aktivität

Annahme zu bestätigen wurde die Wirkung von Lyolipin I (1) auf die Mureinsynthese im Vergleich zu Penicillin G und Vancomycin (3) untersucht.

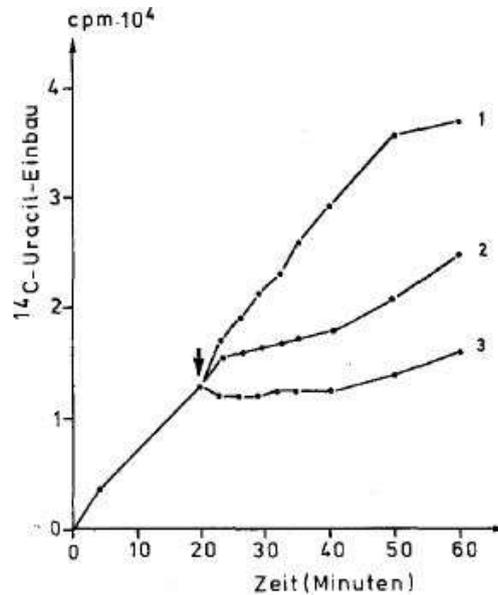


Abb. 10: Wirkung von Lysolipin I (1) und Rifamycin S auf die Proteinsynthese *in vivo* bei *Bacillus subtilis* ATCC 6051 in Minimalmedium; der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Lysolipinzugabe; 1 Kontrolle; 2 Lysolipin I (1) 0.011 µg/mL; 3 Rifamycin S 0.01 µg/mL.^[27]

Die Wirkung von Lysolipin I (1) im Vergleich zu Penicillin G und Vancomycin zeigte, dass der Einbau von ¹⁴C-N-Acetylglucosamin vollständig gehemmt wird (s. **Abb. 11**). Der Anstieg nach 60 min bei Lysolipin I (1) ist auf erneutes Zellwachstum zurückzuführen, während bei Behandlung mit Vancomycin die Zellyse den weiteren Abfall der Radioaktivität verursacht.^[27] Anschließend wurde geprüft, ob es zu einer Anreicherung an lipidgebundenen Mureinvorstufen kommt. Hier wurde ebenfalls Vancomycin (3) als Vergleich herangezogen, da dieser Zellwandhemmstoff mit den lipidgebundenen Mureinvorstufen wechselwirkt.

Es wurde bei dieser Untersuchung eine Anhäufung der Mureinvorstufen um den Faktor zwei bei Zugabe von 0.5 µg/mL Lysolipin I (1) und eine Anhäufung um den Faktor drei bei Zugabe von 5 µg/mL Vancomycin (3) beobachtet. Dies liefert den Hinweis, dass die beiden Naturstoffe eine ähnliche Wirkungsweise haben. Somit steht zwar fest, dass Lysolipin I (1) die Mureinsynthese hemmt, dennoch bleibt der genaue Wirkmechanismus ungeklärt.

Kap. 2.2 Biologische Aktivität

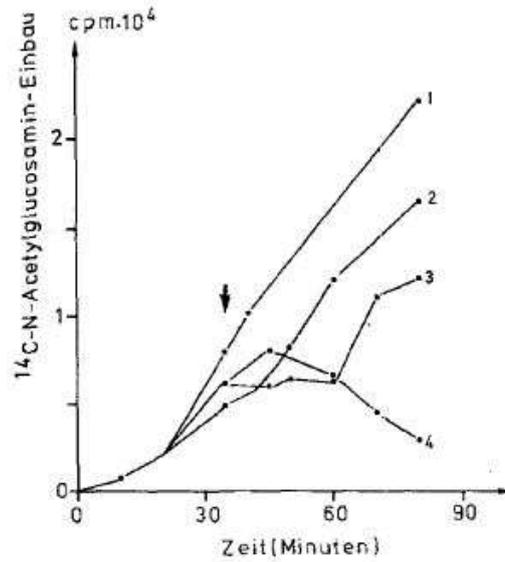


Abb. 11: Wirkung von Lysolipin I (1), Penicillin und Vancomycin 3 auf die Mureinsynthese *in vivo* bei *Bacillus subtilis* ATCC 6051 in Minimalmedium; der Pfeil zeigt den Zeitpunkt der Zugabe; 1 Kontrolle; 2 Penicillin G 2.5 µg/mL; 3 Lysolipin I (1) 0.011 µg/mL; 4 Vancomycin (3) 4.2 µg/mL.^[27]

2.3 Biosynthese

Um ein besseres Verständnis des genauen Wirkmechanismus der Lysolipine zu erhalten, bestand der nächste Schritt in der Erforschung der Biosynthese, um aus dieser Rückschlüsse ziehen zu können. Hierzu wurden von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wohlleben die Lysolipine aus dem Stamm *Streptomyces tendae* Tü 4096 gewonnen^[30]. Für die Aufschlüsselung der Biosynthese wurden aus der DNA der Bakterien Cosmide isoliert, welche die Produktion der Lysolipine codieren. Zur Überprüfung werden diese Cosmide in Gast-Bakterien transduziert, sodass diese die Fähigkeit zur Lysolipinproduktion erhalten^[52]. Cosmide sind Plasmide, in welche die kohäsiven Enden der DNA des Lambda-Phagen einligiert werden, in welche Fremd-DNA Fragmente integriert werden können, die sich wie gewöhnliche Plasmide verhalten. Diese Gast-Bakterien werden dann kultiviert und auf Entstehung von Lysolipinen getestet. Dafür wurde das Medium der Bakteriumkultur zunächst auf pH 3 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Durch den niedrigen pH-Wert wird vorhandenes Lysolipin X 2 vollständig in Lysolipin I (1) umgewandelt. Um Lysolipin I (1) zu isolieren wurde das Extraktionsgut mittels HPLC-DAD-MS aufgereinigt und vermessen.^[30] Mit dem Cosmid 4H04 war es möglich, diese Fähigkeit auf *Streptomyces albus* zu übertragen und wurde daher für die Aufklärung des Gen-Clusters verwendet (s. **Abb. 12**). Das Gen-Cluster zeigt den schematischen Ablauf der Biosynthese, bei der jeder Pfeil ein Gen mit der jeweiligen Funktion und der dazugehörigen Transkriptionsrichtung angibt. Durch Analyse der Transporter könnte aus dem Cluster auf einen möglichen Wirkungsort von Lysolipin I (1) geschlossen werden.^[30]

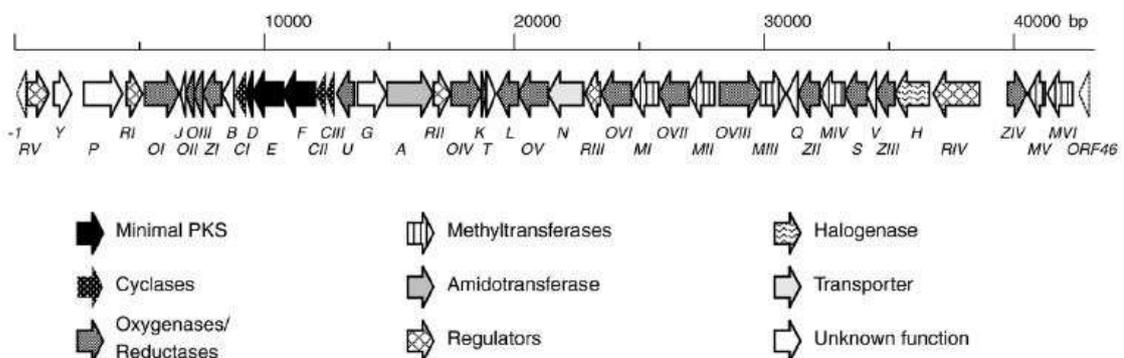
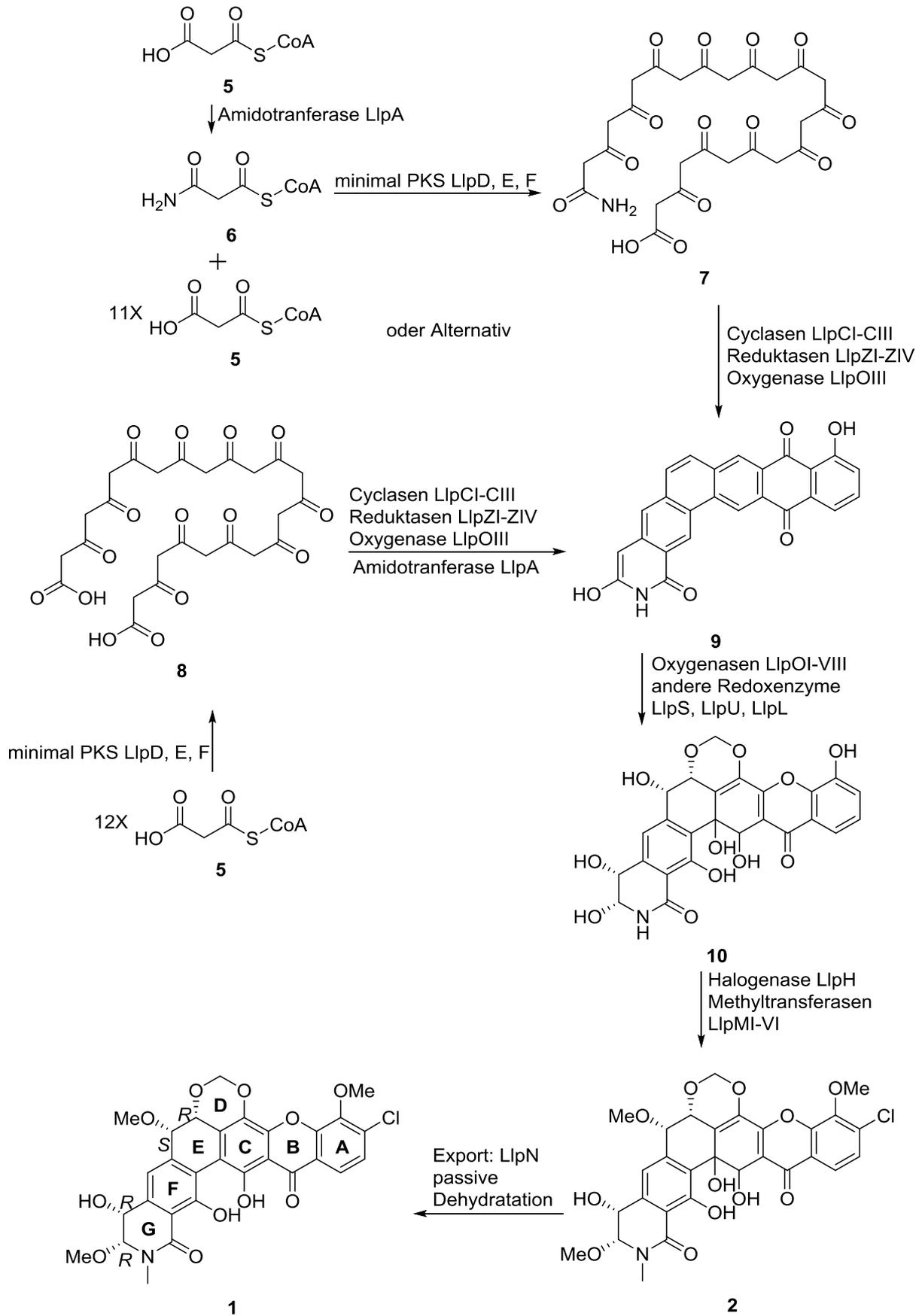


Abb. 12: Schematische Darstellung des Gen-Clusters für die Biosynthese der Lysolipine. Jeder Pfeil repräsentiert ein Gen mit seiner entsprechenden Transkriptionsrichtung. Die Füllmuster zeigen die grundlegende Funktion des jeweiligen Gens an.^[30]

Kap. 2.3 Biosynthese



Schema 5: Biosynthese von Lysolipin I (1) und Lysolipin X (2) ausgehend von zwölf Malonyl-CoA Einheiten.^[30]

Kap. 2.3 Biosynthese

Mithilfe des Gen-Clusters konnte dann die Biosynthese der Lysolipine aufgeklärt werden (s. **Schema 5**). Bockholt *et al.* postulierten aufgrund des N-heterocyclischen Rings, dass Malonsäure oder Malonyl-CoA für den Aufbau der Lysolipine als Starter dient. Diese Hypothese stütze sich auf den Einbau von markierter Malonsäure und deutet weiterhin den Einbau aller drei Kohlenstoffatome in das gesamte Grundgerüst von Lysolipin an.^[53]

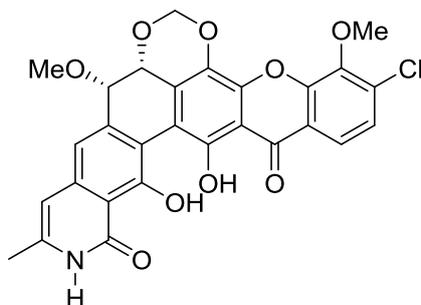
Dabei ergeben sich zwei mögliche Pfade, auf denen die Biosynthese vonstattengeht. Beim ersten Pfad wird angenommen, dass zunächst eine Malonyl-CoA Einheit (**5**) durch die Amidotransferase LlpA in Malonamyl-CoA (**6**) umgewandelt wird. Die drei Gene LlpD, LlpE und LlpF sind kolokalisiert und codieren die minimalen PKS-Enzyme und sorgen für den fortlaufenden Einbau von elf weiteren Malonyl-CoA-Bausteinen (**5**) zum Polyketid **7**. Die Enden dieses Polyketids **7** werden im Weiteren durch die Cyclasen LlpCI-CIII verknüpft und durch die Reduktasen LlpZI-ZIV und Oxygenase LlpOIII das wird Grundgerüst **9** der Lysolipine aufgebaut. Dieses enthält bereits alle cyclischen Bausteine der Lysolipine mit Ausnahme des Acetal-verbrückten Rings D. Der zweite postulierte Pfad führt zu dem geschlossenen Ringsystem **9**. Jedoch werden auf diesem Pfad zunächst zwölf Malonyl-CoA Einheiten (**5**) durch die minimalen PKS LlpD, E und F zum Carbonsäure-Polyketid **8** miteinander verknüpft. Anschließend wird das Amid durch die Amidotransferase LlpA gebildet und auf demselben Weg entsteht durch Cyclasen, Reduktasen und Oxygenasen das Lysolipin Grundgerüst **9**.^[30]

Ausgehend von dem Lysolipin Grundgerüst **9** werden durch die Oxygenasen LlpOI-VIII sowie den Redoxenzymen LlpS, LlpU und LlpL sämtliche verbleibende Sauerstoffatome eingebaut. In diesem Zuge werden auch alle vier Stereozentren der Lysolipine aufgebaut, jeweils in Paaren von *syn*-Diolen mit den entsprechenden Stereoinformationen (s. **Schema 5**). Außerdem wird das Quinon **9** zum Xanthon **10** reduziert, sowie die Acetalbrücke aufgebaut. Mithilfe der Methyltransferasen LlpMI-VI werden selektiv die entsprechenden freien Hydroxy-Funktionen von Verbindung **10** methyliert und das fehlende Chloratom wird durch die Halogenase LlpH eingeführt, wodurch das weniger stabile Lysolipin X (**2**) entsteht. Lysolipin I (**1**) wird durch passive Dehydratation und Rearomatisierung aufgrund des Einflusses von Licht oder niedrigen pH-Werten generiert.

2.4 Lysolipin-Derivate

Lysolipin I (**1**) besitzt eine hohe biologische Aktivität gegenüber grampositiven sowie gramnegativen Organismen. Allerdings macht die hohe Cytotoxizität gegenüber eukaryotischer Zellen diese Verbindungen unattraktiv für klinische Tests. Um diese Cytotoxizität senken und den Wirkmechanismus besser verstehen zu können, sollten Derivate der Wildtypen hergestellt werden. Die Erforschung des Gen-Clusters und der Biosynthese der Lysolipine sollten dafür das Handwerkszeug liefern. So sollten über den Eingriff in die Lysolipinbiosynthese weitere Derivate entstehen und der Einfluss der Derivatisierung sowohl auf Aktivität als auch Cytotoxizität untersucht werden.

Erste Erfolge ergaben sich bei der Analyse des Clusters aus dem Stamm *Streptomyces sp.* CB2544. Dieser Stamm wurde im Vergleich zum Lysolipin-Cluster (Cosmid 4H04) nicht vollständig kloniert. Der Stamm CB2544 weist stromaufwärts einer am 5'-Ende befindlichen Oxidoreduktase Unvollständigkeiten auf. Dieser Unterschied bewirkt, dass Lysolipin I **1** bei heterologer Expression dieses Clusters von *S. albus*, wenn überhaupt, nur zum geringen Anteil gebildet wird. Stattdessen wird das verwandte CBS40 **11** produziert, welches durch die hohe Sequenzhomologie eine ähnliche Biosynthese vermuten lässt und durch die inaktive Oxidoreduktase die strukturellen Unterschiede erklärt.^[41]

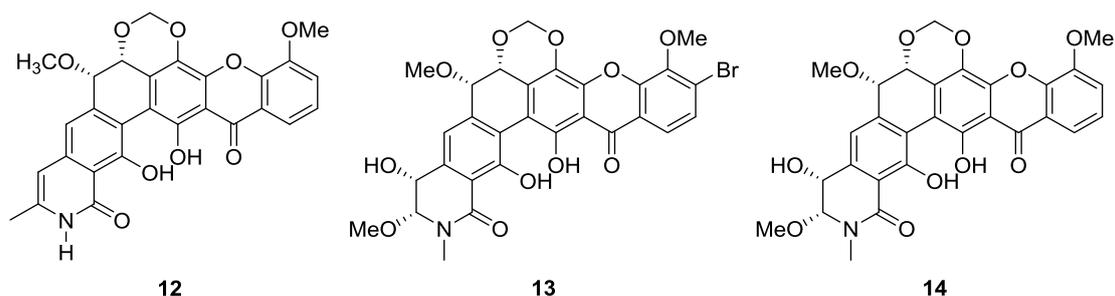


11

Schema 6: CBS40 **11**, welches durch das unvollständig geklonte Cosmid CB2544 produziert wird und so eine inaktive Oxidoreduktase im Vergleich zum Lysolipin-Cluster aufweist.^[41]

Bei dem Versuch statt CBS40 **11** das bromierte Substrat, durch Austausch von Natriumchlorid durch Natriumbromid im Medium für die Fermentation, zu erhalten wurde, lediglich Dechlor-CBS40 **12** produziert. Auf dieselbe Weise wurde versucht, Lysolipin I (**1**) zu derivatisieren. Hierbei entstanden sowohl Brom-Lysolipin **13** als auch Dechlor-Lysolipin **14**.^[41]

Kap. 2.4 Lysolipin-Derivate



Schema 7: Strukturen von Dechlor-CBS40 **12**, Brom-Lysolipin **13** und Dechlor-Lysolipin **14** und, die beim Wechsel des Fermentationsmediums entstehen^[41].

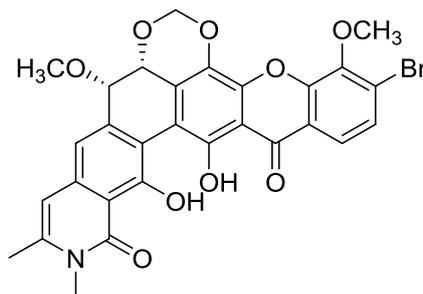
Bei diesen Derivaten wurde daraufhin getestet, welchen Einfluss das Halogen, bzw. das Fehlen dieses, auf die biologische Aktivität hat. Wie **Tab. 3** zeigt, weist CBS40 **11** eine höhere biologische Aktivität auf als die authentische Verbindung. Die dechlorierten Derivate zeigen jedoch bis zu einem Faktor zehn schlechtere antibiotische Wirkung. Der Halogenaustausch von Chlor zu Brom wirkt sich wiederum positiv auf die Aktivität aus.

Tab. 3: Einfluss der Halogenierung auf die MIC-Werte verschiedener Lysolipin-Derivate.^[41]

Organismus	1	11	12	13	14
<i>Enterococcus faecalis</i> VRE ATCC51575	30 ng/mL	10 ng/mL	30 ng/mL	30 ng/mL	30 ng/mL
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 33592	1 ng/mL	0.3 ng/mL	3 ng/mL	1 ng/mL	10 ng/mL
<i>Staphylococcus epidermis</i> ATCC 12228	1 ng/mL	0.3 ng/mL	3 ng/mL	1 ng/mL	3 ng/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> EM und AM	10 ng/mL	10 ng/mL	30 ng/mL	3 ng/mL	10 ng/mL
<i>E. coli</i> ATCC 10536	100 µg/mL	3 µg/mL	> 100 µg/mL	30 µg/mL	> 100 µg/mL

Es ist bereits bei anderen Verbindungen bekannt, dass eine Halogenierung positive Einflüsse auf die antibiotische Wirkung haben kann, wie bei Vancomycin,^[54,55] Rebecamycin^[56] oder Griseofulvin.^[57] Die Vermutung, dass Lysolipin I (**1**) und Vancomycin (**3**) einen ähnlichen Wirkmechanismus aufweisen könnte durch diesen Effekt bekräftigt werden und Hinweise auf die genaue Wirkungsweise liefern.

Kap. 2.4 Lysolipin-Derivate

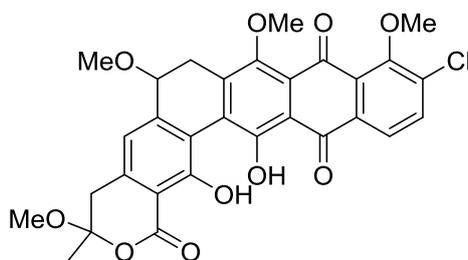


15

Schema 8: Brom-CBS40 **15**, welches nicht synthetisiert werden konnte.^[41]

Der Versuch, das Brom-CBS40 **15** zu synthetisieren, scheiterte,^[41] weshalb eine Aussage über dessen Aktivität nicht getroffen werden kann. Es wäre jedoch von Interesse, ob die Auswirkungen der Derivatisierung im Heteroringsystem G und der Chlor-Brom-Austausch an Ring A kumulative Effekte sind, um aus dieser Erkenntnis noch wirkungsvollere Derivate designen zu können. Ebenso fehlen noch die Daten über die Toxizität der Lysolipin-Derivate **11-14**, weshalb noch keine Aussage getroffen werden kann, ob es sich bei diesen Verbindungen um potentere Antibiotika handelt.

Bei weiteren Untersuchungen der Cosmide, die CBS40 **11** produzieren, weisen Transkonjuganten weitere UV Peaks auf, welche nicht den CBS40 produzierenden Transkonjuganten zugeordnet werden konnten. Transkonjuganten sind Bakterien die Cosmide aufnehmen konnten und dadurch neue Eigenschaften hinzu gewonnen haben. Die Ethylacetatextrakte dieser Transkonjuganten lieferten ein weiteres Derivat der Lysolipine. Das so gefundene CBS52 **16** konnte isoliert und die Struktur aufgeklärt werden (s. **Schema 9**). Dieses Derivat **16** weist bereits sehr deutliche strukturelle Unterschiede zu Lysolipin I **1** auf. So findet zum einen keine Umwandlung vom Chinon zum Xanthon statt, zum anderen ist der Isochinolidinon-Ring durch ein Lacton ersetzt.



16

Schema 9: Struktur von CBS52 **15**, ein weiteres Lysolipin-Derivat, welches aus CBS40 **11** produzierenden Transkonjuganten isoliert werden konnte.^[41]

Kap. 2.4 Lysolipin-Derivate

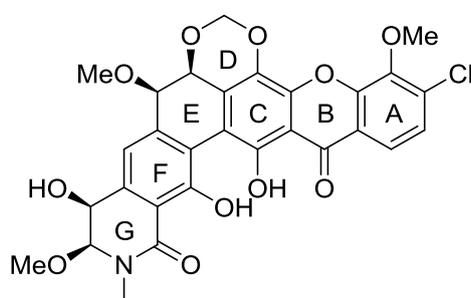
Bei Untersuchungen hinsichtlich der biologischen Aktivität von CBS52 **15** zeigte sich, dass diese im Gegensatz zu CBS40 **11** deutlich abgenommen hat. Da gravierende strukturelle Unterschiede zu CBS40 **11** und Lysolipin I **1** bestehen, ließ sich der Verlust der antibiotischen Wirkung keinem speziellen Strukturmerkmal zuordnen.

Eine Reihe weiterer Lysolipin-Derivate wurde in Kooperation mit Combinature Biopharm AG sowohl chemisch als auch mittels *genetic engineering* isoliert und auf deren biologische Aktivität hin untersucht. Auf diese Derivate wird im Rahmen dieser Arbeit nicht einzeln eingegangen. Jedoch wurden Derivate gefunden, deren Toxizität deutlich geringer ist, dabei aber auch eine leicht geringere antibiotischen Aktivität aufweisen.^[58]

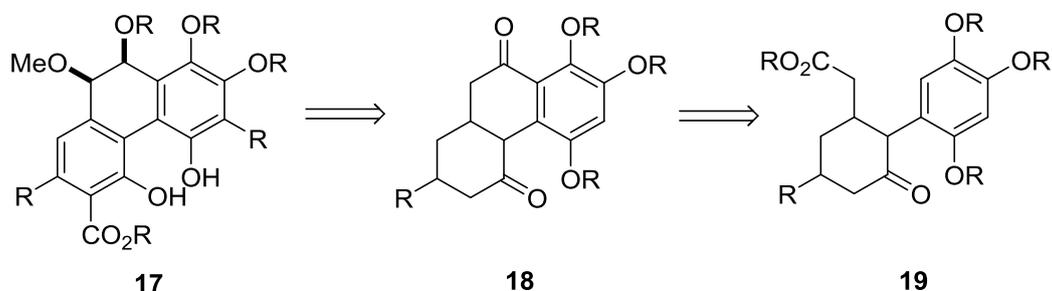
2.5 Totalsynthese von Duthaler

Aufgrund der interessanten strukturellen Merkmale der Lysolipine und deren vielseitige Wirkungsweise sowohl gegen grampositive Bakterien als auch gegen gramnegative Bakterien rückten diese Naturstoffe in den Fokus der Forschung. Daher beschäftigte sich die Arbeitsgruppe von Duthaler *et al.* Mitte der 80er Jahre mit der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**).

Leider waren die Versuche der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) nicht erfolgreich. In dem folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse dieser Arbeit zusammengefasst werden, bei der das Enantiomer von Lysolipin I (**En-1**) synthetisiert werden sollte.^[59-61]



En-1

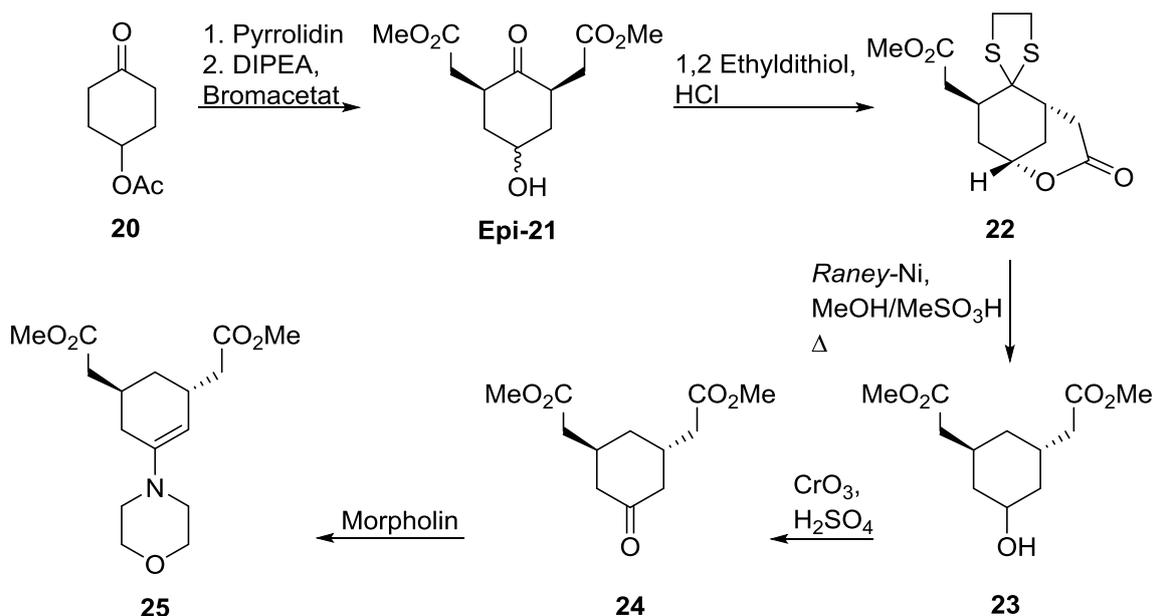


Schema 10: Retrosyntheseansatz von Lysolipin I **1** entwickelt von Duthaler *et al.*^[59].

Duthaler *et al.* verfolgten dabei die Strategie, zunächst das Phenanthrensystem (Ringe C, E und F) aufzubauen und anschließend weiter zu funktionalisieren, indem die Xanthonereinheit (Ringe A und B) angegliedert werden, sowie zum Dihydroisochinolidinonring G geschlossen werden soll.^[59]

Als Ansatz für die weitere Funktionalisierung sollte das Dihydroxyphenanthren **17** dienen. Dieses sollte durch Aromatisierung des Rings F und einer α -Funktionalisierung mit Reduktion des Ketons in Ring E aus Keton **18** entstehen (s. **Schema 10**), welches aus einer Cyclisierung der 2-(3-Oxo-2-Phenylcyclohexyl)-Essigsäure **19** resultieren sollte.

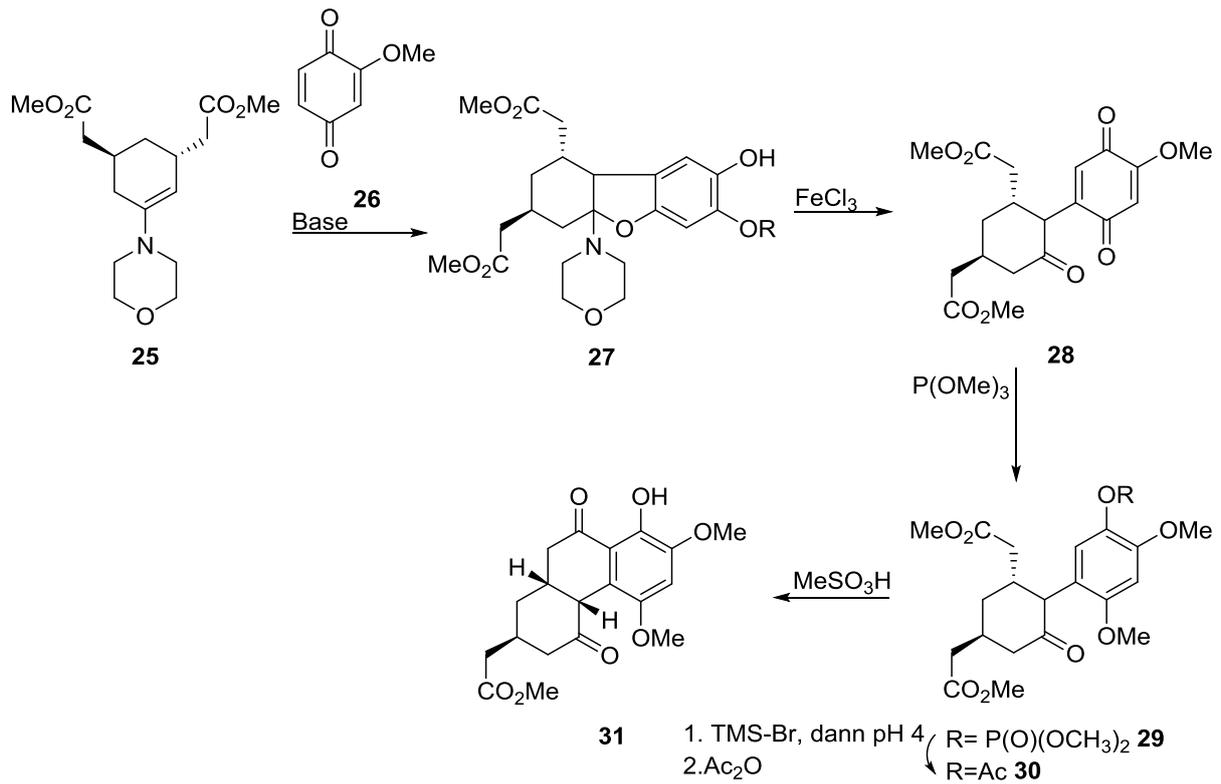
Kap. 2.5 Totalsynthese von Duthaler



Schema 11: Syntheseroute zu Enamin **25** ausgehend von 4-Oxocyclohexylacetat (**20**).^[59]

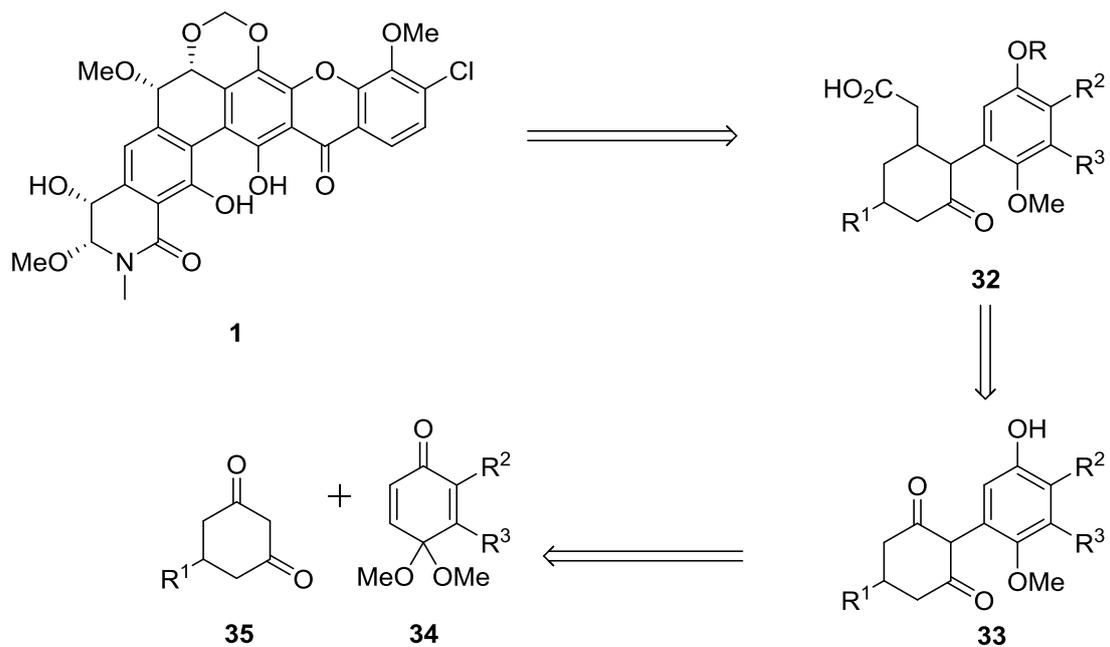
In einer Synthesesequenz von insgesamt 12 Reaktionsschritten konnte das aus der Retrosynthese gewünschte Keton **30** (s. **Schema 11**) mit einer Gesamtausbeute von 12% beginnend bei 4-Oxocyclohexylacetat **20** dargestellt werden. Alkylierung von **20** über eine Pyrrolidin-Enamin Zwischenstufe und anschließender Alkoholyse des Acetats ergab den Diester **21** als Epimerengemisch am freien Alkohol (s. **Schema 11**). Die folgende Thioacetalisierung führte zu einer gleichzeitigen Lactonisierung zu **22**. Das entstandene Thioacetal wurde daraufhin mit *Raney-Nickel* desulfuriert und das Lacton durch Erhitzen in MeOH/MeSO₃H zu **23** gespalten. *Jones Oxidation* des freien Alkohols zu Keton **24** und folgende Enaminbildung zu **25** mit Morpholin lieferten den Precursor für die *Michael-Addition* mit Chinon **26**.^[59] Das *Michael-Produkt* **27** wurde dann durch Zugabe von FeCl₃ zum Chinon **28** geöffnet (s. **Schema 12**). Mit Hilfe von P(OMe)₃ wurde das Chinon zum Hydrochinon **29** reduziert. Die Phosphat-Funktion wurde mit TMS-Bromid und folgender Hydrolyse bei einem pH von 4 gespalten, um anschließend die Acetatgruppe zu **30** einzuführen. Abschließend konnte die Acylierung ohne vorherige Esterhydrolyse durch Erwärmen in reiner Methansulfonsäure durchgeführt werden, um zu dem gewünschten Keton **31** zu gelangen.^[59] Die α -Funktionalisierung mit Reduktion des Ketons, sowie die Aromatisierung des Rings **F**, wie sie in der Retrosynthese geplant wurden, sowie eine Fortsetzung der Totalsynthese von Lysolipin I **1** werden in dieser Veröffentlichung nicht weiter behandelt.^[59] Stattdessen wurde ein zweiter Teil der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) im selben Jahr separat veröffentlicht und behandelt einen weiteren Syntheseansatz.^[61]

Kap. 2.5 Totalsynthese von Duthaler



Schema 12: Fortsetzung der Syntheseroute von Duthaler *et al.* zu Keton **29**.^[59]

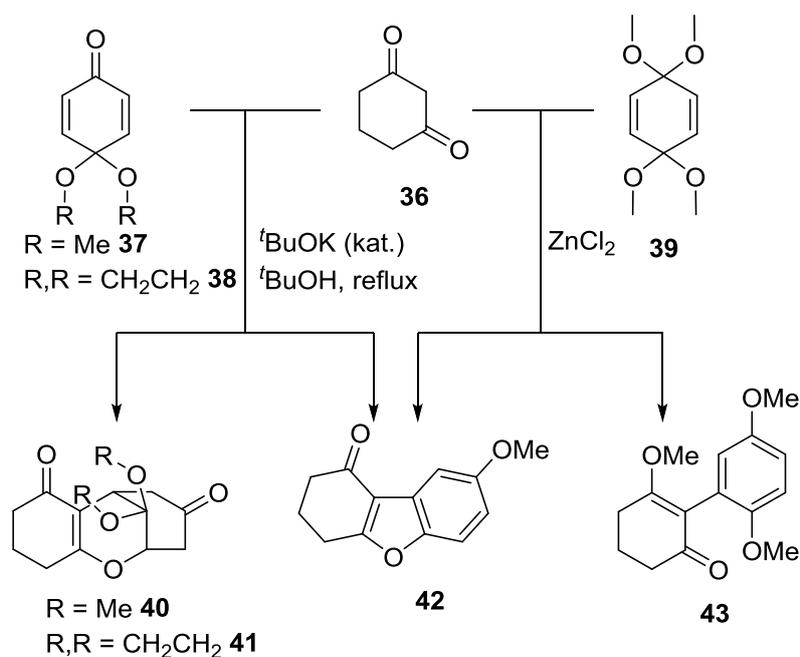
Teil zwei der Totalsynthese Lysolipin I (**1**) von Duthaler *et al.* behandelt eine neue Synthesestrategie, welche aber weiterhin auf den Aufbau des Phenanthrensystems und anschließender Funktionalisierung beruht (s. **Schema 13**).^[61]



Kap. 2.5 Totalsynthese von Duthaler

Schema 13: neue Retrosynthese für die Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) von Duthaler *et al.*^[61] Hierbei sollte Lysolipin I (**1**) aus dem zu Molekül **19** (s. **Schema 10**) verwandten Fragment **32** hergestellt werden. Das Diketon **33** sollte auf einem direkten Weg aus dem 1,3-Diketon **35** über eine *Michael*-Addition mit dem Chinonacetal **34** synthetisiert werden.

Doch zunächst sollte dieser Reaktionstyp an weniger komplexen Strukturen wie den Fragmenten **34** und **35** getestet werden. Hierzu wurde auf die einfachsten dieser Verbindungsklassen zurückgegriffen. So wurde diese *Michael*-Addition mit 1,3-Cyclohexadion **36** und 1,4-Benzoquinonmonoacetal **37** und **38**, bzw. 1,4-Benzoquinondiactal **39** durchgeführt (s. **Schema 14**). Bei der Reaktion von Dion **36** mit Benzoquinon **37** in siedendem ^tBuOH mit ^tBuOK als Katalysator wurde das polycyclische Produkt **40** mit einer Ausbeute von 65% und Tetrahydrodibenzofuranon **42** mit einer Ausbeute von 16% erhalten.

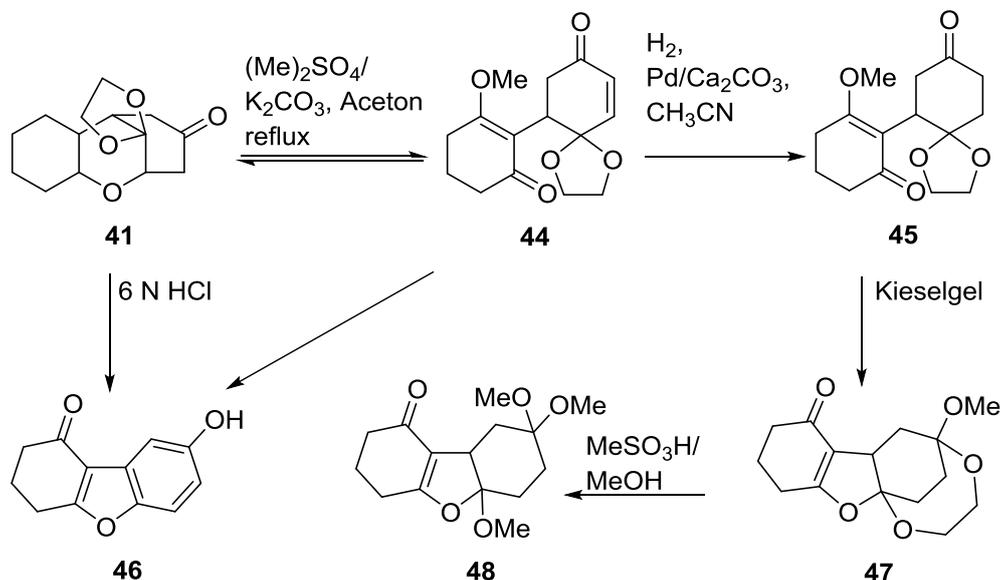


Schema 14: Testreaktionen zur Totalsynthese von Lysolipin I (**1**).^[61]

Bei den gleichen Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Ethylenacetal **38** entstand mit einer Ausbeute von 85% das polycyclische Produkt **41**. Es war jedoch nicht möglich, bei diesen Bedingungen ein 2-Arylcyclohexanone wie **32** (s. **Schema 14**) zu isolieren. Ein Wechsel zu ZnCl₂ als Katalysator bei der Reaktion von Dion **36** mit Diacetal **39** lieferte mit einer Ausbeute von 57% das gewünschte Produkt **43** und das Dibenzofuranon **42** mit 21% Ausbeute. Die Anwendung dieser Methode auf **37** und **38** sowie komplexerer Strukturen

Kap. 2.5 Totalsynthese von Duthaler

durch Einführung von Substituenten scheiterte jedoch und führte zu einem untrennbaren Stoffgemisch (s. **Schema 15**).^[61]

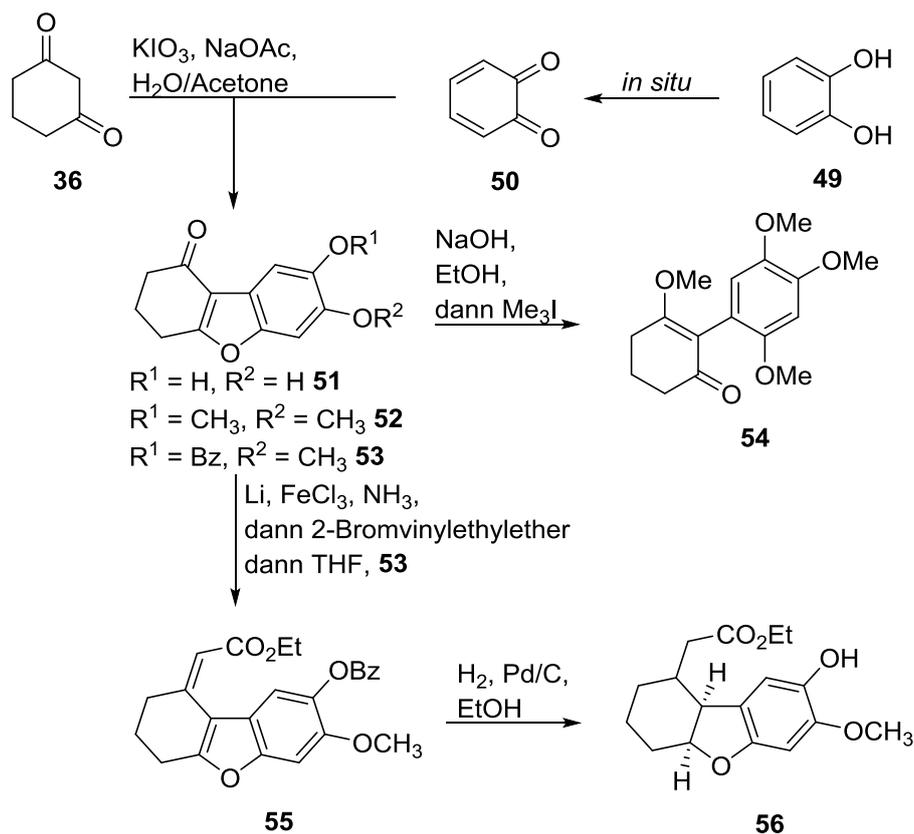


Schema 15: Reaktionen, um das polycyclische Produkt **40** in ein 2-Arylcyclohexanon umzuwandeln.^[61]

Daher wurde der Fokus auf die Umwandlung des polycyclischen Produkts **41** in das gewünschte Produkt **43** gelegt. Bei dem Versuch das Spiroacetal von **41** mit 6 N HCl zu hydrolysieren, entstand ausschließlich das Dibenzofuranon **46**. Die Reaktion von **41** mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in siedendem Aceton lieferten jedoch das Produkt **44** mit exzellenten Ausbeuten, welches dem gewünschten Produkt der Reaktion von **36** mit **38** entsprach. Dieses Produkt **44** war jedoch sehr labil und reagierte im Kühlschrank wieder zu seinem Edukt **41** zurück. Um das α,β -ungesättigten Keton **44** zu stabilisieren, sollte die Doppelbindung reduziert werden. Eine Epoxidierung lieferte wiederum Ausgangsmaterial **41**. Die Hydrogenolyse mit Palladium auf Calciumcarbonat lieferte **45** in hohen Ausbeuten. Dieses Produkt war ebenfalls labil und reagierte bei Chromatographie auf Kieselgel leicht weiter zu **47**. Die Zugabe von Methylsulfat zu **47** in Methanol lieferte **48**. Auch weitere Versuche aus **41** die gewünschten 2-Arylcyclohexanone wie **45** stabil zu isolieren, scheiterten, ebenso wie die Verwendung des Silylenolethers von **36**. Hierbei entstanden lediglich wieder Dibenzofuranone als typisches Nebenprodukt^[61].

In der letzten Veröffentlichung zur Totalsynthese von Lysolipin I **1** von Duthaler *et al.* sollte die Umwandlung von Dibenzofuranonen in 2-Arylcyclohexanone untersucht werden^[60].

Kap. 2.5 Totalsynthese von Duthaler



Schema 16: Synthese von 2-Arylcyclohexanonen durch hydrolytische Spaltung und Einführung der Carbonsäure-Funktion an Benzofuranonen.^[60]

Als Ausgangspunkt dieser Versuche diente die *Michael*-Addition von 1,3-Cyclohexdion **36** mit *o*-Benzochinon **50**, welches *in situ* durch Oxidation von Catechol **49** entstand. Das daraus gebildete Benzochinon **51** wurde anschließend durch Methylierung mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat zu **52** umgesetzt. Darüber hinaus sollten die beiden freien Alkoholfunktionen von **51** mit verschiedenen Schutzgruppen versehen werden, um diese später unterscheiden zu können. Dazu wurde eine unvollständige Methylierung und anschließende Benzoyl-Schützung durchgeführt, um **53** zu erhalten (s.h. **Schema 16**). Benzochinon **52** sollte hydrolytisch gespalten werden, sodass 2-Arylcyclohexanon **54** entsteht. Die Verbindung **52** stellte sich als unreaktiv gegenüber der Behandlung mit KOH in siedendem Dioxan bei Anwesenheit von Dimethylsulfat, sowie weiteren harschen Reaktionsbedingungen heraus. Bei Reaktion mit NaOH in wässrigem Ethanol konnte nach quenchen mit Iodoform Verbindung **54** gewonnen werden^[60].

Nach diesem Erfolg sollte auch die Einführung der Carbonsäure getestet werden. Zu diesem Zweck wurde **52** mit Lithiumethoxyacetylid alkyliert und der ungesättigte Ester **55** konnte nach Säurezugabe isoliert werden. Durch anschließende Hydrogenolyse entstand **56** in hohen

Kap. 2.5 Totalsynthese von Duthaler

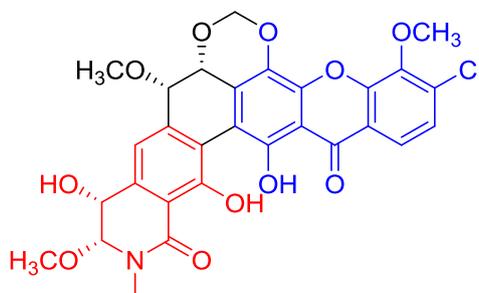
Ausbeuten. Weitere Versuche aus **56** eine zu **32** (s.h. **Schema 12**) analoge Verbindung aufzubauen, schlugen fehl.

Duthaler *et al.* war es gelungen 2-Arylcyclohexanon **54** zu synthetisieren. Dieses Molekül sollte eine Basis für weitere Synthesen bis hin zu Lysolipin I (**1**) sein, wurde allerdings nicht weiter verfolgt.

3. Zielsetzung und Motivation

Die von Duthaler *et al.* präsentierten Ergebnisse zur Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) sind die bislang einzigen veröffentlichten Arbeiten, die dieses Projekt behandeln^[59-61]. Diese Arbeiten verdeutlichen die enorme Herausforderung, die die Totalsynthese dieses Naturstoffs darstellt. Mit einem MIC im niedrigen nanomolaren Bereich gegen grampositive Bakterien und der zwar höheren aber immer noch im nanomolaren Bereich liegenden Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien stellen die Lysolipine ein lohnendes Forschungsobjekt dar. Allerdings wird dieses Potential durch die hohe Cytotoxizität abgeschwächt, wodurch der Nutzen im klinischen Bereich unerheblich ist. Erste Experimente zeigen jedoch, dass durch Derivatisierung der Kernstruktur der Lysolipine Einfluss auf die Cytotoxizität und die biologische Aktivität genommen werden kann.^[41]

In Kooperation mit Prof. Dr. Wohlleben von der Universität Tübingen soll dieses Projekt wieder aufgenommen werden. Mittels Strukturoptimierung sowohl auf klassischem chemischem Wege als auch durch neueste molekular biologische Methoden, soll das volle Potential dieser Naturstoffklasse für eine mögliche klinische Anwendung ausgeschöpft werden.



1

Schema 17: Strukturelemente von Lysolipin I (**1**).

Diese Arbeit soll sich mit der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) beschäftigen, welche als Basis für die Strukturoptimierung auf chemischen Weg dienen soll. Hierfür soll eine neue Synthesestrategie entwickelt werden, die eine Aufteilung des Naturstoffs in ein Nordfragment (blau) und in ein Südfragment (rot) vorsieht. Weiterhin für das Südfragment eine Retrosynthese, sowie eine flexible Syntheseroute entwickelt werden, welche für eine spätere Derivatisierung angepasst werden kann und die ein Eingreifen bei Hindernissen während der Synthese ermöglicht. Darüberhinaus sollen Beiträge zur Entwicklung einer Retrosynthese und

Kap. 3 Zielsetzung und Motivation

der Syntheseroute des nördlichen Xanthon-Fragments geleistet werden, welche von Alexander Kilian umgesetzt und weiterentwickelt wurden. Nach Synthese der entsprechenden Fragmente sollten Methoden für die Verknüpfung entwickelt werden und die Synthese insgesamt so weit wie möglich vervollständigt werden.

4. Ergebnisse und Diskussion zur Totalsynthese von Lysolipin I

Im folgenden Kapitel sollen die Fortschritte bei der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) vorgestellt werden, beginnend bei der allgemeinen Retrosynthese und der Planung der Fragmentsynthesen. Hierbei wird zunächst der gewählte Ansatz anhand literaturbekannter Synthesen für die Verknüpfung der Fragmente erläutert, sowie auf die Wahl der Schutzgruppenstrategie eingegangen. Im Weiteren soll der Synthesepfad der einzelnen Fragmente vorgestellt werden und im laufenden die Ergebnisse der Synthesen präsentiert werden.

Im Verlauf der Promotion stellte sich heraus, dass die ursprüngliche Synthesepfad nicht gänzlich zu den gewünschten Fragmenten führte, weshalb in den anschließenden Abschnitten auf den Wechsel der Synthesestrategie eingegangen wird. Nach der Präsentation der Ergebnisse der Synthese des 1. Ansatzes werden anschließend die Retrosynthesen sowie die Ergebnisse der Synthesen des 2. bzw. 3. Ansatzes vorgestellt.

4.1 Retrosynthese und Synthesepfad der Totalsynthese von Lysolipin I

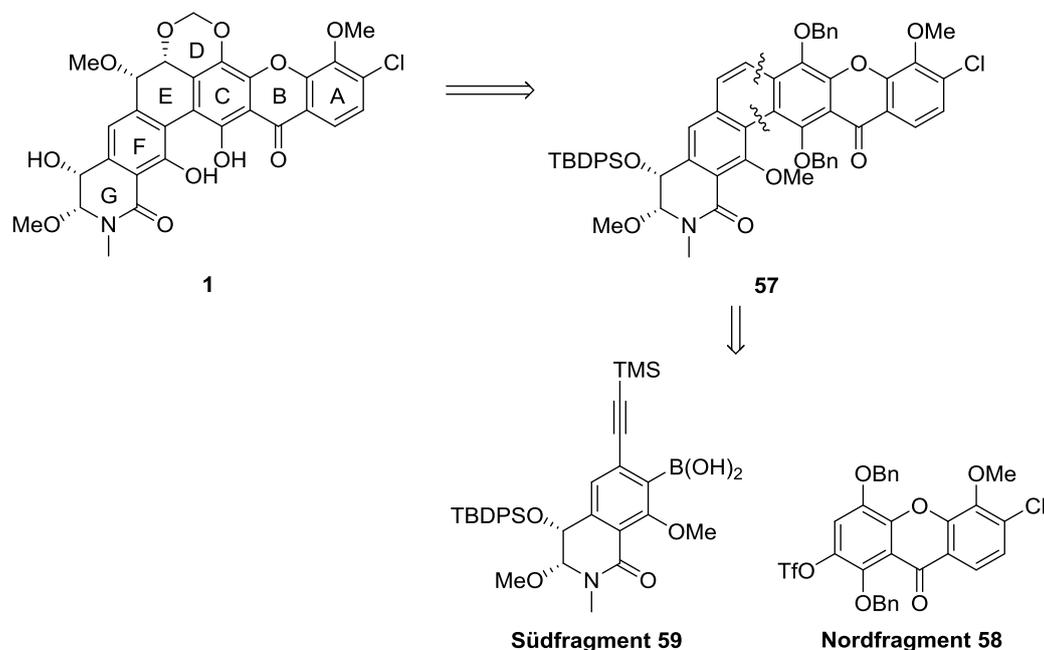
4.1.1 Retrosynthese von Lysolipin I in Fragmente und Entwicklung der Kupplungsstrategie

Bei den Versuchen zur Totalsynthese von Lysolipin I (**1**), die in den Arbeiten von Duthaler *et al.* vorgestellt wurden sollte, wie in Kap. 2.5 aufgezeigt, zunächst der zentrale Phenanthrenkern aufgebaut werden und anschließend um das Xanthon, sowie das Dihydroxyisochinolidinonsystem erweitert werden. Der Aufbau des Phenanthrensystems stellte sich jedoch als schwieriger heraus als erwartet, wodurch eine Synthese des Xanthons und des Isoquinolidinons nicht vorgestellt wurden.

Diese Arbeit verfolgt eine andere Strategie. Wie in der Retrosynthese ersichtlich (s. **Schema 18**) wird Lysolipin I (**1**) in ein Nordfragment **58**, welches die Xanthoneneinheit enthält und in ein Südfragment **59** mit der Isoquinolidinoneinheit unterteilt. Diese beiden Fragmente sollen über eine Suzuki Kupplung zwischen dem Boronat des Südfragments **59** und der Triflatgruppe am Nordfragment **58** zwischen dem C- und F-Ring verknüpft werden.^[62] Die Verbrückung, um das Phenanthrensystem zu komplettieren, soll durch einen

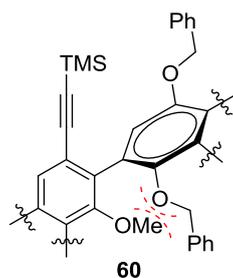
Kap. 4.1.1 Retrosynthese von Lysolipin I und Entwicklung der Kupplungsstrategie

Platindichlorid vermittelten Ringschluss erfolgen,^[63] nachdem die TMS-Schutzgruppe durch basische Hydrolyse entfernt wurde. Durch diese beiden Syntheseschritte lässt sich das vollständige Grundgerüst **57** von Lysolipin aus den beiden gezeigten Fragmenten **58** und **59** herstellen, sodass nur noch wenige Syntheseschritte fehlen um die Synthese zu beenden (s. **Schema 18**).



Schema 18: Retrosynthetischer Schnitt von Lysolipin I (**1**) in ein Nordfragment **58** und ein Südfragment **59**.

Zu diesem Zeitpunkt war es notwendig eine geeignete Schutzgruppenstrategie aufzustellen. Die Schutzgruppen, welche auf den Hydroxyfunktionen im F- und G-Ring installiert werden sollen, sollen nach der Kupplung der Fragmente **58** und **59** so stabil sein, dass die teilweise sehr harschen Bedingungen für den Aufbau und die anschließende Modifizierung des Phenanthrensystems überstanden werden. Gleichzeitig müssen sie allerdings auch so gewählt werden, dass nach Abschluss dieser Syntheseschritte diese beiden Schutzgruppen abgespalten werden können, ohne das *N,O*-Acetal oder die Methoxygruppe am Ring A zu spalten. Darüber hinaus sollen diese beiden Schutzgruppen orthogonal sein zu den Schutzgruppen am Hydrochinonring C sein, um sie separat abspalten zu können. Um diese Bedingungen zu erfüllen, sollen die Alkohole am Hydrochinonring C mit Benzylschutzgruppen versehen werden, sowie der Alkohol am Ring F als Methylether und die Hydroxy-Funktion am Ring G mit einer TBDPS-Gruppe geschützt werden. Auf die genauen Gründe dieser Wahl wird im Folgenden anhand der geplanten Syntheseschritte für die Vervollständigung der Totalsynthese eingegangen.



Schema 19: Mögliche sterische Hinderung der Schutzgruppen bei der Suzuki-Kupplung.^[64]

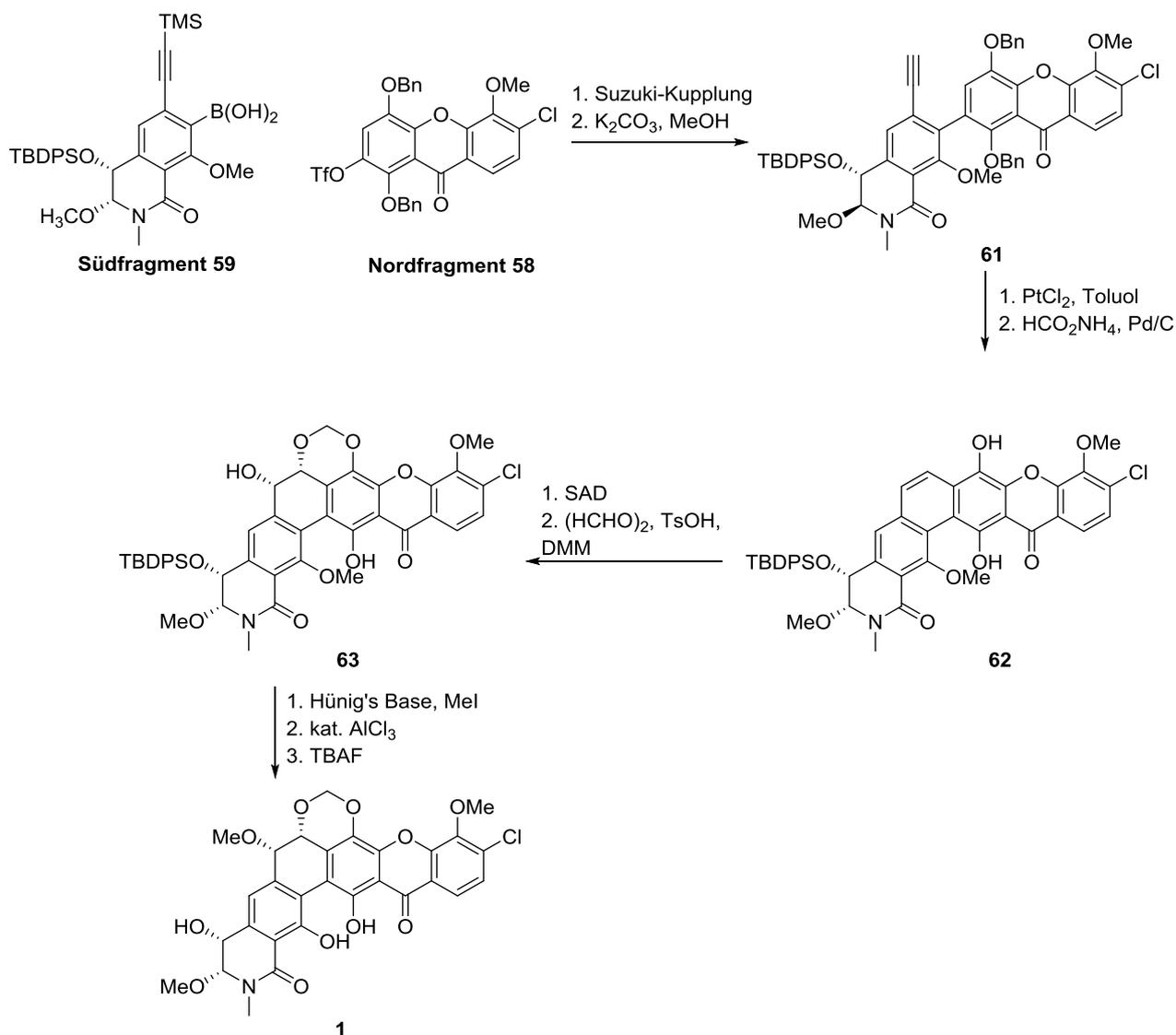
Die Suzuki-Kupplung zwischen den Fragmenten **58** und **59** könnte eine große Herausforderung aufgrund des sterischen Anspruchs darstellen. Zwar werden nach der Suzuki-Kupplung die beiden Phenylringe C und F leicht verdreht zueinander ausgerichtet sein (s. **Schema 19**) und die Benzylgruppen, die für das Hydrochinon vorgesehen sind können sich weit vom Ring F weg drehen, dennoch werden sich die beiden Sauerstoffatome beider Schutzgruppen sehr nahe kommen. Die Dreifachbindung in *ortho*-Position zum Boronat mitsamt der TMS-Gruppe sollte die Kupplung nicht weiter behindern, jedoch sollte die Schutzgruppe für das Phenol möglichst klein sein um die sterische Abstoßung zu minimieren. Dennoch gibt es in der Literatur Beispiele, bei denen solche Kupplungen mit Substituenten an beiden *ortho*-Positionen beider Fragmente möglich waren.^[64] Diese gelangen zwar mit mäßigen Ausbeuten, dennoch sollte eine solche Kupplung mit lediglich drei Substituenten möglich sein.

Diese Methoxygruppe am Ring F stellt eine sehr stabile Schutzgruppe dar, die nach Abschluss der Modifikationen in Gegenwart von drei weiteren Methoxygruppen abgespalten werden soll. Das *N,O*-Acetal und die aliphatische Methoxygruppe an Ring E sind jedoch wesentlich stabiler als arylische Methoxygruppen.^[65] Somit stellt die Abspaltung der Methoxygruppe an Ring F in Gegenwart derjenigen an Ring A die größte Herausforderung dar. Dennoch sollte die gewünschte Schutzgruppe bei Verwendung von katalytischen Mengen einer Lewis-Säure, durch den chelatisierenden Effekt der in 1,3-Position stehenden Carbonyl-Funktion, zuerst reagieren (s. **Schema 20**).

Nachdem das Phenanthrensystem **60** aufgebaut wurde sollen die letzten beiden Stereozentren eingeführt werden. Aus der Analyse der Kristallstruktur (s. **Abb.4** Kapitel 2.1) ergibt sich eine *syn*-Konfiguration des Diols mit einer *S*-Konfiguration an der Methoxygruppe und einer *R*-Konfiguration am Acetalsauerstoff. Es gibt bereits einige Beispiele für *syn*-Dihydroxylierungen an Phenanthrensystemen, bei denen sowohl die typischen Varianten mittels Osmiumtetroxid,^[66,67,67] sowie auch neuere Methoden Anwendung finden, wie z.B.

Kap. 4.1.1 Retrosynthese von Lysolipin I und Entwicklung der Kupplungsstrategie

über eine Ruthenium-Nanopartikel vermittelte Reaktion^[68] oder eine enzymgesteuerte Reaktion.^[69] Die Sharpless Asymmetrische Dihydroxylierung (SAD), als enantioselektive Variante der Osmiumtetroxid vermittelten Dihydroxilierung, stellt eine gute Möglichkeit dar, da sich durch die Wahl des AD-Mixes die gewünschte absolute Konfiguration leicht kontrollieren lässt.



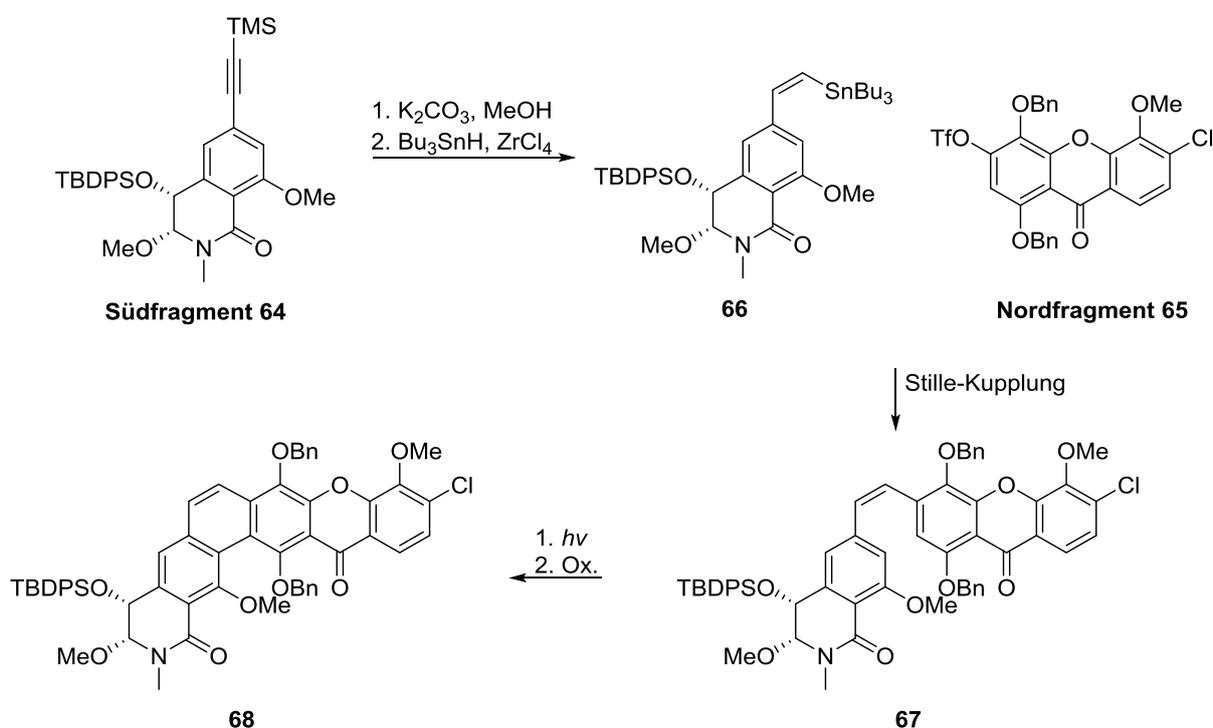
Schema 20: Synthesestrategie zur Vervollständigung der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**).

Nach der Dihydroxilierung soll das Ringacetal **63** (Ring D) aufgebaut werden. Durch die Wahl der Bedingungen kann das 1,3-Acetal gegenüber dem 1,2-Acetal bevorzugt werden.^[70] Dabei muss jedoch eine Brönsted Säure wie TsOH zugesetzt werden. Dieser Umstand erklärt die Wahl der TBDPS-Schutzgruppe am Ring G, da diese Gruppe eine hohe Säurestabilität im Vergleich zu anderen Silylschutzgruppen aufweist. Im Anschluss an die Acetalisierung muss der freie Alkohol am Ring E methyliert werden. Dafür darf die Hydroxy-Funktion am Ring G nicht frei sein. Deshalb wurde als die TBDPS-Gruppe als die unter sauren Bedingungen

Kap. 4.1.1 Retrosynthese von Lysolipin I und Entwicklung der Kupplungsstrategie

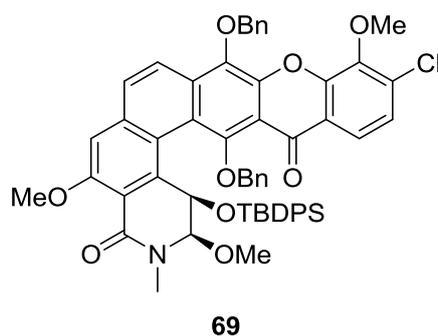
stabilste Silylschutzgruppe gewählt.^[65] Durch Entfernung der Schutzgruppen mittels TBAF oder anderen fluoridhaltigen Reagenzien und lewisaurer Katalyse nach Methylierung soll dann Lysolipin I (**1**) erhalten werden.^[65]

Die Wahl der Aufteilung der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) in ein Nordfragment und ein Südfragment bietet den Vorteil, dass neben einer deutlich verringerten Anzahl linearer Stufen auch eine modulare Kupplungsstrategie angewendet werden kann. Sollte die Kupplung der Fragmente **58** und **59** aufgrund des sterischen Anspruchs der Suzuki-Kupplung nicht möglich sein, so kann durch geringfügige Modifikation dieser beiden Fragmente dieses Problem umgangen werden.



Schema 21: Alternative Kupplungsstrategie mit leicht veränderten Nordfragmenten **63** und Südfragmenten **64**.

Aus dem zu **59** (s. **Schema 19**) leicht veränderten Südfragment **64** kann durch Hydrolyse das terminale Alkin freigesetzt werden, welches wiederum durch eine *Z*-selektive Hydrostannylierung in den Vorläufer **66** für eine Stille-Kupplung umgesetzt werden soll (s. **Schema 21**).^[71] Die vorgesehene Stille-Kupplung des Hydrostannans **66** mit Nordfragment **65** kann dann nach verschiedenen Protokollen durchgeführt werden.^[72,73] Das Kupplungsprodukt **67** soll daraufhin über einen photolytischen Ringschluss^[74] mit anschließender Oxidation zum Phenanthrensystem **68** umgesetzt werden. Ausgehend von **68** soll dieselbe Route zum Lysolipin verfolgt werden, wie in **Schema 19** aufgezeigt.



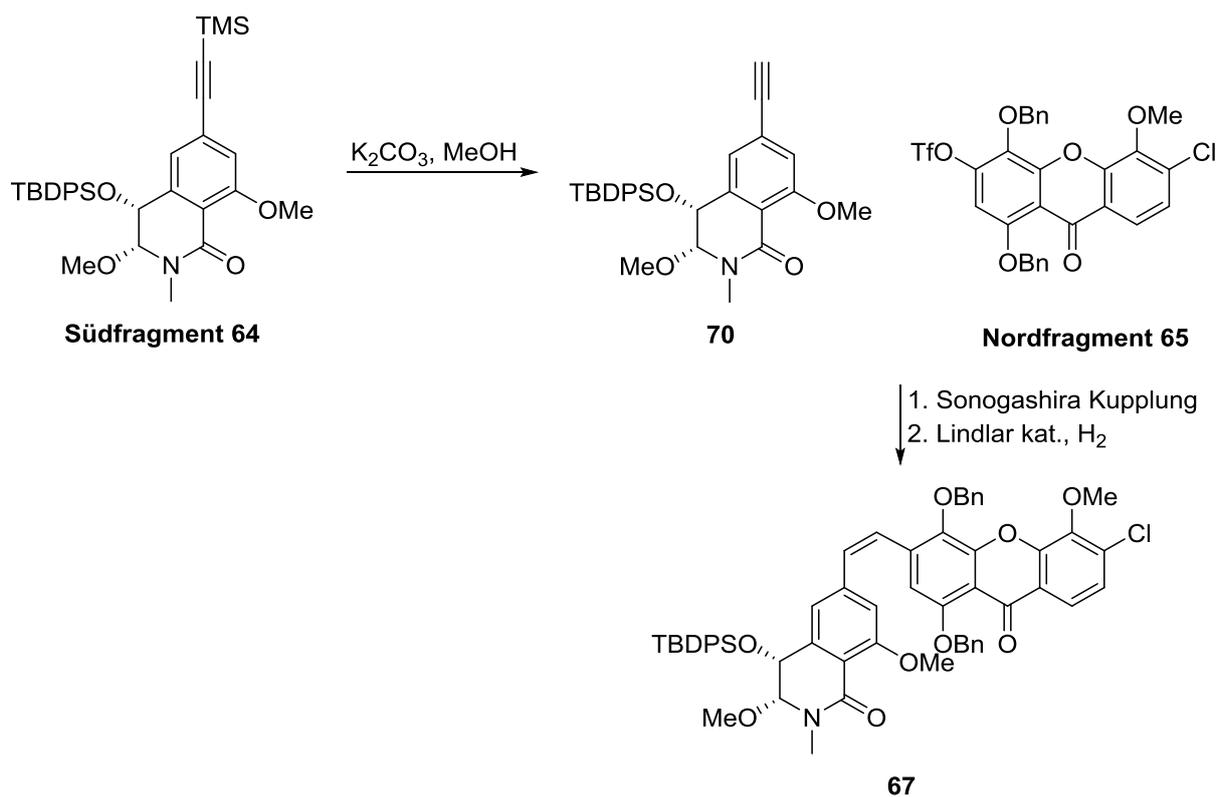
Schema 22: Mögliches Nebenprodukt des photolytischen Ringschlusses und anschließender Oxidation.

Ein Problem bei dieser Kupplungsstrategie könnte die Entstehung des Nebenproduktes **69** sein, welches aus dem photolytischen Ringschluss mit dem zur Methoxygruppe an Ring F *para* stehenden Kohlenstoffatom folgt (s. **Schema 22**). Die Bildung dieses Nebenproduktes **69** könnte jedoch durch die Anwesenheit der TBDPS-Schutzgruppe gehemmt, wenn nicht sogar gänzlich unterdrückt werden. In diesem Nebenprodukt **69** kommen sich die TBDPS-Gruppen und die Benzylgruppe noch näher, als die Methoxygruppe und die Benzylgruppe in **68**. Darüber hinaus ist der sterische Anspruch der TBDPS-Gruppe deutlich größer, als der einer Methoxygruppe. Zwar scheint durch die Anwesenheit der TBDPS-Gruppe die Bildung des Nebenprodukts **68** sehr unwahrscheinlich, dennoch wird zunächst die erste Kupplungsstrategie verfolgt, da hier die Bildung eines Nebenproduktes nicht ersichtlich ist.

Eine weitere Alternative Kupplung ausgehend von den Fragmenten **64** und **65** stellt eine Sonogashira Kupplung des freigesetzten terminalen Alkins **70** mit Fragment **65** dar (s. **Schema 23**).^[75]

Im Anschluss an die Sonogashira Kupplung soll das Alkin mit Hilfe des Lindlar-Katalysators selektiv zum *Z*-Alken hydriert werden.^[76] Unter diesen Hydrierungsbedingungen könnten die Benzylschutzgruppen gespalten werden. Dies könnte einen negativen Einfluss auf die Selektivität bei dem photolytischen Ringschluss haben, da durch das Fehlen dieser Schutzgruppe der sterische Anspruch herab gesetzt wird und so ein zu Nebenprodukt **69** analoges Produkt wahrscheinlicher werden könnte. Allerdings könnte diese Nebenreaktion die gesamte Synthese um einen Reaktionsschritt verkürzen.

Kap. 4.1.1 Retrosynthese von Lysolipin I und Entwicklung der Kupplungsstrategie

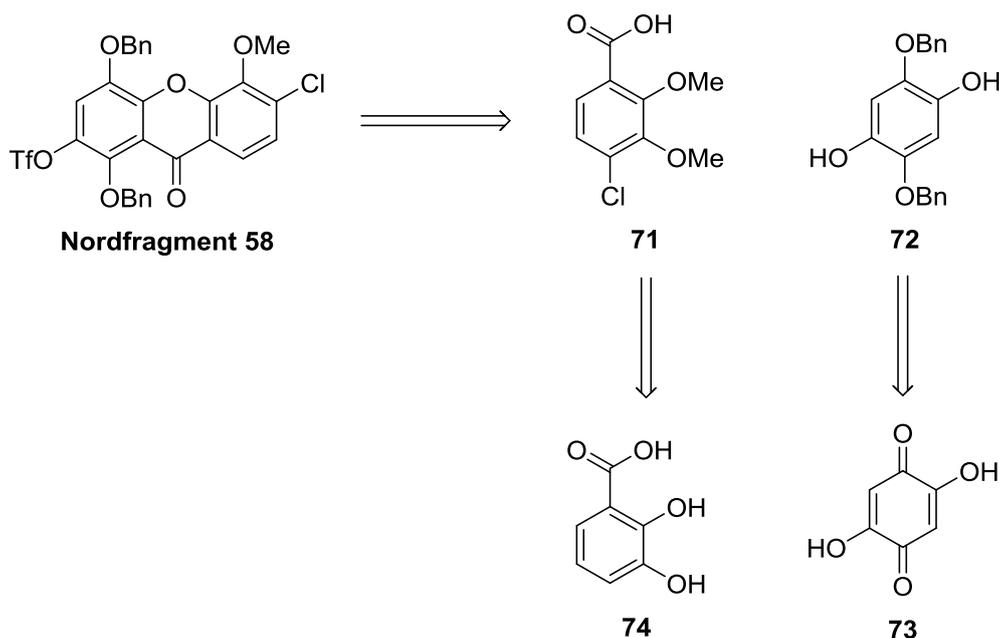


Schema 23: Kupplung der Fragmente **70** und **65** über eine Sonogashira Kupplung mit anschließender Lindlar-Hydrierung.^[75,76]

Nach erfolgreicher Synthese der Fragmente **58** und **59** bzw. den alternativen Fragmenten **64** und **65**, liefern diese eine flexible Bandbreite an Kupplungsreaktion um zu dem gewünschten Phenanthrensystem zu gelangen. In den folgenden Abschnitten werden zunächst nur die Retrosynthese und die Syntheseplanung der Fragmente **57** und **58** diskutiert, da bei der geplanten Suzuki-Kupplung dieser beiden Fragmente keine unerwünschten Nebenreaktionen erwartet werden.

4.1.2 Retrosynthese des Nordfragments

In diesem Abschnitt wird die anfänglich geplante Synthese des Nordfragments **58** diskutiert. Es wird im laufenden gezeigt, dass sich das alternative Nordfragment **65** theoretisch durch den Austausch eines Ausgangsmaterials erreichen lässt. Bei der Planung der Synthesen wurde stets darauf geachtet, bei möglichst einfachen, kommerziell gut erhältlichen Edukten zu starten.

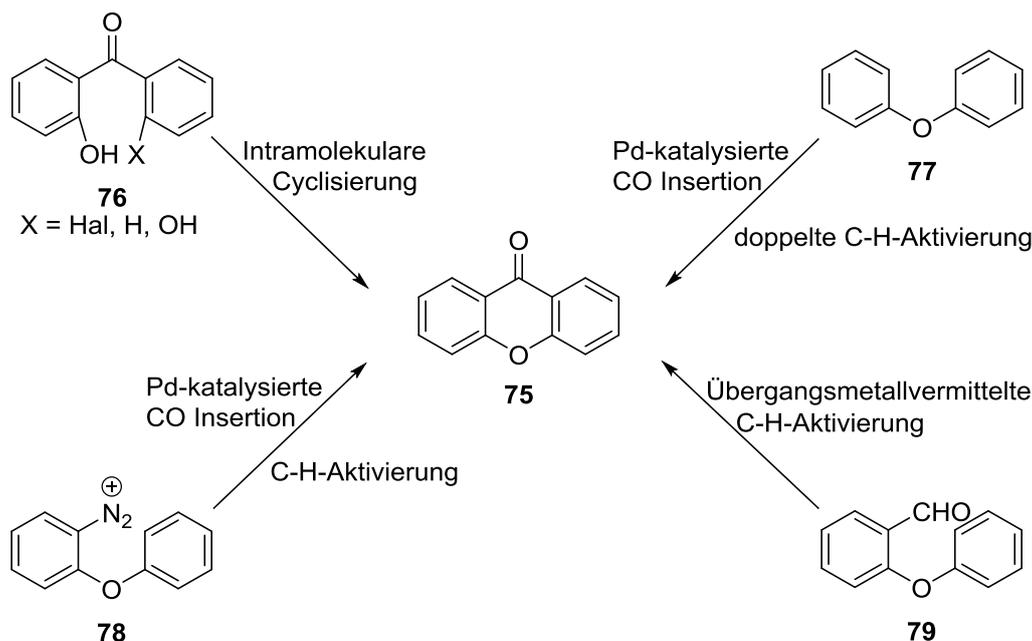


Schema 24: Retrosynthese von Fragment **58** durch Xanthonkupplung aus den Fragmenten **71** und **72**.

Xanthone lassen sich in der Literatur oftmals aus zwei Bausteinen zusammensetzen. Die Art der Kupplung kann dabei allerdings auf verschiedene Weise stattfinden.^[77]

Wie in **Schema 25** dargestellt kann die Bildung eines Xanthones aus diversen Vorläufermolekülen mit unterschiedlichen Methoden erfolgen. Die Strategien der Moleküle **77**, **78** und **79** beruht zunächst aus der Bildung eines Diphenylethers mit unterschiedlichen Substitutionsmustern. Die Kupplung des einfachsten Vertreters **77** wird dabei über eine neuartige Palladium katalysierte doppelte C-H Aktivierung mit CO-Insertion durchgeführt.^[78] Für diese Methode werden keine komplexen Substitutionsmuster benötigt, wodurch die Vorläufer schnell herzustellen sind. Die harschen Reaktionsbedingungen führen neben der hohen Toxizität auch zu einer geringen Substituententoleranz für diese Systeme. Diese Nachteile können durch die Verwendung von *ortho*-ständigen Diazoniumsalzen **77** teilweise ausgeglichen werden.^[77]

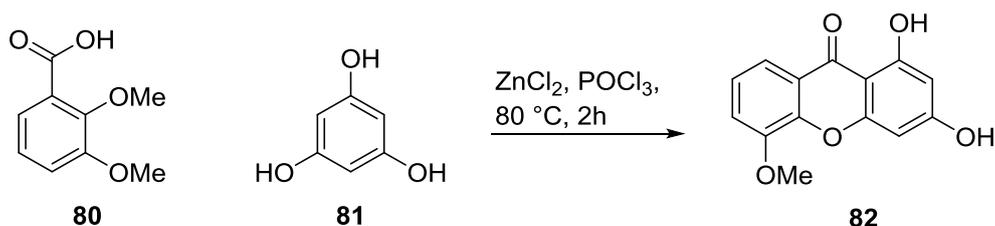
Kap. 4.1.2 Retrosynthese des Nordfragments



Schema 25: Verschiedene Möglichkeiten zum Aufbau von Xanthonen.^[77]

Die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ist deutlich besser, jedoch ist auch hier der Einsatz von toxischen CO-Gasen von Nöten. Durch die Nutzung von *ortho*-ständigen Aldehyden, wie z.B. **79** können die toxischen Gase vermieden werden, doch auch hier ist die Toleranz gegenüber Substituenten begrenzt^[79,80]. Eine Alternative ist die Verwendung eines Diarylketones **76**, welches aufwendig aus der Kopplung eines Boraryls mit dem entsprechenden Nitril synthetisiert wird.^[81] Anschließende intramolekulare Cyclisierung des *ortho*-Alkohols mit einem Alkohol oder Halogen liefert letztlich das gewünschte Xanthon.

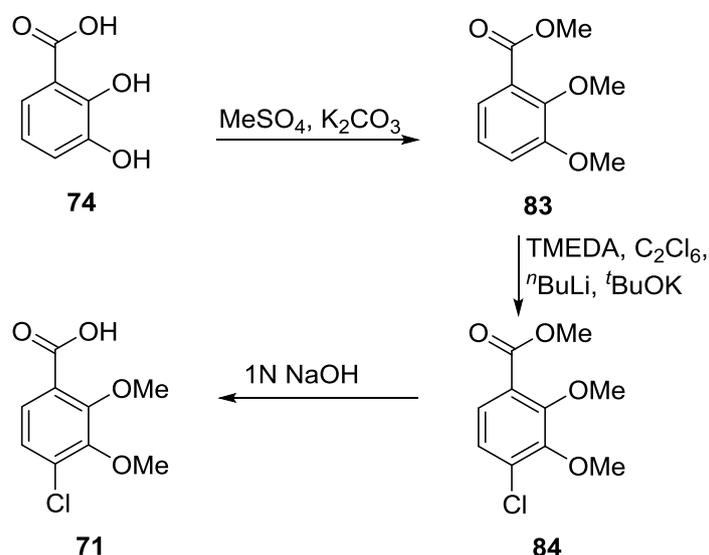
All diese Methoden können zuverlässig die gewünschten Xanthone synthetisieren, jedoch erfordert die Herstellung der Vorläufer einigen Aufwand und die Toleranz gegenüber den erforderlichen Substituenten ist unter Umständen begrenzt. In der Planung der Synthese wurde daher zunächst die Strategie von Ho *et al.*^[82] verfolgt, die ein ähnliches Xanthon bei der Totalsynthese von Psorospermin herstellten. Diese beruhte auf der Kupplung von 2,3-Dimethoxybenzoesäure **80** mit 1,3,5-Trihydroxybenzol **81** (s. **Schema 26**).



Schema 26: Synthese eines Xanthones bei der Totalsynthese von Psorospermin.^[82,83]

Kap. 4.1.2 Retrosynthese des Nordfragments

Diese Strategie beruhte darauf, ein symmetrisches Edukt zur Kopplung zu verwenden, um Probleme bei der Regioselektivität zu vermeiden. Auf dieser Idee aufbauend, wurde das Fragment **58** in die beiden Fragmente **71** und **72** aufgeteilt (s. **Schema 24**). Die gewünschte Benzoesäure **71** könnte dabei direkt aus der von Ho *et al.*^[82,83] verwendeten 2,3-Dimethoxybenzoesäure (**79**) durch Chlorierung hergestellt werden. Als Kupplungspartner wurde das symmetrische Hydrochinon **72** gewählt, um bei der Kopplung ebenfalls Probleme bei der Regioselektivität zu vermeiden. Wie bei der Totalsynthese von Psorospermin soll das Protokoll von Grover, Shah und Shah^[84] verwendet werden, bei der zunächst eine Friedel-Crafts Acylierung stattfindet und anschließend durch Etherkondensation das Xanthon in einer Eintopf-Reaktion geschlossen wird.



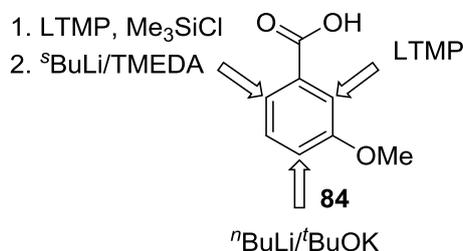
Schema 27: Geplante Syntheseroute zu Fragment **70**.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese von Carbonsäure **71** soll 2,3-Dihydroxybenzoesäure (**74**) verwendet werden. Dabei soll zunächst die Benzoesäure **74** durch Verwendung von Dimethylsulfat und einer Base nach einem Standardprotokoll komplett zu **83** methyliert werden.^[85] Der nächste Schritt dieser Synthese soll eine regioselektive *ortho*-Lithiierung mit anschließendem Quenchen durch einen Halogentransfer sein. Abgeschlossen wird die Route durch Freisetzung der Carbonsäure **71** nach Verseifung aus Ester **84** (s. **Schema 27**).

Der schwierigste Schritt dieser kurzen Synthesesequenz stellt die Halogenierung dar, da die Regioselektivität der *ortho*-Lithiierung entscheidend ist. Zwar ist die Methoxygruppe an der 3-Position die stärkere *ortho*-dirigierende Gruppe im Gegensatz zum Ester, dennoch sollten sich aus elektronischer Sicht die übrigen Positionen für die Lithiierung durch die

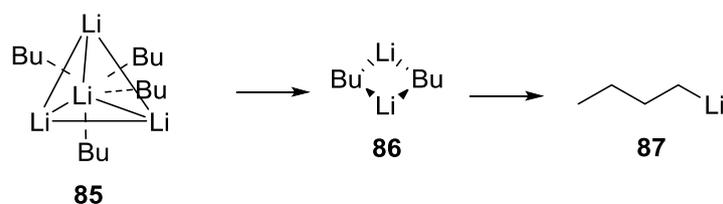
Kap. 4.1.2 Retrosynthese des Nordfragments

Substituenteneffekte der Methoxygruppe an der 2-Position nicht entscheidend unterscheiden. Einen Lösungsansatz liefern hier *Nguyen et al.*^[86] die durch die Wahl der Basen bei Experimenten mit *meta*-Anissäure **84** die Regioselektivität der *ortho*-Lithiierung steuern konnten (s. **Schema 28**).



Schema 28: Regioselektivität der *ortho*-Lithiierung an *meta*-Anissäure durch Basenwahl^[86].

Durch Verwendung von Lithium 2,2,6,6-Tetramethylpiperidid (LTMP) können die *ortho*-Positionen der Carbonsäure angesteuert werden. Unter thermodynamischer Kontrolle, bei Verwendung von LTMP (5.0 equiv.), wird die 2-Position in einem Intervall von 0-60 °C bevorzugt. Die 6-Position hingegen kann entsprechend durch kinetische Kontrolle, mittels LTMP bevorzugt metalliert werden und *in situ* durch Trimethylsilylchlorid gequencht werden. Eine weiterführende Substituierung kann dann ohne weiteres erfolgen.^[86] Dieser Trend kann durch Verwendung von LICKOR Superbase oder auch Schlosser-Base genannt umgekehrt werden.

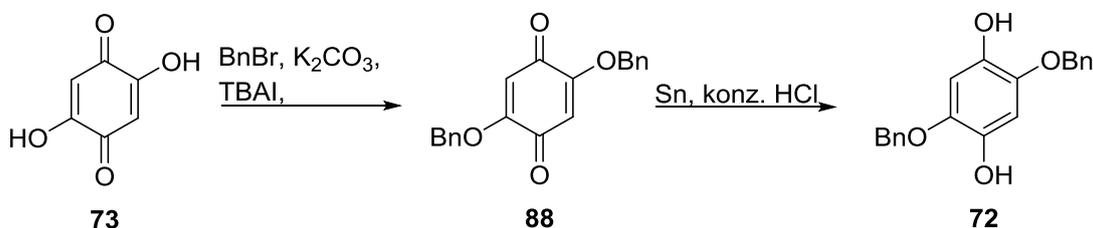


Schema 29: Tetramer **85** von ^tBuLi, welches durch ein 1:1 Gemisch mit ^tBuOK in das Dimer **86** und Monomer **87** gespalten werden kann.^[87,88,88]

^tBuOK ist eine starke Base, welche das tetramere Aggregat **85** von ^tBuLi aufspalten kann, um so die deutlich basischeren Dimere **86** oder sogar das Monomer **87** zu erzeugen.^[87,88] Diese Superbase greift dann bevorzugt die am meisten aktivierte aromatische Position neben dem elektronegativsten Heteroatom und/oder die sauerste Position im Ring an.^[89] Diese Methode sollte auf Ester **83** angewendet werden, damit bevorzugt die 4-Position durch ^tBuLi angegriffen wird.

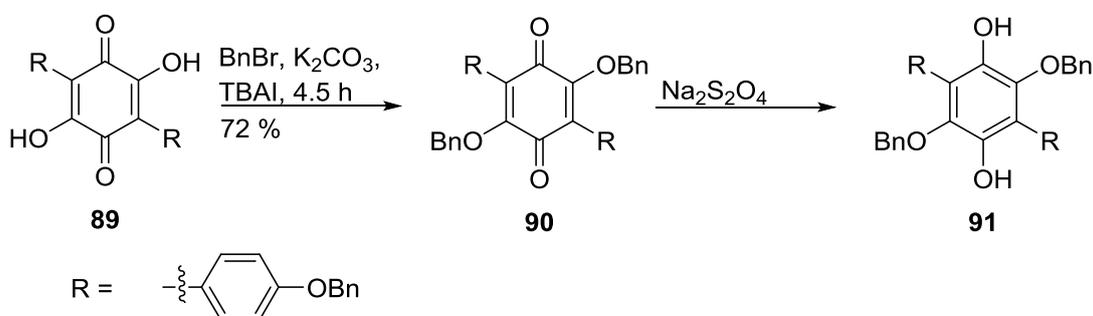
Kap. 4.1.2 Retrosynthese des Nordfragments

Zur Herstellung des Hydrochinonfragments **72** ist eine kurze Zwei-Schritt Synthese geplant. Ausgehend von 2,5-Dihydroxy-1,4-chinon (**73**) sollen zunächst die freien Alkohole geschützt werden, um abschließend das Chinon **88** mit Zinn zum Hydrochinon **72** zu reduzieren (s. **Schema 30**).



Schema 30: Synthesesequenz für die Herstellung des Hydrochinonfragments **72**.

Diese Route orientiert sich an der Synthese von Ganbujunin D und E.^[90] Ye *et al.* führten bei dieser Synthese eine Benzylschützung an einem ähnlichen Substrat durch, welches aber durch zusätzliche Substituenten sterisch mehr gehindert war (s. **Schema 31**). Unter denselben Bedingungen sollte das Chinon **72** benzyliert und anschließend reduziert werden. Durch das Fehlen der 4-Benzyloxyphenylgruppen in 3- und 6-Position ist der sterische Anspruch dieser Schützung deutlich geringer, wodurch verkürzte Reaktionszeiten und auch bessere Ausbeuten möglich sind.

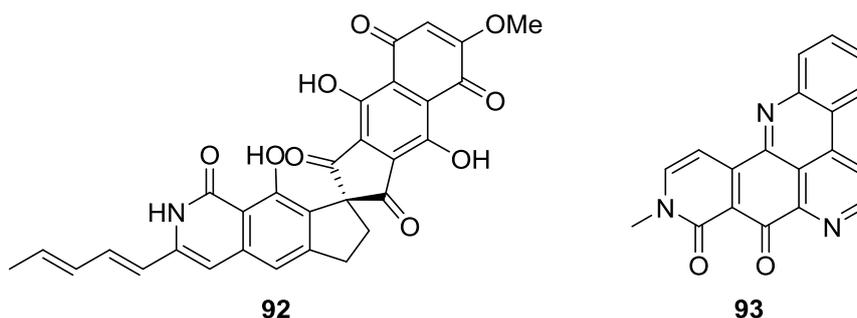


Schema 31: Auszug aus der Totalsynthese von Ganbujunin D und E als Orientierung für die Synthese des Hydrochinons **72**.^[90]

Die bei der Totalsynthese von Ganbujunin D und E verwendete Reduktion stellt eine geeignete Alternative zur Reduktion mittels Zinn dar, sollte diese nicht erfolgreich sein.

4.1.3 Retrosynthese des Südfragments

Bei der 3,4-Dihydroxyisochinolidinongrundstruktur des Fragments **89** handelt es sich um eine einzigartige Struktureinheit, die in dieser Form in keinem anderen bisher bekannten Naturstoff zu finden ist. Allerdings sind in diversen Naturstoffen alkylsubstituierte Isoquinolidinone bereits bekannt, so z.B. in Fredericamicin A (**92**)^[91-93] oder Neoamphimedien (**93**)^[94] (s. **Schema 32**).

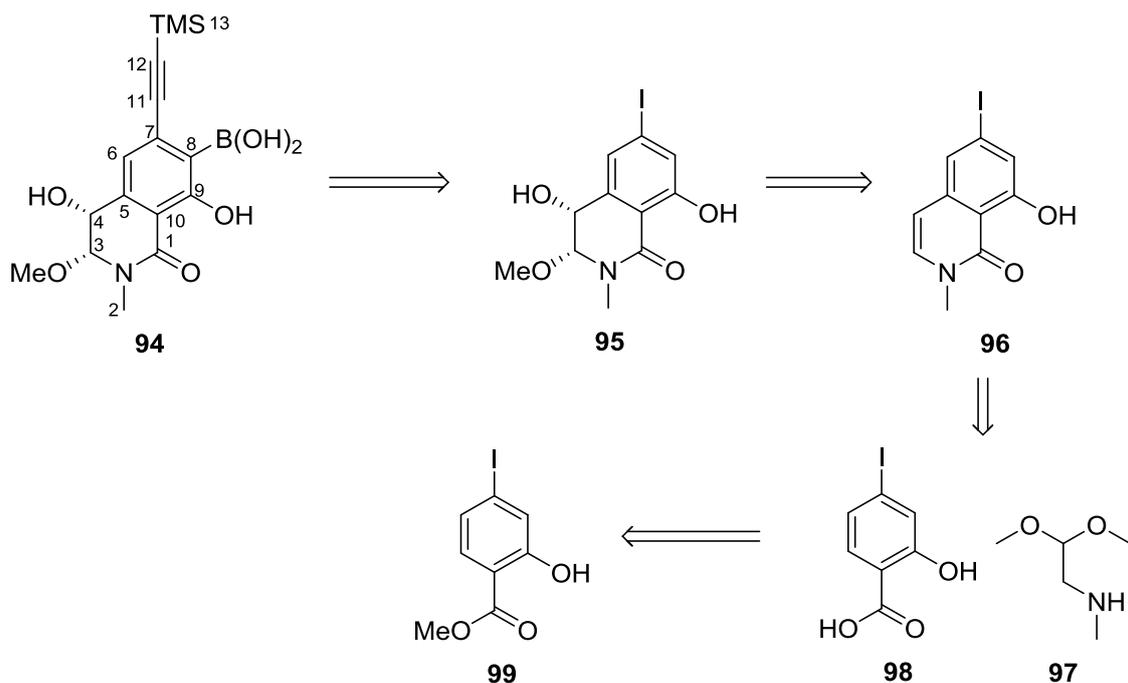


Schema 31: Fredericamicin A (**92**) und Neoamphimedien (**93**).^[91]

So konnte sich zumindest für den Aufbau des Isoquinolidionsystems an den Totalsynthesen dieser Naturstoffe orientiert werden. In der Totalsynthese von Fredericamicin A (**92**) wurde der Ringschluss zum Isoquinolidinon bereits mit dem Alkylrest an der Doppelbindung des Isochinolidinonrings geplant.^[91] Es wurde zunächst die Kupplungsstrategie, welche bei Neoamphimedien (**93**) angewendet wurde, verfolgt, da hier das unsubstituierte Isoquinolidinon entsteht, welches auch über die *N*-Methylgruppe verfügt.^[94]

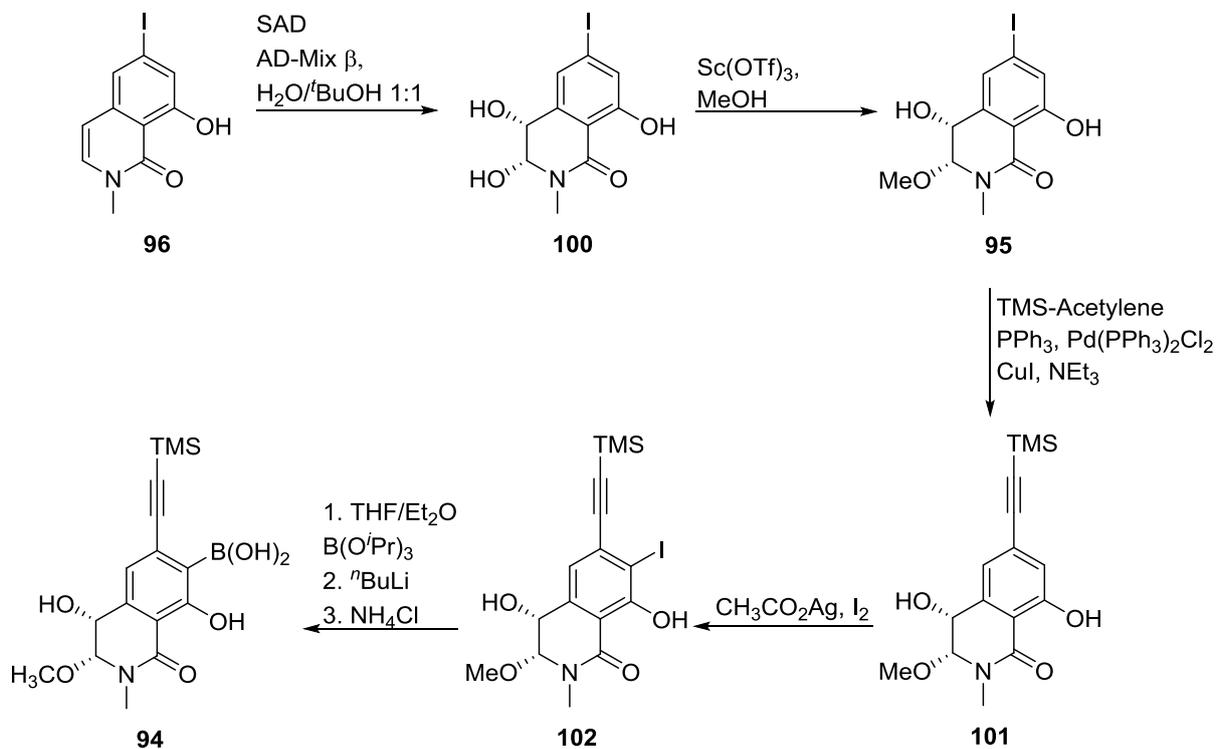
Die ursprüngliche Retrosynthese des Südfragments sollte ohne Anwendung der in Kapitel 4.1.1 erläuterten Schutzgruppenstrategie erfolgen (s. **Schema 33**). Wie bereits diskutiert, stellt für die verfolgte Kupplungsstrategie des Nordfragments **58** mit Südfragment **59** über eine Suzuki-Kupplung (s. **Schema 19**) der sterische Anspruch eine große Herausforderung dar. Eine Kupplung der beiden Fragmente ohne Schutzgruppen, besonders auf der Hydroxyfunktion an C-9, sollte den sterischen Anspruch minimieren. Die Retrosynthese des Südfragments **94** flexibel gestaltet, sodass zu verschiedenen Zeitpunkten der Synthese die gewünschten Schutzgruppen eingeführt werden können, ohne die Synthesestrategie zu beeinflussen. Sollte bei der Suzuki-Kupplung das Homokopplungsprodukt des Südfragments als Nebenprodukt entstehen, kann die Synthese um die Einführung der besagten Schutzgruppen erweitert werden.

Kap. 4.1.3 Retrosynthese des Südfragments



Schema 33: Ursprüngliche Retrosynthese des Südfragments ohne Schutzgruppen.

Das Südfragment **94** soll dabei aus dem 4-Hydroxy-3-Methoxyisochinolidinon **95** entstehen. Dabei soll zunächst über eine Sonogashira-Kupplung das TMS-Acetylen eingeführt werden.^[95] Das so entstehende TMS-Acetylene **101** (s. **Schema 34**) kann verwendet werden um die alternativen Kupplungsstrategien (s. **Schema 21** und **23**) zu verfolgen.

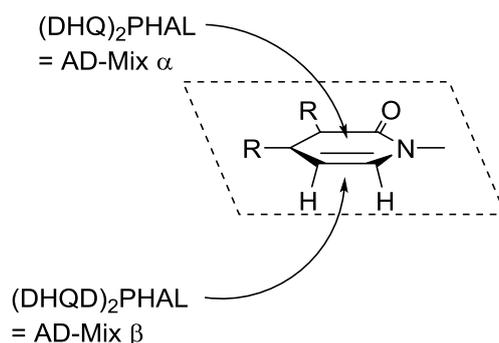


Schema 34: Geplante Synthese des Südfragments **94** ausgehend von Isoquinolidinon **96**.

Kap. 4.1.3 Retrosynthese des Südfragments

Erst in den letzten Syntheseschritten soll das Boronat nach Iodierung der C-8 Position des TMS Acetylenes **91** eingeführt werden.^[62]

Fragment **95** lässt sich ausgehend von Isochinolidinon **96** über eine *syn*-selektive Dihydroxylierung mit anschließender selektiver Methylschützung an C-3 erhalten. Für die *syn*-selektive Dihydroxylierung eignet sich, wie bei der Dihydroxylierung am Phenanthrensystem, die SAD aufgrund der hohen Enantioselectivität und der guten Vorhersagbarkeit der absoluten Konfiguration des entstehenden Diols **100**.^[96,97,97]

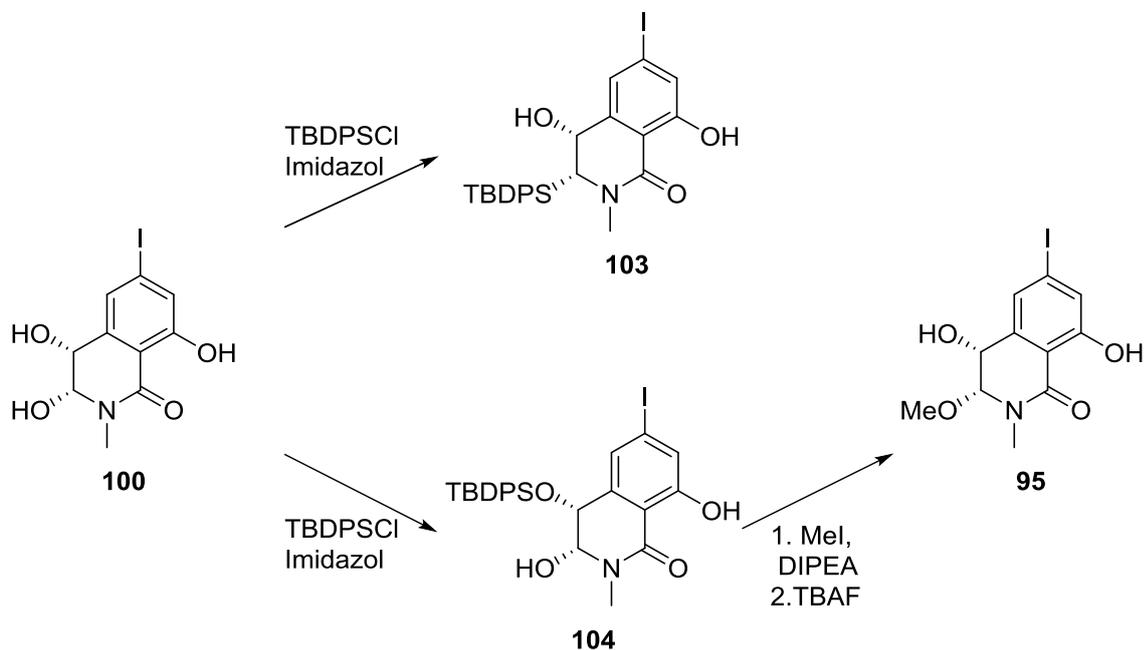


Schema 35: Angriffsrichtungen auf die Z-Doppelbindung durch die verschiedenen Liganden bei der SAD.^[96,97]

Durch die Verwendung von Dihydroquinin-Liganden (DHQ), bzw der Dihydroquinidin-Liganden (DHQD), lässt sich die Angriffsseite bei E-Olefinen besonders gut vorhersagen. Diese Liganden sind in den fertigen Mischungen AD-Mix α , bzw. AD-Mix β , neben Kaliumosmatdihydrat, als Oxidationsmittel, Kaliumcarbonat und Kaliumhexacyanoferrat(III), als Reoxidanz, enthalten und können bei E-Olefinen exzellente Enantiomerenüberschüsse (ee) erzeugen. Bei Z-Olefinen, wie in diesem Fall sind die Enantiomerenüberschüsse nicht so hoch, dennoch gibt es Beispiele bei denen auch für Z-Olefine akzeptable ee erreicht wurden.^[98]

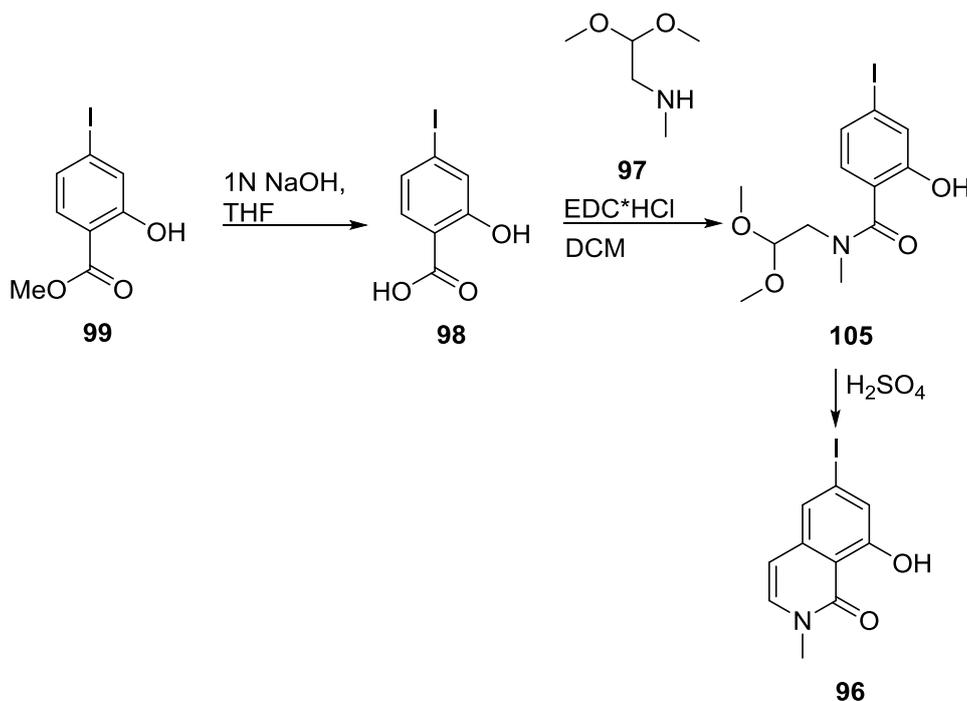
Nach Synthese des Diols **100** soll die C-3 Position selektiv durch katalytische Verwendung von Scandium(III)triflat in Methanol methyliert werden. Wenn die Lewisäure katalysierte Methylschützung des *N,O*-Halbacetals **100** nicht selektiv an der C-3 Position abläuft, muss ein Umweg über die in **Schema 36** gezeigten Schutzoperationen gegangen werden. Hierzu muss zunächst getestet werden, ob bei basischer TBDPS-Schützung unter kinetischen Bedingungen zuerst das an C-3 geschützte Produkt **103** oder das an C-4 geschützte Produkt **104** entsteht. Sollte das an C-3 geschützte Produkt **103** entstehen, so kann direkt von Diol **100** mittels basischer Methylierung das gewünschte Produkt **95** erhalten werden. Sollte Produkt

104 zuerst entstehen, muss anschließend die C-3 Position methyliert und gegebenenfalls die C-4 Position durch eine Fluorid-Quelle gespalten werden.



Schema 36: Geplante Schutzoperation um aus Diol **100** selektiv an C-3 methylgeschütztes Diol **95** zu erhalten.

Die Synthesesequenz des Südfragments **94** beginnt mit einer basischen Verseifung des Salicylats **99**, um das Salicylsäurederivat **98** zu erhalten (s. **Schema 37**).



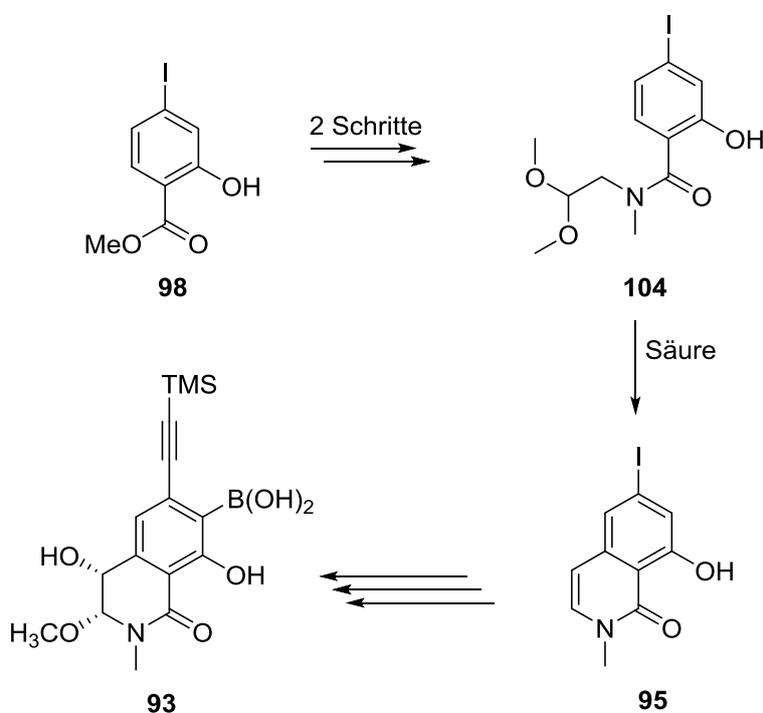
Schema 37: Geplnater Aufbau des Isochinolidinonsystems **96** ausgehend von Methyl-4-iodosalicylat (**99**).

Kap. 4.1.3 Retrosynthese des Südfragments

Dem Protokoll der Totalsynthese von Neoamphimedien folgend wird anschließend die freie Carbonsäure **98** durch 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDC*HCl) zunächst aktiviert und durch Zugabe des Aminoacetals **97** amidiert. Amid **105** wird abschließend durch Schwefelsäure in den entsprechenden Aldehyd umgewandelt, welcher wiederum in einer Pomeranz-Fritsch artigen Cyclisierung das gewünschte Isochinolidinon **96** erzeugt.^[94]

4.2 Ergebnisse und Diskussion zur Totalsynthese des 1. Ansatzes: Pomeranz-Fritsch-Cyclisierung

In den folgenden Kapiteln sollen die Ergebnisse aufgezeigt werden, welche bei der Synthese der in Kapitel 4.1 erarbeiteten Fragmente erzielt wurden. Beim 1. Ansatz der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) soll ausgehend von Salicylate **98** zunächst das Acetalamid **104** über zwei Stufen hergestellt werden, welches dann über eine Pomeranz-Fritsch Cyclisierung als Schlüsselreaktion zu Isochinolidinon **95** umgesetzt werden soll. Im Anschluss sollen die verbliebenen Modifikationen durchgeführt werden um Südfragment **93** zu erhalten.



Sch. 38: Geplante Synthesestrategie des 1. Ansatzes.

Im Rahmen der Fragmentsynthesen konnten Schlüsselreaktionen nicht erfolgreich, oder nur unzureichend durchgeführt werden, sodass die Syntheseplanung an diesen Stellen verändert oder gänzlich umgestellt werden musste. Wenn bei der Umstellung des Synthesepfades dieselben Fragmente, welche in Kapitel 4.1 gezeigt wurden, entstehen sollen und die Kupplungsstrategie weiter verfolgt wird, so werden diese Synthesen in den folgenden Kapiteln behandelt. Diese werden als Synthese des 1. Ansatzes deklariert. Wenn sich die Kupplungsstrategie ändert oder andere Fragmente nach Anpassung der Synthese entstehen sollen, so werden diese Reaktionen in späteren Kapiteln bei der Synthese des 2. bzw. 3. Ansatzes behandelt.

Kap. 4.2. Ergebnisse und Diskussion zur Totalsynthese des 1 Ansatzes: Pomeranz-Fritsch Cyclisierung

Die Synthese des Nordfragments wurde durch die Bachelorarbeit von Wingkee Christine Li^[99] unter meiner Anleitung und Syntheseplanung durchgeführt. Weiterhin wurde die Synthese des Nordfragments zunächst im Rahmen der Masterarbeit von Alexander Kilian^[100] umgestellt und bearbeitet. Die Synthese des Nordfragments konnte in der laufenden Promotionsarbeit von Alexander Kilian^[101] erfolgreich abgeschlossen werden. Die erzielten Ergebnisse dieser Arbeiten werden im Rahmen dieser Dissertation jedoch nicht vorgestellt, sondern werden an den zitierten Stellen weiter ausgeführt.^[99-101]

4.2.1 Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes

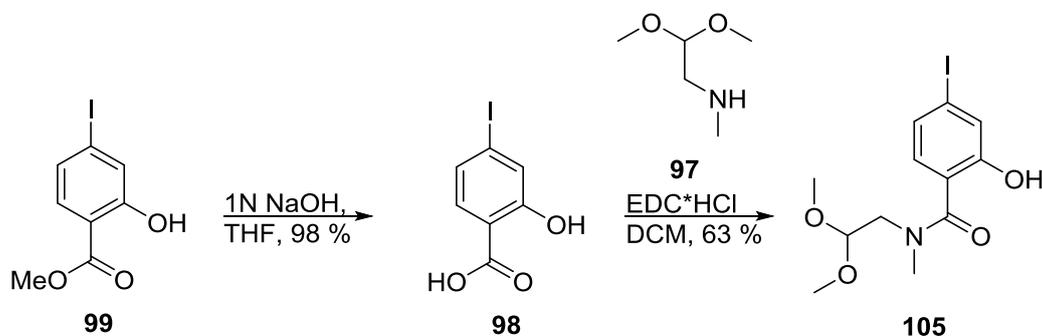
Da es im Laufe der Promotion von Alexander Kilian^[101] möglich war, mit Hilfe der Vorarbeiten aus dieser Arbeit, sowie der Masterarbeit von Alexander Kilian^[100] und der Bachelorarbeit von Wingkee Li^[99], erfolgreich das Nordfragment zu synthetisieren, wurde sich in dieser Arbeit auf die Synthese des Südfragments konzentriert.

Zwar konnte das gewünschte Südfragment **94** nach dem in Kapitel 4.1.3 gezeigten Syntheseplan nicht vollständig generiert werden, jedoch gelang es, das Isochinolidinonrückgrat des Fragments aufzubauen. Nach Optimierung der Synthese, z.B. durch Anwendung der in Kapitel 4.1.1 angedachten Schutzgruppenstrategie, konnte das Grundgerüst dieses Fragments in guten Ausbeuten erhalten werden, sodass im späteren Verlauf der Arbeit dieses Grundgerüst für erste Testversuche zur Kupplung des Nord- und Südfragments genutzt werden konnte.

In den folgenden Kapiteln wird auf den Aufbau des Grundgerüsts des Südfragments eingegangen, sowie die Gründe für das Fehlschlagen der Vervollständigung des Fragments erläutert. Außerdem werden die Ergebnisse zu den ersten Kupplungsversuchen dargelegt.

4.2.2. Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes

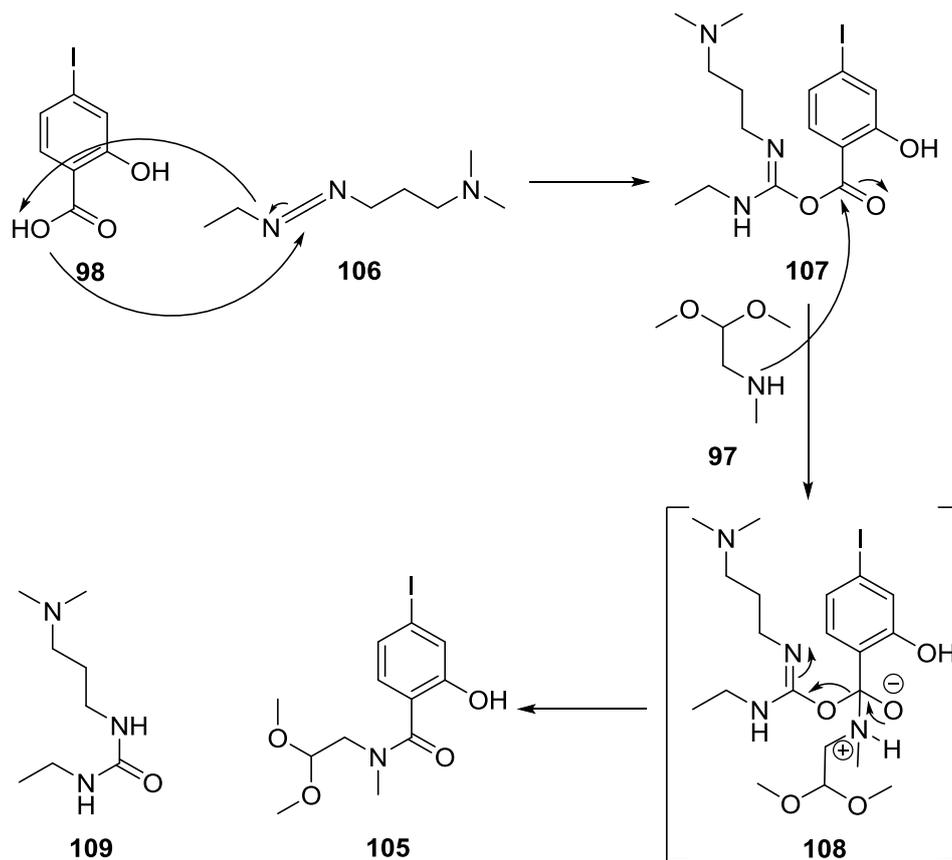
Die Synthese des Südfragments **94** sollte weitestgehend ohne Schutzgruppenoperation durchgeführt werden.



Schema 39: Verseifung und Amidkupplung bei der schutzgruppenfreien Synthese des Südfragments.

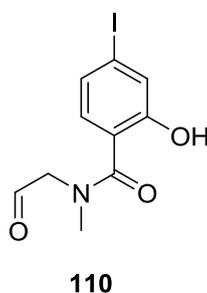
Daher wurde beginnend von Methyl-4-iodosalicylat (**99**) zunächst eine Verseifung nach mittels Natronlauge in refluxierendem THF durchgeführt.^[85] Dabei konnte die Ausbeute von anfänglichen 82% auf, im besten Fall, 98% gesteigert werden. Im nächsten Schritt sollte die freigesetzte Carbonsäure **98** mit dem kommerziell erhältlichen (Methylamino)acetaldehyddimethylacetal (**97**) nach Carbonsäureaktivierung amidiert werden. Zur Carbonsäureaktivierung wurde 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl) verwendet.

Mechanistisch wird bei dieser Reaktion zunächst die Salicylsäure **98** für den Angriff des Amins **97** aktiviert. Es gibt diverse Varianten zur Aktivierung einer Carbonsäure, z.B. mittels DCC oder Thionylchlorid, aber die Aktivierung durch EDC **106** ist in der Peptidsynthese eine weitverbreitete Methode, sodass diese hier vorgezogen wurde. Die Salicylsäure **99** greift dabei nukleophil am Carbodiimidkohlenstoff an, wobei ein Stickstoffatom das saure Proton abstrahiert. Der so gebildete *O*-Acylharnstoff **107** ist für einen nukleophilen Angriff am Carbonylkohlenstoff aktiviert. Nach Angriff des Amins **96** bildet sich zunächst eine Tetraederzwischenstufe **108** aus, welche jedoch rasch kollabiert und in das Amid **105** und den leicht abtrennbaren Harnstoff **109** zerfällt.^[102] Im gezeigten Mechanismus (s. **Schema 40**) wird der Mechanismus zwar mit EDC dargestellt, dennoch wurde das entsprechende Hydrochlorid verwendet. Mechanistisch ändert sich durch die Verwendung des Hydrochlorids nichts, aber die Handhabung des Reagenzes ist leichter als bei EDC **106**.



Schema 40: Mechanismus der Amidierung von 4-Iodosalicylsäure **97** mit EDC **137**.^[102]

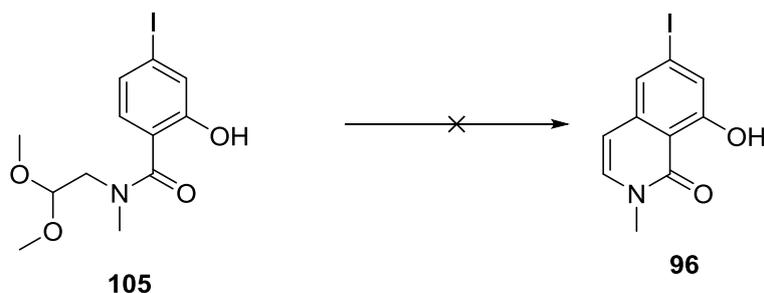
Der einzige Nachteil bei der Verwendung des Hydrochlorids ist das Absenken des pH-Wertes, wodurch bei der Durchführung dieser Reaktion eine teilweise Entschützung des Aldehyds beobachtet werden konnte. Der entstandene Aldehyd **110** stellt für die weitere Synthese keine Probleme dar, da in geplanten folgenden Pomeranz-Fritsch artigen Reaktion der Aldehyd **110** durch Anwendung einer Säure zwischenzeitlich generiert wird. Das Auftreten des Aldehyds **110** bei der Amidkupplung erschwerte jedoch die Bestimmung der Ausbeute, zumal sich die beiden Produkte säulenchromatografisch nicht voneinander trennen ließen.



Schema 41: Entschütztes Nebenprodukt der Amidkupplung mit EDC-Hydrochlorid.

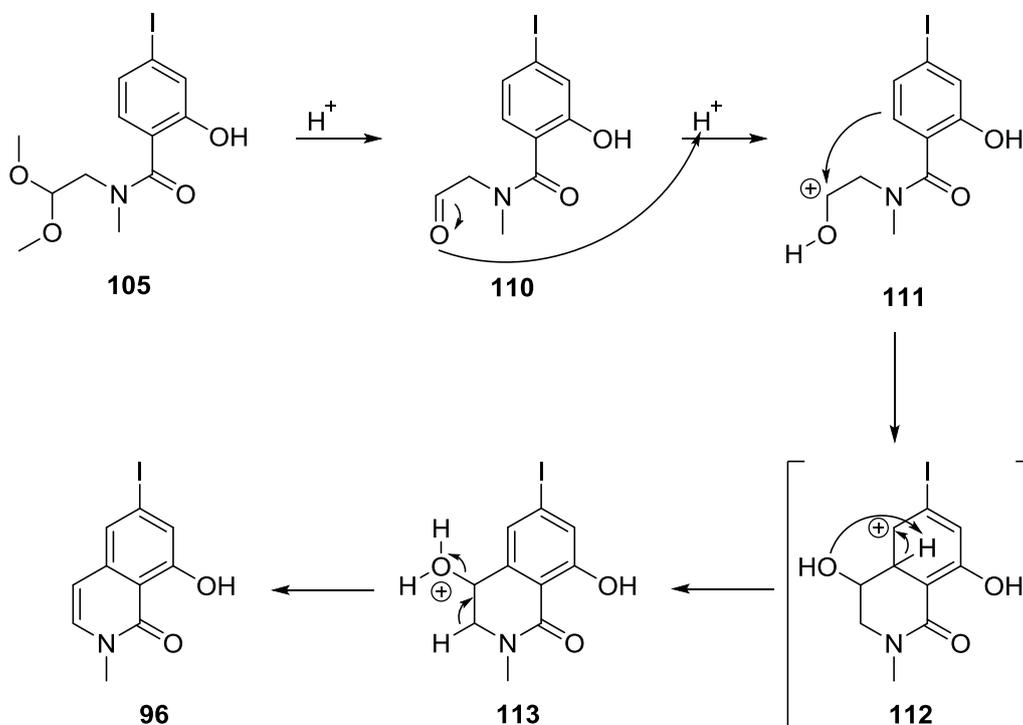
Kap. 4.2.2 Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes

Dies liegt an der hohen Polarität dieser Verbindungsklasse. Es musste bei der Einstellung des Laufmittelgemisches sowohl bei der DC-Kontrolle als auch bei der säulenchromatografischen Aufreinigung darauf geachtet werden, dass das Laufmittelgemisch eine hohe Polarität hat, um einen R_f -Wert über 0.1 für das Produkt **105** zu erzeugen. Das Laufmittel durfte aber nicht zu polar werden, um nicht mögliche Nebenprodukte wie z.B den Harnstoff **109** bei der säulenchromatografischen Aufreinigung mit der Produktfraktion zu vermischen.



Schema 42: Fehlgeschlagene Pomeranz-Fritsch artige Cyclisierung von Amid **104**.^[94]

Unter diesen Bedingungen war es daher nicht möglich den Aldehyd **110** vom Acetal **105** zu separieren. Im besten Fall wurde bei dieser Reaktion eine Ausbeute von 63% erzielt, allerdings fiel die durchschnittliche Ausbeute dieser Reaktion mit 42% deutlich geringer aus.

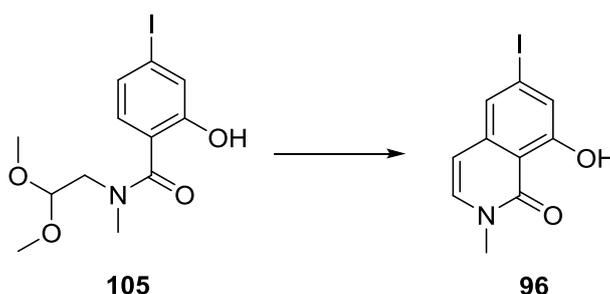


Schema 43: Mechanismus der Pomeranz-Fritsch artigen Cyclisierung^[103].

Kap. 4.2.2 Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes

Die im Anschluss an die Amidierung folgende Pomeranz-Fritsch artige Cyclisierung stellte eine große Herausforderung dieser Arbeit dar. Bei dieser Reaktion wird zuerst der Aldehyd **110** durch Verwendung einer starken Lewis- oder Brønstedtsäure generiert (s. **Schema 43**). Der entstandene Aldehyd **110** wird weiter protoniert, sodass ein reaktives Carbokation **111** entsteht, welches wiederum in einer Ar-S_E-Reaktion vom Aromaten angegriffen wird und cyclisiert. Nach Rearomatisierung aus dem Wheland-Komplex **112** und Abstraktion des abgespaltenen Protons durch den Alkohol wird Wasser als Abgangsgruppe vorgebildet und durch Eliminierung freigesetzt, um das Isochinolidinon **96** erhalten. Die Pomeranz-Fritsch Reaktion ist eine bewährte Methode zu Synthese von Isochinolinen aus den entsprechenden Aminoacetalen und sollte wie bei Neoamphimedien (**93**)^[94] ohne weiteres auch auf das Amidoacetal **105** übertragen werden können. Es war allerdings nicht möglich an diesem Substrat eine erfolgreiche Cyclisierung durchzuführen.

Tab. 4: Pomeranz-Fritsch artige Cyclisierung von Amidoacetal **105** zu Isoquinolidinon **96**.



Eintrag	Reagenz	Temperatur	Zeit	Umsatz	Ausbeute
1	H ₂ SO ₄ (98 %)	298 K dann 423 K	4 h dann 10 min	100 %	Zersetzung
2	H ₂ SO ₄ (98 %)	298 K	4 h	100 %	-
3	H ₂ SO ₄ (98 %)	323 K	4 h	100 %	-
4	HCl (konz.)	298 K	14 h	0 %	-
5	BCl ₃	298 K	18 h	100 %	Zersetzung
6	^p TsOH	298 K	22 h	100 %	Zersetzung
7	AlCl ₃	298 K	22 h	100 %	Zersetzung

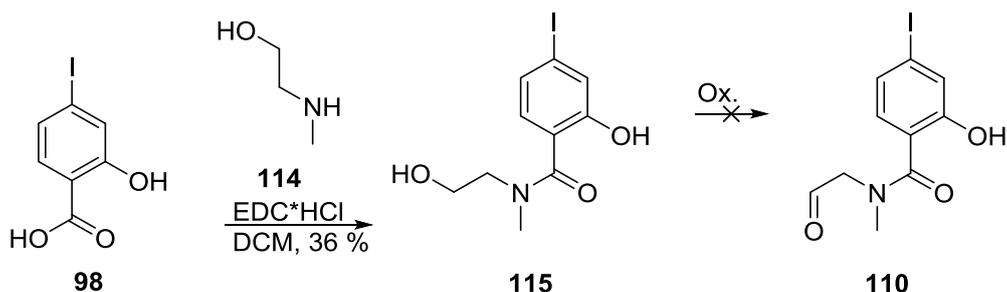
Es wurde zunächst dieselbe Vorschrift wie bei Neoamphimedien (**93**)^[94] verwendet, indem das Substrat **104** für vier Stunden bei Raumtemperatur in konzentrierter Schwefelsäure gerührt

wurde, um den reaktiven Aldehyd zu erzeugen. Dann wurde diese Lösung in ein auf 150 °C vorgeheiztes Ölbad für 10 min gegeben (Eintrag 1 s.h. **Tab. 4**). Dabei verfärbte sich die Lösung von farblos in violett, was auf den Zerfall der Verbindung **105** hinwies. Diese violette Färbung rührt vermutlich von der Bildung von Iod her, welches in Lösung diese Farbe erzeugen kann. Bei 150 °C wird anscheinend die Kohlenstoff-Iod-Bindung gebrochen und freier werdendes Iodid wird oxidiert. Es wurde daher erwartet, dass nach Aufarbeitung eine deiodierte Verbindung erhalten wird, jedoch war das erhaltene Produktgemisch nicht identifizierbar und ähnelte weder dem Edukt, noch einer dem Produkt ähnlichen Verbindung.

Da es bei den hohen Temperaturen zur Zersetzung des Substrats kam, wurde versucht die Bildung des Aldehyds nachzuweisen, indem bereits nach vier stündigem Rühren bei Raumtemperatur aufgearbeitet wurde (Eintrag 2). Das erhaltene Produkt war zwar dem Edukt **105** ähnlich, entsprach aber nicht dem Aldehyd **110**, da die Aldehydsignale im NMR fehlten. Auch dieses Gemisch konnte nicht genauer analysiert werden. Es liegt die Vermutung nahe, dass direkt nach Bildung des Aldehyds eine Konkurrenzreaktion zur Cyclisierung stattfindet und dass der Zeitraum zur Bildung des Aldehyds zu lange gewählt wurde. Ein weiterer Grund könnte eine zu hohe Aktivierungsenergie für die Cyclisierung sein. Daher wurde anschließend bei stufenweiser Erhöhung der Temperatur ausgetestet, ab welcher Temperatur sich die Lösung zu verfärben beginnt. Die Verfärbung ins Violette fand bereits ab einer Temperatur von 55 °C statt, sodass in späteren Versuchen vermieden werden musste diese Temperatur zu überschreiten. Es wurde eine Cyclisierung für vier Stunden bei 50 °C unternommen, um die Cyclisierung zu begünstigen und die Zersetzung zu vermeiden (Eintrag 3). Doch auch diese Reaktion schlug fehl. Bei dem Versuch, zunächst den Aldehyden zu isolieren, indem mit konzentrierter Salzsäure das Acetal gespalten wird, fand kein Umsatz statt (Eintrag 4). Auch die Cyclisierung mit *para*-Toluolsulfonsäure (Eintrag 6) oder Lewissäuren wie Bortrichlorid und Aluminiumtrichlorid (Eintrag 5 und 7) führten nicht zum gewünschten Ergebnis. Auch hier war lediglich eine Zersetzung des Startmaterials zu beobachten.

Da sowohl eine direkte Cyclisierung als auch die Isolierung des Aldehyds aus dem Amidoacetal **105** nicht möglich war wurde versucht den Aldehyd aus der Oxidation des entsprechenden Alkohols zu generieren.

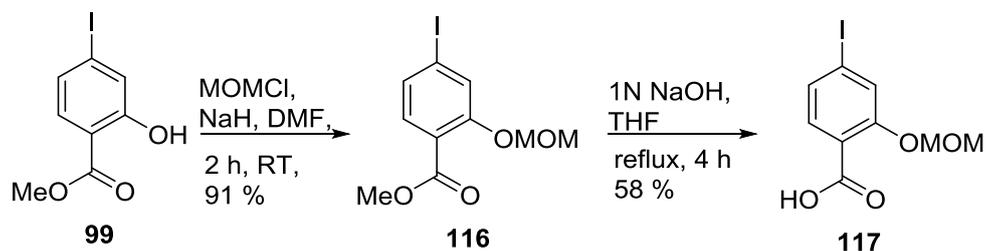
Kap. 4.2.2 Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes



Schema 44: Amidierung der Salicylsäure **98** mit Aminoalkohol **115** und anschließende versuchte Oxidation.

Hierzu musste als erstes der Amidoalkohol **114** durch eine Amidkupplung der Salicylsäure **98** mit dem entsprechenden Aminoalkohol **114** erzeugt werden. Dies gelang nach Aktivierung der Carbonsäure mit EDC-Hydrochlorid mit einer Ausbeute von 36%. Die Oxidation des Alkohols mit DMP führte jedoch nicht zu dem gewünschten Aldehyd **141**. Es wurde ein Spektrum erhalten, welches nur aromatische Signale enthielt und weder ein Aldehydsignal, noch die Signale des Amids aufwies. Auch weitere Versuche den Aldehyd zu isolieren schlugen fehl. Ein Grund für eine mögliche Nebenreaktion könnte die Anwesenheit des freien Phenols sein, da auch dessen Signal in den NMR-Spektren nicht mehr zu finden ist. Daher wurde beschlossen, im Folgenden eine Schutzgruppe am Phenol zu installieren und so eine Nebenreaktion mit dieser Gruppe zu unterbinden.

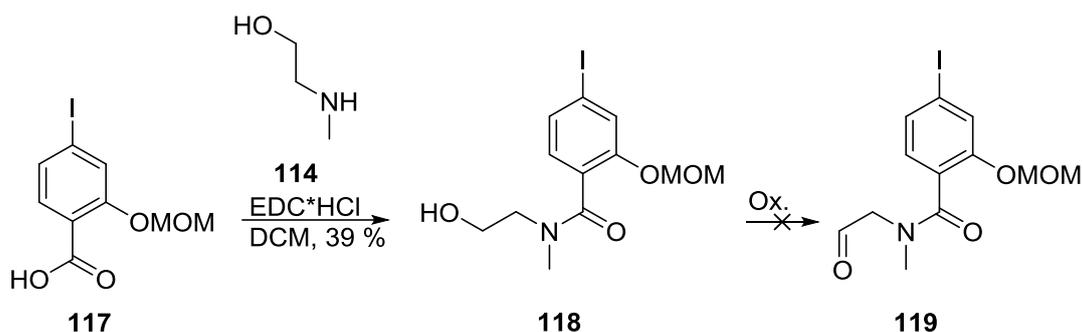
Zuerst wurde eine MOM-Schutzgruppe auf das Phenol installiert. Diese hat zwar den Nachteil, dass sie einige der späteren Reaktionsbedingungen nicht übersteht, hat jedoch den Vorteil, dass sie eine starke *ortho*-dirigierende Gruppe ist und ist somit für die Einführung des Borans besser geeignet.



Schema 45: Einführung der MOM-Schutzgruppe und Verseifung des Esters.

Das Phenol **98** konnte durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und Zugabe von MOMCl in trockenem DMF mit exzellenten Ausbeuten von 91% erhalten werden (s. **Schema 45**). Das so erhaltene MOM-geschützte Produkt **116** wurde anschließend im Basischen verseift. Zwar konnte die gewünschte Carbonsäure **117** erhalten werden, aber die Ausbeuten fielen mit 58% schlechter aus als bei vorangegangenen Verseifungen anderer Substrate. Dies liegt an der

Säurerelabilität der MOM-Schutzgruppe. Nach Abschluss der Reaktion wird zur Aufarbeitung das vorliegende Carboxylat durch Säurezugabe protoniert. Um eine vollständige Protonierung zu garantieren, wird auf pH 1 angesäuert, was jedoch aufgrund der Schutzgruppe bei Carbonsäure **117** nicht möglich war. Hier wurde lediglich auf pH 5 angesäuert, um eine Entschützung zu vermeiden, wodurch eine vollständige Protonierung nicht gewährleistet werden konnte und Reste des Produkts noch in der wässrigen Phase zu finden sind.



Schema 46: Amidkupplung der MOM-geschützten Carbonsäure **147** und Versuch der Oxidation zum Aldehyd.

Der nachfolgende Schritt war die Amidkupplung (s. **Schema 46**). Die Kupplung mit Aminoacetal **97** kam jedoch nicht in Frage, da das Acetal später gespalten werden muss und unter diesen Bedingungen auch die MOM-Schutzgruppe labil ist. Es wurde sich für die Kupplung mit Aminoalkohol **114** entschieden. Nach Oxidation des Alkohols sollte die MOM-Gruppe unter lewissauren Bedingungen für den Ringschluss stabil sein. Die Kupplung wurde unter Verwendung von EDC-Hydrochlorid zur Aktivierung der Säure in DCM erfolgreich durchgeführt und lieferte ähnliche Ausbeuten von 39% wie bei vorherigen Substraten. Die anschließende Oxidation des Alkohols war auch bei diesem Substrat nicht erfolgreich. Es fand eine Zersetzung statt, die nicht weiter aufgeklärt werden konnte.

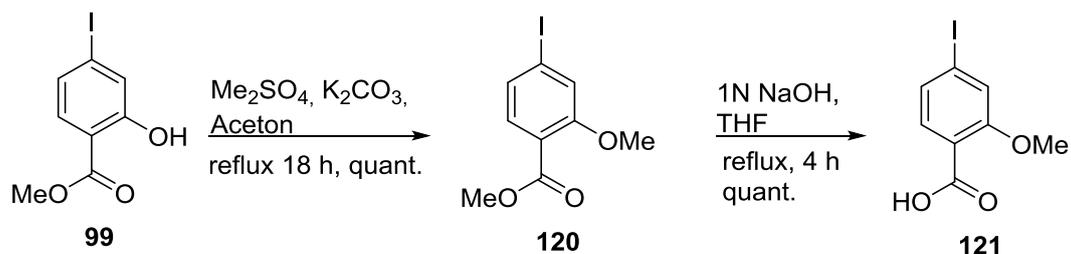
An dieser Stelle in der Synthese des Südfragments musste sich mit der Möglichkeit befasst werden, dass ein Aufbau des Isochinolidinonsystems über eine Pomeranz-Fritsch artige Reaktion an diesen Substraten nicht möglich sein könnte. Daher wurde versucht eine weitere Ringschlussmethode zum Isochinolidinon in der Literatur zu finden. Diese Überlegungen führten zu einer neuen Syntheseroute des Südfragments und werden in Kapitel 4.3 bei der Synthese der 2. Ansatzes ausführlich diskutiert.

Gleichzeitig wurde auch die Synthese an dieser Syntheseroute fortgesetzt. Hierzu wurde weiterhin der Plan verfolgt den Ringschluss über eine Pomeranz-Fritsch Reaktion mit einem

Kap. 4.2.2 Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes

geschützten Phenol durchzuführen. Dabei wurde die ursprünglich ausgearbeitete Schutzgruppenstrategie verfolgt, welche eine Methylgruppe am Phenol vorsieht.

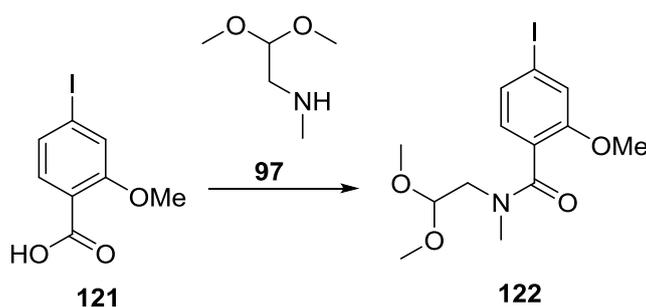
Daher wurde wieder beginnend bei Methylsalicylat **99** zunächst eine Methylierung mit Dimethylsulfat und anschließend eine basische Verseifung nach den bereits bekannten Protokollen durchgeführt. Beide Reaktionen konnten zuverlässig mit quantitativen Ausbeuten im Multigramm Maßstab durchgeführt werden (s. **Schema 47**).



Schema 47: Methylierung des Phenols **99** und Verseifung des Esters **120**.

Die nächste Reaktion war wieder die Amidkupplung mit Aminoacetal **97**. Zu Beginn wurde wieder auf EDC-Hydrochlorid als Kupplungsreagenz zurückgegriffen. Dies führte zu Ausbeuten die mit 48% besser waren, als bei den ähnlichen Kupplungen der Carbonsäuren **98** und **117**. Dennoch geht auch hier die Hälfte des Substrats verloren. Erst kurz vor Ende der praktischen Arbeiten konnte anhand eines Protokolls der Masterarbeit von Lukas Wingen eine mit 98% deutlich bessere Ausbeute für die Amidkupplung erzielt werden (s. **Tab. 5**).^[104]

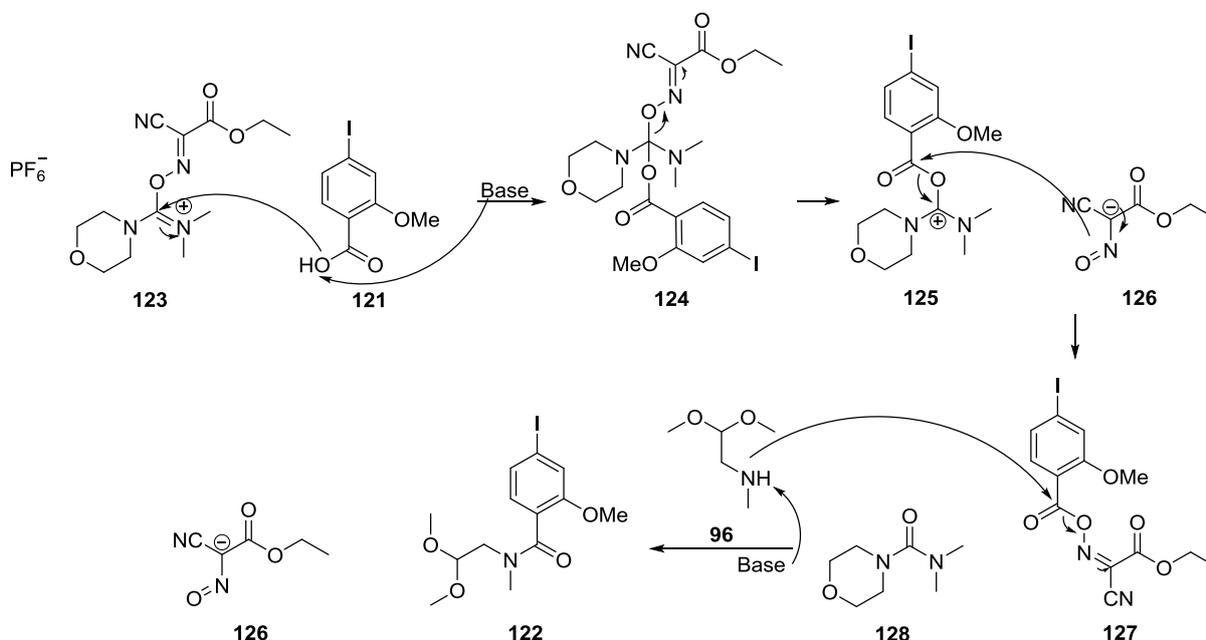
Tab. 5: Amidkupplung an der methylgeschützten Salicylsäure **151** unter zwei verschiedenen Bedingungen.



Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Zeit	Ausbeute
1	EDC*HCl	DCM	1 h dann 97 18 h	48 %
2	COMU [®] , DIPEA	DMF	2.5 h	98 %

Kap. 4.2.2 Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes

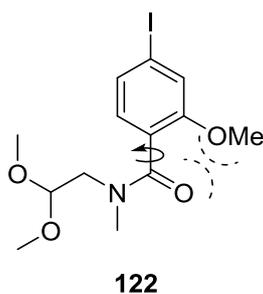
(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium-hexafluorophosphat (COMU[®]) ist ein neues Kupplungsreagenz für die Peptidsynthese, welches erstmal 2009 beschrieben wurde^[105] und im Vergleich zu anderen Kupplungsreagenzien zu besseren Ausbeuten führen kann.



Schema 48: Postulierter Mechanismus der Amidkupplung mit COMU[®].^[106]

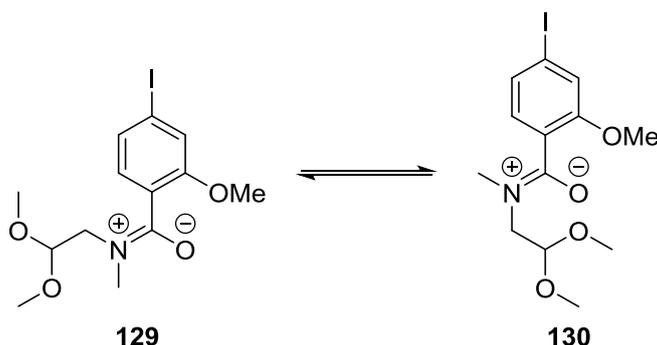
Mechanistisch läuft die Peptidkupplung mit COMU[®] wie die meisten Kupplungen dieser Art, über ein aktiviertes Carbonsäureintermediat **126** ab (s. **Schema 59**). Zunächst wird hierzu die Carbonsäure **121** durch DIPEA deprotoniert und kann dann nukleophil am COMU[®] angreifen. Dadurch bildet sich die tetraedrische Zwischenstufe **124** aus, welche wieder kollabiert und so das Oxim **126** sowie das Acylharnstoffderivat **125** freisetzt. Das gebildete Oxim **126** greift daraufhin am Carbonylkohlenstoff an und spaltet das Harnstoffderivat **128** ab. Das aktivierte Oximintermediat kann folgend von dem Amin angegriffen werden und führt unter Abspaltung des Oxims **126** zum gewünschten Amid **122**.^[106]

Bei der Analyse der NMR-Spektren dieser Verbindung fiel auf, dass bei jenen Amiden, die eine Schutzgruppe auf dem Phenol tragen stets ein doppelter Signaldatensatz erhalten wurde. Eine Erklärung hierfür wäre die Entstehung einer axialen Chiralität.



Schema 49: Gehinderte freie Drehbarkeit entlang der Carbonyl-C-Phenyl-C Bindung durch die phenolische Schutzgruppe.

Diese axiale Chiralität würde durch eine gehinderte freie Drehbarkeit entlang der Carbonyl-C-Phenyl-C Bindung hervorgerufen, da durch die Sterik der Schutzgruppe der Carbonylsauerstoff mit der Schutzgruppe wechselwirkt. Da allerdings in Amid **121**, bis auf der Axialen Chiralität, keine Stereozentren vorhanden sind, handelt es sich dabei um Enantiomere, welche im NMR identisch sind und somit nicht der Grund für den doppelten Datensatz sein kann. Allerdings könnte die gehinderte freie Drehbarkeit um die Carbonyl-C-Phenyl-C Bindung einen zweiten Effekt verstärken.



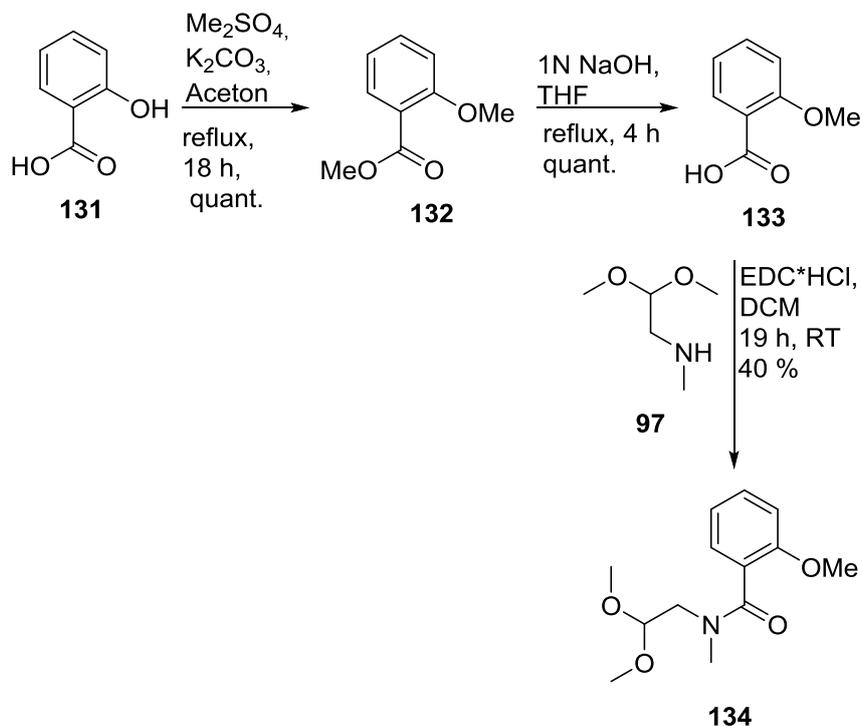
Schema 50: Rotamere Verbindungen **129** und **130**.

Es ist bekannt, dass bei Amiden eine Rotationsbarriere aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters der Carbonyl-C-N Bindung vorhanden ist, welche anhängig von Temperatur und Lösungsmittel ist.^[107,108] Daher können sich die beiden Rotamere **160** und **130** nicht frei ineinander umwandeln. Die gehinderte freie Drehbarkeit um die Carbonyl-C-Phenyl-C Bindung kann diesen Effekt sogar noch verstärken und die Amidrotationsbarriere noch weiter hochsetzen. Dieser Effekt sorgt dafür, dass gerade im Bereich um die Amidbindung die NMR-Signale um mehrere Zehntel-ppm divergieren können.

Nach erfolgreicher Synthese war der nächste geplante Schritt die Pomeranz-Fritsch Reaktion. Da bereits bei vorherigen Versuchen das Iodid zu Problemen führte und bisher keine

Kap. 4.2.2 Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes

erfolgreichen Reaktionsbedingungen gefunden werden konnten, sollte diese Reaktion zunächst an einem iodfreien Testsystem untersucht werden. Hierfür eignete sich als Ausgangsmaterial besonders Salicylsäure (**131**), da diese kommerziell erhältlich ist und nach der bereits bekannten Syntheseroute in das entsprechende notwendige Amid überführt werden kann (s. **Schema 51**).

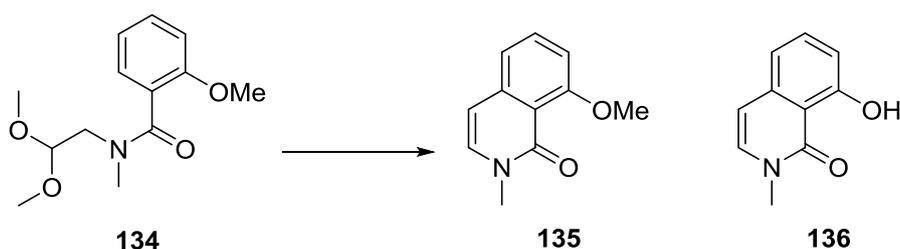


Schema 51: Synthesesequenz für die Herstellung des Testsystems.

Wie aus **Schema 51** ersichtlich wird, wurde zunächst Salicylsäure (**131**) über die bereits bewährten Protokolle zunächst vollständig methyliert und anschließend verseift.^[85] In beiden Reaktionen wurden quantitative Ausbeuten erzielt, sodass Carbonsäure **133** direkt zum Amid **134** durch Aktivierung mit EDC-Hydrochlorid umgesetzt werden konnte. Mit insgesamt 40% Ausbeute war die Ausbeute nicht hoch, lieferte jedoch genug Ausgangsmaterial, um die Cyclisierung auszutesten.

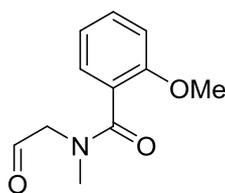
Die Ergebnisse der Testreaktionen sind in **Tab. 6** zusammengefasst. Zuerst wurde versucht, dieselben Reaktionsbedingungen wie bei dem Ringschluss von Neoamphimedinen (**93**) anzuwenden.^[94] Nach 20 minütigen Rühren des Substrats in konzentrierter Schwefelsäure bei 0 °C und weiteren 15 min in einem auf 150 °C vorgeheiztem Ölbad, war nur eine Zersetzung der Substanz zu beobachten, die erst beim Aufheizen durch Verfärbung in Schwarz auftrat (Eintrag 1).

Tab. 6: Ergebnisse zur Pomeranz-Fritsch Cyclisierung am Testsystem **134**.



Eintrag	Reagenz	Temperatur	Zeit	Umsatz	Ausbeute
1	H ₂ SO ₄ (98 %)	273 K dann 423 K	20 min dann 15 min	100%	Zersetzung
2	H ₂ SO ₄ (98 %)	273 K	17 h	100%	-
3	H ₂ SO ₄ (80 %)	273 K zu 298 K	22 h	100%	4% 135
4	BF ₃ *Et ₂ O, THF	Reflux	2.5 h	100%	9% 135
5	TMSOTf, DCM	298 K	48 h	100%	Zersetzung
6	AlCl ₃ , C ₂ H ₄ Cl ₂	298 K	22 h	100%	30% 136

Diese Reaktionsbedingungen waren zu harsch, sodass eine längere Reaktionszeit bei mildereren Temperaturen der nächste Schritt sein sollte (Eintrag 2). Hier konnte aus dem Reaktionsgemisch keine dem Produkt **136** ähnliche Verbindung identifiziert werden. Nach einem Protokoll von Cody *et al.*^[109] war bei der Totalsynthese von Eletefine ein ähnlicher Ringschluss durch Anwendung von 80%iger statt konzentrierter Schwefelsäure möglich. Unter diesen Bedingungen konnte das gewünschte Isochinolidinon **136** erhalten werden, jedoch fiel die Ausbeute mit maximal 4% viel zu gering aus, um für die weitere Synthese genutzt werden zu können (Eintrag 3). Darum wurden andere Kupplungsreagenzien verwendet, um die Ausbeute zu steigern. Dafür wurde zunächst Bortrifluorid-etherat verwendet.^[110] Dabei konnte zwar das gewünschte Produkt **135** gewonnen werden, jedoch nur in einer untrennbaren Mischung mit dem nicht cyclisierten Aldehyd **137**. Da das Isochinolidinon **135** im Gemisch mit dem Aldehyd **137** vorlag, konnte die Ausbeute nur anhand der NMR-Integrale bestimmt werden. So wurde die Ausbeute dieser Reaktion an Produkt **134** zu 9% bestimmt, jedoch ist hierbei ein gewisser Fehler enthalten der aus der manuellen Integration der Signale folgt (Eintrag 4). Nichtsdestotrotz ist diese Ausbeute ebenfalls zu gering, besonders da ein Gemisch vorliegt.



137

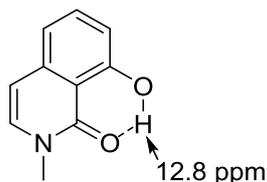
Schema 52: Nicht cyclisierter Aldehyd **137** bei Anwendung von BF_3 -Etherat.^[110]

Die nächste Reaktion erfolgte durch Verwendung von TMSOTf. Hierbei war nach 18 h rühren bei Raumtemperatur noch kein Umsatz zu erkennen, weshalb weitere Äquivalente des Reagenzes zugegeben wurden und insgesamt 48 Stunden gerührt wurde. Nach dieser Zeit war allerdings nur eine Zersetzung des Materials zu beobachten (Eintrag 5). Als letztes wurde versucht, die Pomeranz-Fritsch Cyclisierung mit Hilfe von Aluminiumtrichlorid durchzuführen. Dieser Ringschluss sollte durch Anwendung eines 4.6-fachen Überschusses an Aluminiumtrichlorid in Dichlorethan der erfolgreichste Versuch an diesem Substrat sein. Mit einer Ausbeute von 30% konnte das Isochinolidinongrundgerüst erfolgreich aufgebaut werden. Dabei wurde jedoch festgestellt, dass eine Entschützung der Methoxygruppe stattfand, sodass das isolierte Produkt dem Substrat **136** entsprach.

Nach der erfolgreichen Synthese des Isochinolidinongrundgerüsts **136** beim Testsystem sollte die abgespaltene Schutzgruppe erneut eingeführt werden, um zum eigentlich gewünschten Substrat **135** zu gelangen.

Zuerst wurden die Bedingungen verwendet, unter denen diese Hydroxygruppe bereits auf vorherigen Stufen methyliert werden konnte. Das Refluxieren des freien Alkohols in Aceton mit Kaliumcarbonat als Base und Dimethylsulfat als Methyllieferant zeigte jedoch keinerlei Umsatz, sodass der freie Alkohol vollständig zurückgewonnen werden konnte. Im Protonenspektrum der Ausgangsverbindung **135** ist die Hydroxyfunktion selbst in Chloroform mit einem verbreiterten, aber dennoch deutlich sichtbarem Signal bei 12.8 ppm zu erkennen. Dies liegt an der starken Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Proton der Hydroxyfunktion und dem Carbonylsauerstoff in 1,3-Position (s. **Schema 63**). Durch diese Wasserstoffbrücke ist dieses Proton deutlich weniger acide, wodurch Kaliumcarbonat als Base nicht stark genug zur Deprotonierung ist.

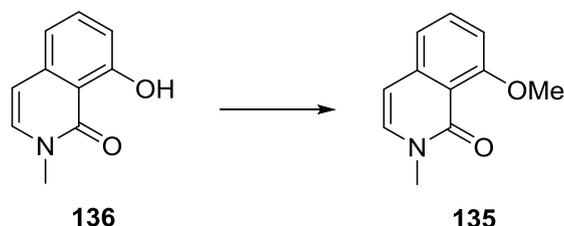
Kap. 4.2.2 Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes



Schema 63: Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxyfunktion und dem Carbonylsauerstoff.

Deshalb wurde im nächsten Versuch eine stärkere Base verwendet. Bei Verwendung von Natriumhydrid in DMF mit Dimethylsulfat war bei der DC-Kontrolle ein vollständiger Umsatz zu erkennen. Daher wurde bereits nach einer Stunde aufgearbeitet, wobei nur Das Edukt vollständig zurückgewonnen wurde (s. **Tab.7**). Der auf der DC beobachtete neue Spot war vermutlich das deprotonierte Edukt, welches nach Aufarbeitung wieder protoniert wurde.

Tab.7: Methylierung der Hydroxyfunktion von Isoquinolidinon **136**.



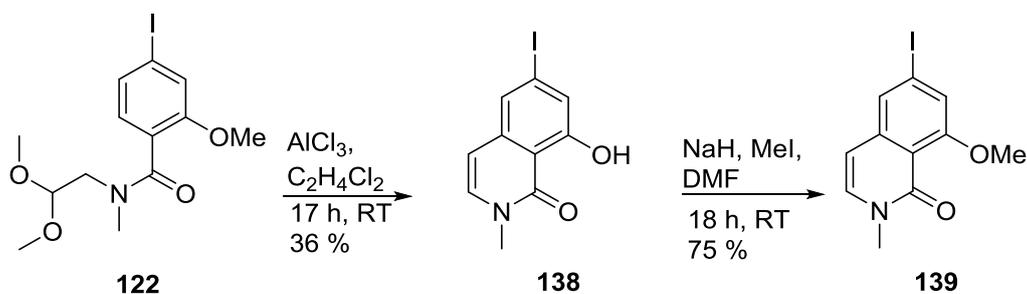
Reagenz	Base	Temperatur	Zeit	Umsatz	Ausbeute
Me ₂ SO ₄	K ₂ CO ₃ in Aceton	Reflux	7.5 h	0%	-
Me ₂ SO ₄	NaH in DMF	273 K	1 h	0%	-
MeI	NaH in DMF	298 K	48 h	100%	30%
TMSCHN ₂ , in MeOH	-	298 K	4 h	68%	9%

Daher wurde ebenfalls das Dimethylsulfat als Methylierungsreagenz gegen Methyljodid ausgetauscht wobei auch die Reaktionszeit für die Methylierung verlängert wurde. Nach 48 Stunden schien ein vollständiger Umsatz eingetreten zu sein, weshalb die Reaktion aufgearbeitet wurde. Es wurde bei der Aufreinigung kein Startmaterial zurückerhalten, dennoch wurde das methylierte Produkt nur mit 30% Ausbeute gewonnen. Zwar war diese Reaktion erfolgreich, aber bei einer Schützungsreaktion sollte eine bessere Ausbeute erzielt werden können. Daher wurde ein anderer Ansatz getestet, indem die Hydroxygruppe mit Trimethylsilyldiazomethan im Neutralen bis leicht Sauren umgesetzt wurde.^[111] Unter diesen

Kap. 4.2.2 Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes

Bedingungen konnte kein vollständiger Umsatz erzielt werden, wodurch 32% des Startmaterials **136** zurückgewonnen werden konnten. Allerdings wurde auch nur eine Ausbeute von 9% erzielt, sodass diese Alternative wieder ausschied.

Da es nun möglich war, die Cyclisierung am Testsystem durchzuführen, sollten dieselben Reaktionsschritte auch auf das reale System angewendet werden.

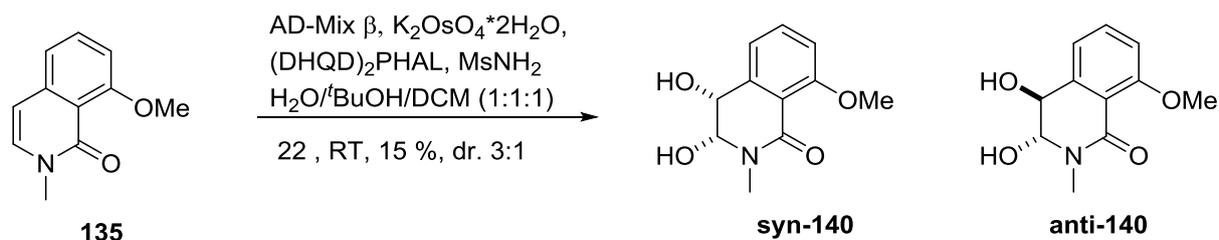


Schema 54: Fertigstellung des Isochinolidinonsystems **139** am realen System.

Beide Reaktionsschritte konnten ohne weitere Probleme an dem iodierten Amid **122** durchgeführt werden. Unter denselben Reaktionsbedingungen wie bei Fragment **138** wurde mit Aluminiumtrichlorid in Dichlorethan die Cyclisierung erfolgreich mit einer leicht besseren Ausbeute von 36% durchgeführt. Wiederum wurde das methylen-schützte Isochinolidinon **138** erhalten, weshalb die Schützung mit Methyljodid und Natriumhydrid in DMF angeschlossen wurde. Diese Schützung verlief mit deutlich besseren Ausbeuten von 75% im Vergleich zum Testfragment.

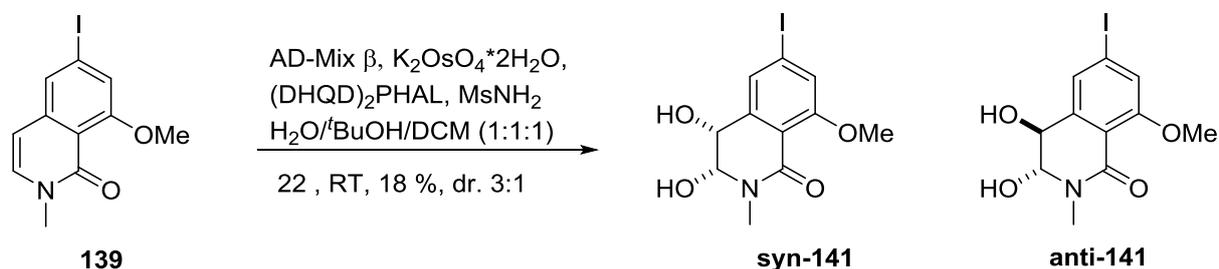
Die Pomeranz-Fritsch Cyclisierung an diesen Systemen konnte erst kurz vor Ende der praktischen Arbeiten erfolgreich abgeschlossen werden, sodass auch die Folgereaktionen erst gegen Ende durchgeführt wurden. Dies trifft besonders auf die an den Ringschluss folgende asymmetrische Dihydroxylierung zu. Die SAD wurde zunächst am Testsystem durchgeführt und anschließend auf das richtige Fragment angewendet. Die verwendeten Reaktionsbedingungen entstammen dabei den Ergebnissen einer langen Versuchsreihe zur Dihydroxylierung der Synthese des 3. Ansatzes. Die Entstehung des hier verwendeten Reaktionsgemisches wird daher an der entsprechenden Stelle in Kapitel 4.4 näher erläutert. Ein Gemisch aus 9.2 g/mmol AD-Mix β , sowie zusätzlich weitere 10 mol% Kaliumosmatdihydrat und 50 mol% $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, wurden zuerst in einem Gemisch von Wasser und *tert*-Butanol vermischt. Die hohe Konzentration von AD-Mix, die üblicherweise bei 1.4 g/mmol liegt, sowie die noch weiter erhöhte Katalysatorbelastung, waren notwendig, um die Reaktion in Gang zu setzen.

Kap. 4.2.2 Ergebnisse zur Synthese des Südfragments des 1. Ansatzes



Schema 55: Sharpless asymmetrische Dihydroxylierung (SAD) am Testfragment **135**.

Anschließend wurde das Substrat **135** in DCM, sowie Methansulfonamin als Phasentransferreagenz, zu diesem Gemisch gegeben. Nach 22 Stunden war der vollständige Umsatz eingetreten, jedoch konnten nach Aufarbeitung und Aufreinigung nur 15% eines 3:1 Gemisches aus zwei Diastereomeren **syn-140** und **anti-140** gewonnen werden. Welches dieser beiden Verbindungen das Minderprodukt ist, konnte nicht festgestellt werden, da diese sich nicht mittels HPLC voneinander trennen ließen. Außerdem hatte die Synthese des realen Systems **139** Vorrang und die genaue Analyse der Reaktionsprodukte sollte dort vorgenommen werden. Daher wurden die beim Testfragment **135** verwendeten Bedingungen auf das Fragment **139** angewendet (s. **Schema 56**).



Schema 56: Erfolgreiche SAD am iodierten Fragment **139**.

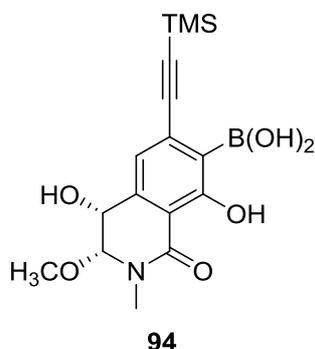
Auch beim realen System wurde nach vollständigem Umsatz die Reaktion aufgearbeitet und nach Aufreinigung das Produkt in 18% Ausbeute erhalten. Diese Ausbeute entsprach einer Masse von 4.9 mg, welche komplett für die Massenspektrometrie und für saubere NMR-Spektren verwendet wurden. Zwar konnte ein kompletter Datensatz der Verbindung aufgenommen werden, doch eine Rückgewinnung aus der NMR-Probe war nicht möglich, da das Produkt bereits zerfallen war. Auch die Probe für die absolute Masse war bereits vor der Messung zersetzt. Zwar fehlt dadurch die massenspektrometrische Bestimmung des Produktes, allerdings kann anhand des vollständigen NMR-Datensatzes das Produkt eindeutig identifiziert werden. Dabei handelt es sich wiederum um ein Diastereomergemisch im Verhältnis 3:1. Da die Probe zerfallen war konnte auch hier keine Aussage darüber getroffen

Kap. 4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung

werden welches das Minderdiastereomer ist. Leider war im Folgenden nicht möglich diese Dihydroxylierung erfolgreich zu wiederholen, sodass die fehlenden Daten nicht im Nachhinein eingeholt werden konnte. Auch die Fortsetzung der Synthese war aus diesem Grund an dieser Stelle nicht weiter möglich.

4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung

Da die Synthese des Südfragments **94** zum Stillstand kam (s. **Schema 56**), weil die SAD am Isochinolidinon **139** bislang nicht reproduzierbar war, sollte dieses Fragment jedoch zumindest dafür genutzt werden die Kupplung der beiden Fragmente auszutesten.

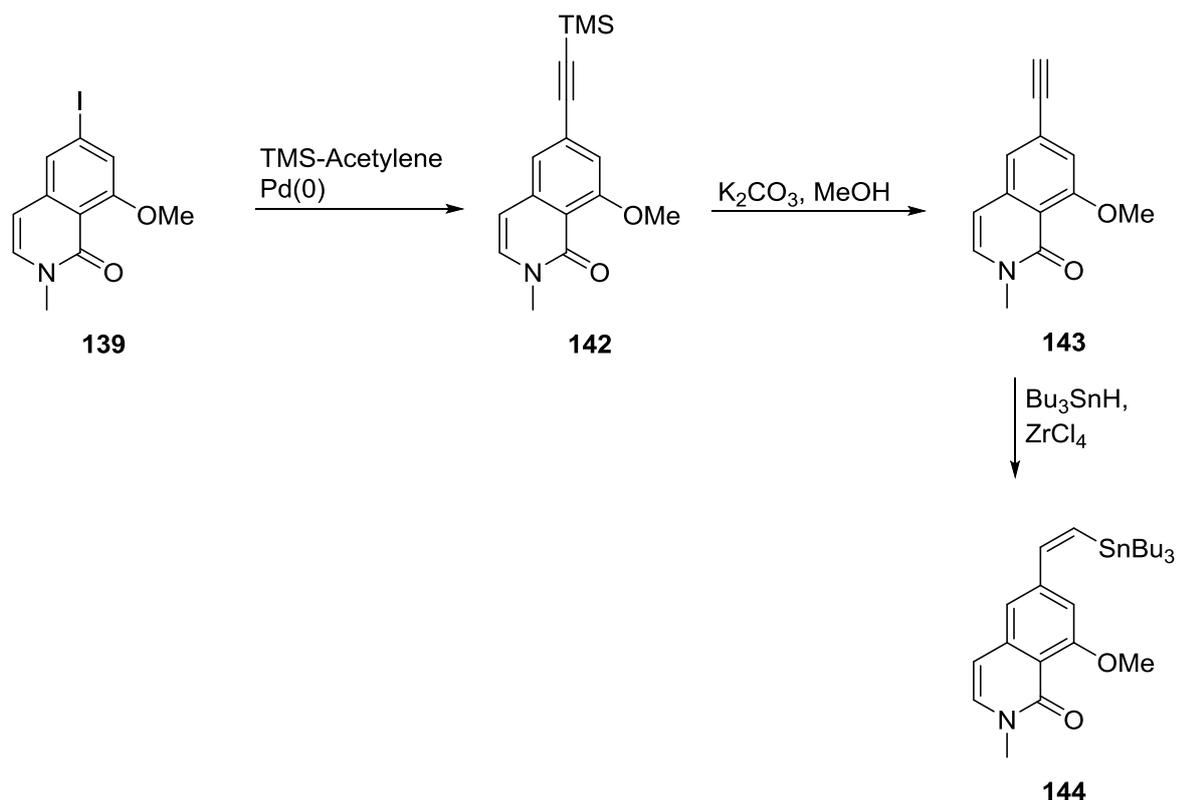


Schema 57: Ursprünglich geplantes Südfragment.

Dafür musste das Isoquinolidinonfragment **139** noch weiter modifiziert werden. Wie in der ursprünglichen Syntheseplanung angedacht, sollte das Iodid mittels einer Sonogashira-Kupplung mit TMS-Acetylen verknüpft werden (s. **Schema 58**). Auf die Einführung des Borans wie es im ursprünglichen Südfragment **94** gezeigt ist, wird verzichtet, da versucht wurde die Kupplung der Fragmente über den weniger sterisch anspruchsvolleren Weg der Stille-Kupplung mit anschließender photolytischer Cyclisierung auszutesten.^[72]

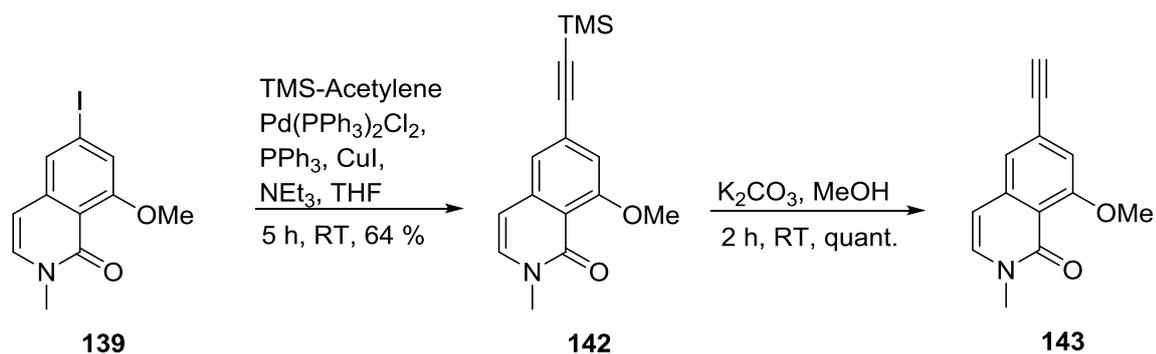
Nach erfolgreicher Sonogashira-Kupplung mit dem terminalen Alkin soll die TMS-Gruppe gespalten werden, um so das nächste terminale Alkin **143** frei zu setzen. Als abschließenden Schritt vor der Kupplung muss noch Z-selektiv das Alkin hydrostannyliert werden.

Kap. 4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung



Schema 58: Syntheseplan zur Vorbereitung für die Fragmentkupplung.

Für die Sonogashira-Kupplung wurde zunächst das Iodid **139** zusammen mit TMS-Acetylen und Triethylamin in THF gelöst und diese Mischung wurde dann entgast. Anschließend wird der Präkatalysator Bistriphenylphosphinpalladium(II)dichlorid zusammen mit Triphenylphosphin und CuI zugefügt.

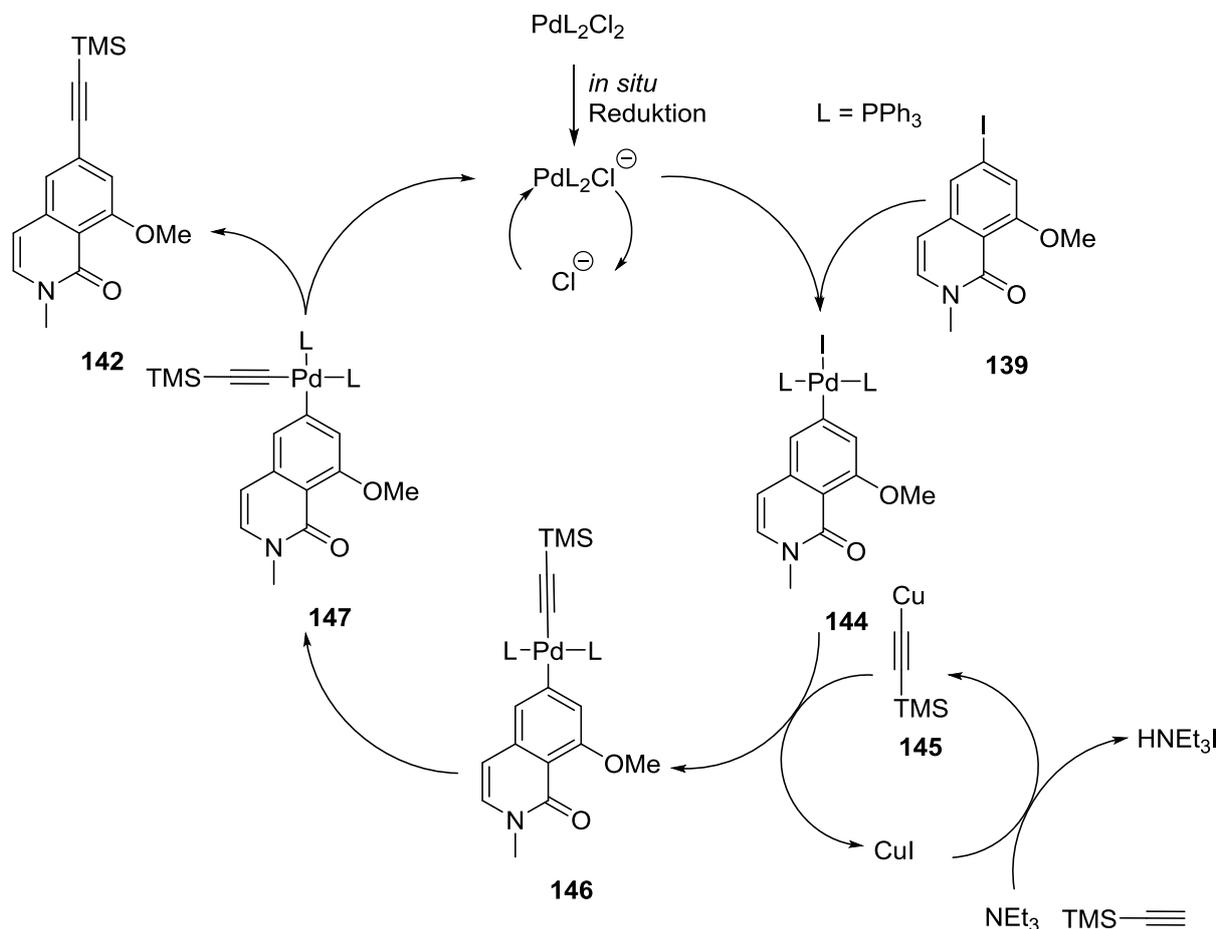


Schema 59: Synthese des terminalen Alkins **143**.

Die Reaktion läuft über einen zweifachen Katalysezyklus ab (s. **Schema 60**). Zunächst bildet sich aus dem eingesetzten Präkatalysator Bistriphenylphosphinpalladium(II)dichlorid durch eine *in situ* Reduktion der eigentliche Katalysator Bistriphenylphosphinepalladium(0)chlorid aus.^[112] Dieser Katalysator spaltet seinerseits ein Chlorid ab, um die oxidative Addition des

Kap. 4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung

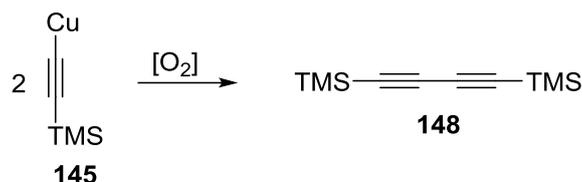
Aryliodids **139** zu ermöglichen. Im zweiten Katalysezyklus wird aus dem eingesetzten Kupfer(I)iodid dem Alkin und der Base das Kupfer(I)alkin **178** vorgebildet, welches im Transmetallierungsschritt die Kupfer-Alkin Bindung gegen die Palladium-Alkin Bindung austauscht. Im Gegenzug wird Kupferiodid freigesetzt, welches wiederum den zweiten Katalysezyklus komplettiert.



Schema 60: Katalysezyklus der Sonogashira-Kupplung.^[75]

Nach der erfolgten Transmetallierung zu **146** muss zunächst eine *cis/trans*-Isomerisierung stattfinden, da nur bei *cis*-Stellung der beiden Kupplungspartner eine reduktive Eliminierung möglich ist, bei der das Produkt **144** freigesetzt wird, sowie der Katalysator zurückgebildet wird um einen neuen Katalysezyklus zu starten.^[75] Es muss besonders darauf geachtet werden, dass bei dieser Reaktion sauerstofffrei gearbeitet wird, weshalb das Lösungsmittel neben der üblichen Trocknung noch entgast werden muss. Denn die Anwesenheit von Sauerstoff katalysiert die Glaser-Kupplung, bei der es zur homolytischen Alkin-kupplung kommt (s. **Schema 61**).

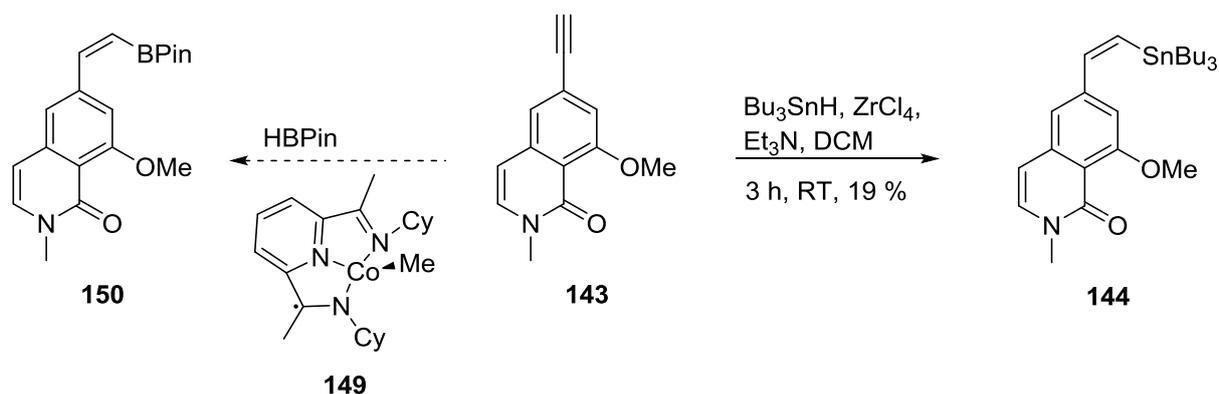
Kap. 4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung



Schema 61: Glasser-Kupplung, welche als Nebenreaktion in Gegenwart von Sauerstoff auftreten kann.

Diese Nebenreaktion könnte der Grund sein, weshalb die Ausbeuten bei dieser Reaktion von anfänglichen 13% bis zu maximal erzielten 64% stark schwankten. In den ersten Versuchen könnte die Reaktion nicht genügend entgast worden sein, worunter die Ausbeuten litten. Außerdem konnte manchmal ein Produktgemisch aus TMS-geschütztem Produkt **142** und entschütztem Produkt **143** gewonnen werden. Dieses Gemisch wurde nicht voneinander getrennt, da im nächsten Schritt die TMS-Gruppe gespalten werden sollte und somit das entschützte Produkt **143** entstand. Diese Reaktion konnte mit quantitativer Ausbeute durchgeführt werden.

Bevor die Fragmentkupplung getestet werden konnte, musste noch das terminale Alkin **143** Z-selektiv hydrometalliert werden. Hierfür standen zwei Möglichkeiten zur Auswahl (s. **Schema 62**). Die erste bestand in einer Hydroborierung welche den Cobaltkatalysator **149** verwendet.^[113] Es wurde sich gegen diese Möglichkeit entschieden, da der Katalysator zunächst aufwendig synthetisiert hätte werden müssen.



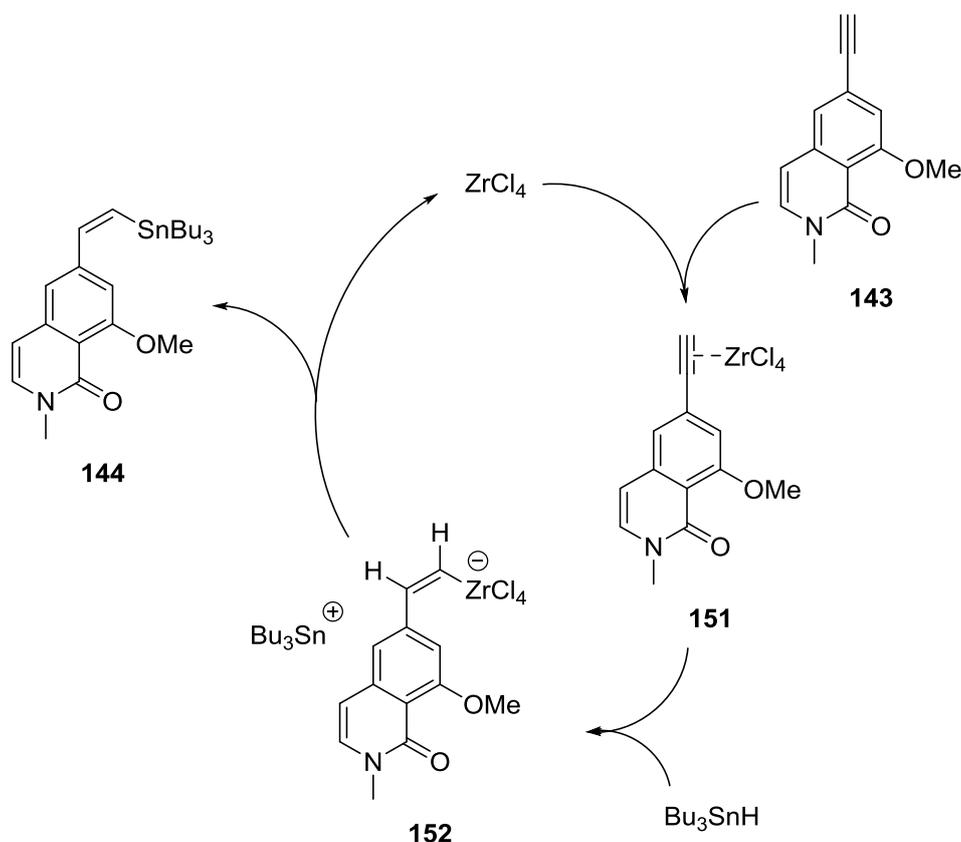
Schema 62: Zwei mögliche Z-selektive Hydrometallierungsreaktionen.

Bei der zweiten Möglichkeit können beide Reagenzien kommerziell erworben werden, weshalb die Reaktion direkt durchgeführt werden konnte. Hierfür wurden Zirkoniumtetrachlorid als Katalysator und Tributylstannan verwendet, welche zusammen mit dem Edukt **144** und Triethylamin in DCM das gewünschte Z-Stannan **144** erfolgreich erzeugten. Mit 19% Ausbeute war diese Reaktion zwar nicht befriedigend, lieferte aber genug

Kap. 4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung

Ausgangsmaterial um die ersten Kupplungsversuche zu unternehmen. Da ausreichend Ausgangsmaterial für Kupplungsversuche erzeugt werden konnte, wurde darauf verzichtet den Cobaltkatalysator **149** herzustellen um eine mögliche bessere Ausbeute zu erzielen.

Für die Stereoselektivität der Hydrostannylierung wird der in **Schema 63** gezeigte Mechanismus postuliert.^[71] Dabei koordiniert Zirkoniumtetrachlorid schneller am Alkin als Tributylstannan und bildet Komplex **151** aus. Ein Hydrid vom Stanan greift von der Seite am Alkin an, an der Zirkonium nicht koordiniert und bildet so die pentakoordinierte Spezies **152** stereoselektiv aus. Im Anschluss greift diese Spezies das Tributylstannkation an und setzt neben dem Katalysator das stannylierte Produkt **144** frei.

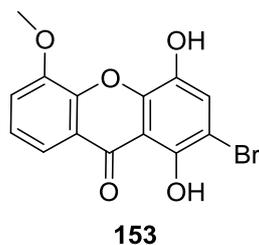


Schema 63: postulierter Mechanismus der Hydrostannylierung.^[71]

In den NMR- und Massespektren konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass das entstehende Produkt das hydrostannylierte Alkin ist. Es blieb noch zu klären, ob es sich bei dem entstandenen Olefin um eine *E*- oder eine *Z*-ständige Doppelbindung handelte. Ein starker Hinweis ist die Kopplungskonstante zwischen den olefinischen Protonen. Diese liegt bei 7.3 Hz und damit am unteren Ende der typischen Kopplungskonstanten für *Z*-Olefine. Somit ist es unwahrscheinlich, dass es sich um ein *E*-Olefin handelt, da der typische Bereich der Kopplungskonstanten für *E*-Olefine bei 13 Hz beginnt.^[114]

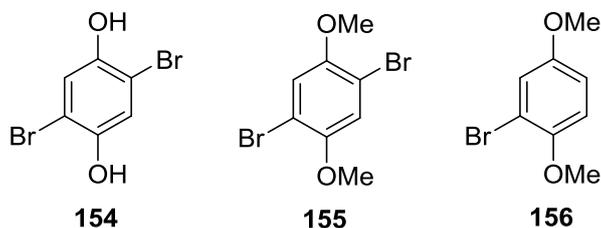
Kap. 4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung

Nachdem die Hydrostannylierung erfolgreich war, konnten erste Kupplungsversuche unternommen werden. Da allerdings das von Alexander Kilian synthetisierte Nordfragment **153** (s. **Schema 64**) zu wertvoll war, um direkt damit einen Kupplungsversuch durchzuführen, wurde nach Testsystemen für die Kupplung gesucht. Außerdem befindet sich das Bromid an der falschen Stelle, weshalb dieses Fragment **153** nicht in Frage kam für die Kupplung. Zwar war es Alexander Kilian möglich, auch das entsprechende Isomer zu synthetisieren, dennoch war dieses Fragment zu wertvoll für einen direkten Versuch.^[101]



Schema 64: von Alexander Kilian synthetisiertes Nordfragment **153**.^[101]

Dabei kamen drei Testfragmente in Frage, welche alle drei im Laufe der Promotion von Alexander Kilian verwendet und von diesem bereitgestellt wurden.^[101] Es handelt sich um die in **Schema 65** gezeigten Substrate. Zunächst sollte mit 2,5-Dibromo-1,4-hydrochinon (**154**) ein Fragment verwendet werden welches keine Schutzgruppen trägt, um eine Schützung bei Fragment **153** möglicherweise zu vermeiden. Das nächste Fragment war das entsprechende methylgeschützte Fragment **155**. Das letzte Fragment **156** enthielt nur ein Bromid, um so leicht veränderte elektronische Effekte beobachten zu können und eine, wie in den anderen beiden Fällen mögliche, doppelte Stille-Kupplung zu unterbinden.



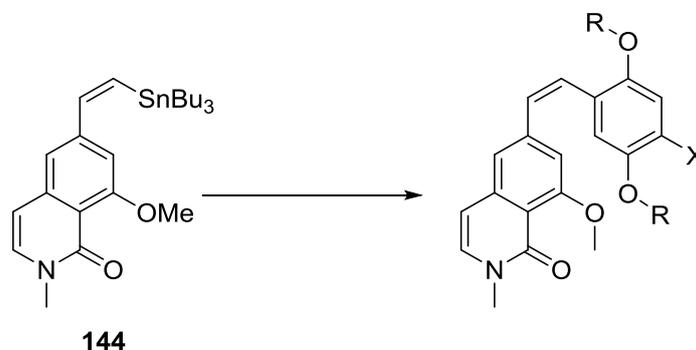
Schema 65: Für die Stille-Kupplung verwendete Testfragmente.

Bei den Testkupplungen sollten darüber hinaus verschiedene Katalysatoren, deren Beladung bei der Reaktion, verschiedene Lösungsmittel und unterschiedliche Reaktionszeiten ausgetestet werden. Da allerdings diese Reaktion ganz kurz vor Ende der praktischen Arbeiten anstanden, blieb nicht mehr Zeit, um all diese Faktoren einzeln auszutesten. Dazu kam die sehr begrenzte Menge an Z-Stannan **144**. Zusätzlich, aufgrund des Zeitmangels,

Kap. 4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung

konnte nicht mehr Ausgangsmaterial synthetisiert werden, wodurch sich diese ersten Untersuchungen auf die in **Tab. 8** zusammengefassten Ergebnisse begrenzt.

Tab. 8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kupplungsversuche.



Kupplungs-partner	Katalysator	Bedingungen	R	X	Ausbeute
154	Pd(PPh ₃) ₄ (3 mol%)	Toluol, 5 h	H	Br	-
155	Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%)	THF, 16 h	Me	Br	-
156	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (20 mol%)	Toluol, 17 h	Me	H	-
156	Pd(PPh ₃) ₄ (10 mol%)	CuTC, Ph ₂ PO ₂ NBu ₄ , DMF, 22 h	Me	H	-

In der ersten Reaktion wurde das ungeschützte Dibromohydrochinon **154** mit dem Stannan **144** in Toluol unter Verwendung des Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) Katalysators gerührt. Nach fünf stündiger Reaktionszeit wurde die Reaktion abgebrochen und lediglich das Stannan **144** konnte zurückgewonnen werden. Dieses Ergebnis ist unerwartet, da vermutet wurde, dass spätestens bei der Aufarbeitung das Stannan hydrolysiert wird. Ein Grund für den Misserfolg könnte die mit 3 mol% sehr geringe Katalysatorbeladung sein, was aufgrund des kleinen Ansatzes und der daraus resultierenden Menge an Katalysator durch kleine Wägefehler bereits zu großen Fehlern in der eingesetzten Menge führt. Auch die Reaktionszeit könnte zu kurz gewesen sein. Aus diesen Gründen wurde im zweiten Versuch die Katalysatorbeladung auf 10 mol% erhöht, sowie die Reaktionszeit auf 16 Stunden verlängert. Da aber auch die freien Alkohole einen möglichen Grund für das Misslingen der Reaktion darstellen könnten, wurde darüber hinaus das methylgeschützte Dibromohydrochinon **155** in THF verwendet. Doch auch unter diesen Bedingungen ließ sich ausschließlich das Edukt **144** zurückgewinnen, allerdings von Triphenylphosphine

Kap. 4.2.3 Versuche zur Fragmentkupplung

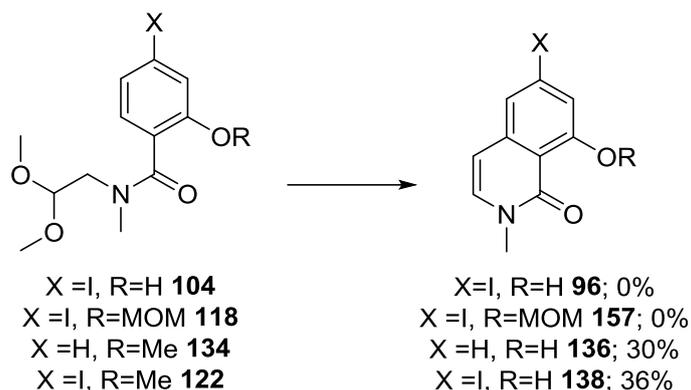
verunreinigt.^[72] Der nächste Versuch wurde mit dem Monobromhydrochinon **156** unternommen, außerdem wurde der Katalysator gewechselt. Es wurde der Bistriphenylphosphinepalladium(II)dichlorid Katalysator mit einer Beladung von 20 mol% in Toluol verwendet. Doch auch unter diesen Bedingungen konnte nur das Edukt **144** reisoliert werden.^[73]

Da unter diesen Bedingungen kein Umsatz möglich war, sollten härtere Methoden angewendet werden. Dies wurde durch Anwendung der sogenannten Liebeskind-Bedingungen durch Zugabe von CuTc und Tetrabutylammoniumdiphenylphosphat verwirklicht^[115,116]. Doch auch unter diesen Bedingungen war es nicht möglich die Stille-Kupplung erfolgreich durchzuführen. Hier konnte allerdings statt dem Stannan **144** lediglich das Hydrochinon **156** wieder zurückgewonnen werden.

Diese ersten Versuche waren zwar nicht erfolgreich, dennoch gibt es einige Faktoren an denen noch Veränderungen vorgenommen werden können, so z.B. an der Reaktionstemperatur oder weiteren Katalysatoren. Dies konnte aber aufgrund des Zeitmangels nicht mehr durchgeführt werden, wird aber von Alexander Kilian weiter verfolgt.^[101]

4.3 Synthese des Südfragments des 2. Ansatzes: Doppelte Amidkondensation

In Kapitel 4.2.2 wurde erläutert, dass die Pomeranz-Fritsch Reaktion zum Aufbau des Isoquinolidinonsystems, die nur bei den Amidoacetalen **134** und **122** erfolgreich war, erst gegen Ende der praktischen Arbeiten möglich war (s. **Schema 66**).



Schema 66: Zusammenfassung der Ergebnisse der Pomeranz-Fritsch Cyclisierung an verschiedenen Substraten.

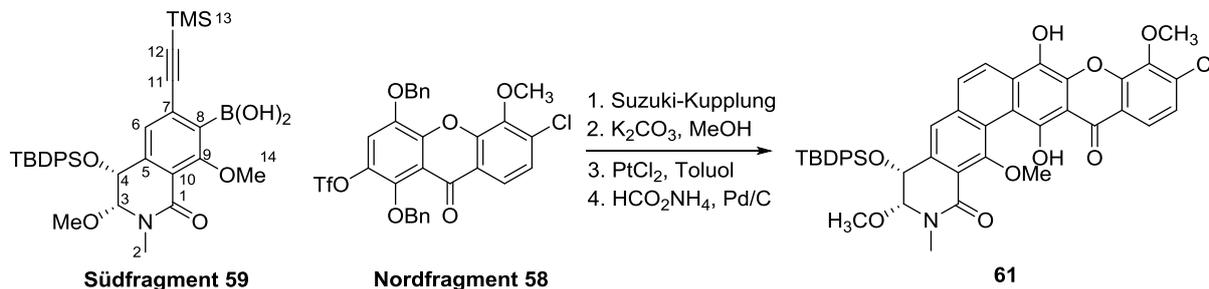
Daher wurde im Laufe der Promotion nach weiteren Methoden zum Aufbau eines derartigen Isochinolidinonsystems gesucht. In den folgenden Kapiteln wird zunächst der retrosynthetische Ansatz diskutiert und im Weiteren die Ergebnisse dieser Synthesen präsentiert.

4.3.1 Retrosynthese des Südfragments des 2. Ansatzes

Aufgrund der Erkenntnisse, wurden einige Bedingungen für die Planung der neuen Syntheseroute berücksichtigt. Einerseits sollte die Synthese zum selben Südfragment führen, damit die Kupplungsstrategie unverändert bleibt und somit keine neue Synthese für das Nordfragment entwickelt werden muss. Andererseits sollte in dieser Syntheseplanung das Iodid an C-7 möglichst spät in der Synthese eingeführt werden, da für den Aufbau des Isoquinolidinonsystems möglicherweise sehr harsche Bedingungen von Nöten sind, die zur Abspaltung des labilen Iodids führen könnte. Weiterhin sollte die Synthese die Möglichkeit liefern, bei Misslingen der vorgesehenen Kupplungsstrategie (s. **Schema 67**) über eine

Kap. 4.3.1 Retrosynthese des Südfragments des 2. Ansatzes

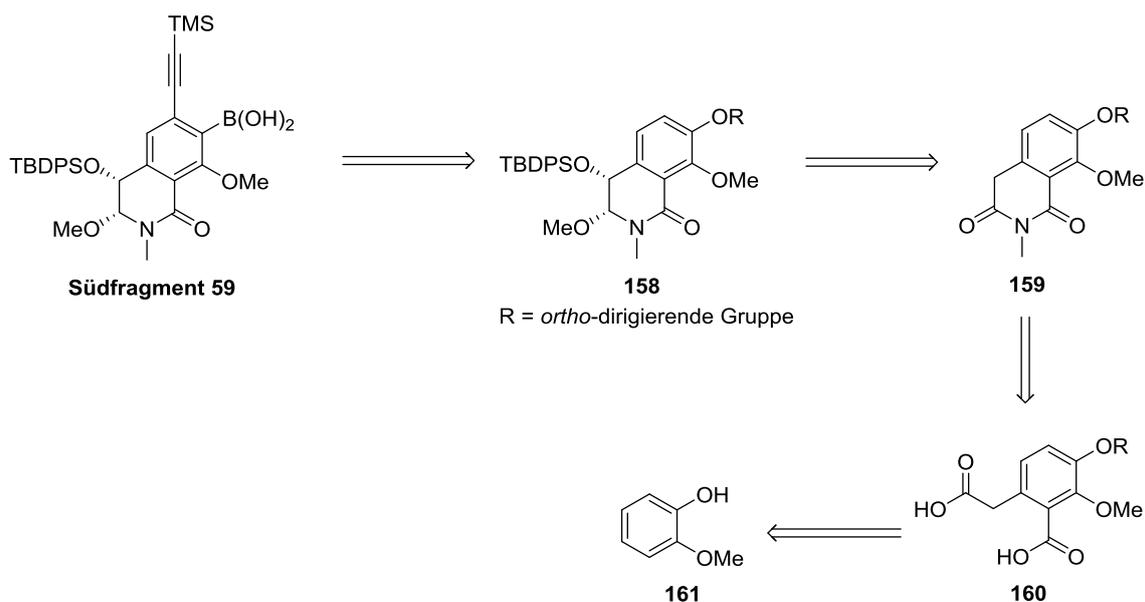
Suzuki-Kupplung mit anschließender Platindichlorid vermittelter Cyclisierung, auch die alternativen Kupplungsstrategien verfolgen zu können.



Schema 67: Weiterhin angestrebte Kupplung des Südfragments **59** mit Nordfragment **58**.

Da immer noch Südfragment **59** das Synthesziel dargestellt hat, sollte eine Anpassung der Synthesesequenz an den entsprechenden Stellen für die alternativen Kupplungsmöglichkeiten (s. Kapitel 4.1.1) trotzdem noch ermöglicht werden können

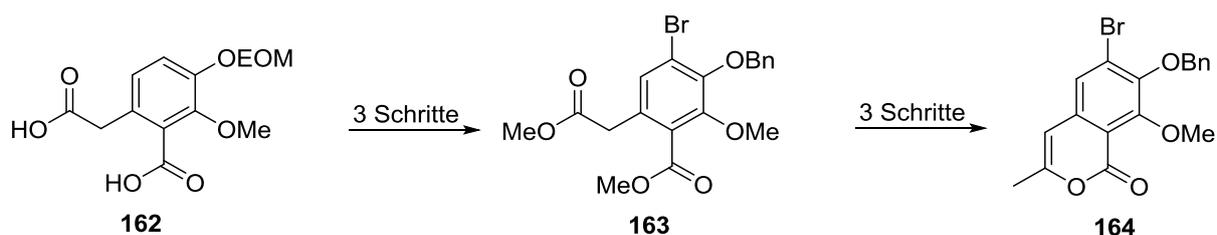
Um das Iodid an C-7 möglichst spät einführen zu können, musste die C-7 Position gegenüber allen anderen aktiviert werden. Die beste Möglichkeit bestand daher darin in *ortho*-Position zu C-7 eine Gruppe zu installieren, welche die gewünschte Präferenzierung der C-7 Position zur Halogenierung gewährleistet, aber gleichzeitig auch in das erforderliche Boran umgewandelt werden könnte. Hierfür eignete sich das Fragment **158**, welches an der C-8 Position eine Hydroxyfunktion besitzt, die eine *ortho* dirigierende Gruppe, wie die Methyloxymethylen-Gruppe (MOM) trägt (s. **Schema 68**).



Schema 68: Retrosynthese des Südfragments der zweiten Generation.

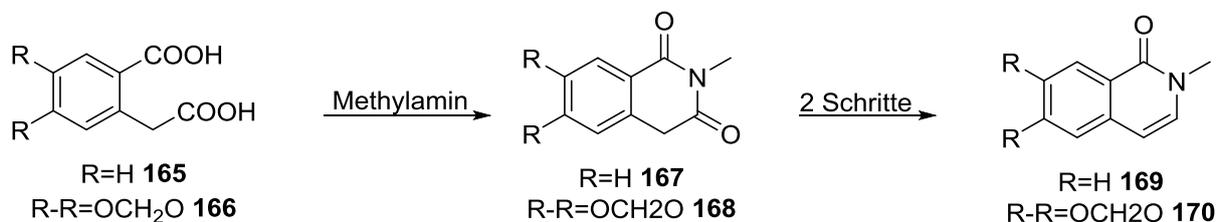
Kap. 4.3.1 Retrosynthese des Südfragments des 2. Ansatzes

Um zu Fragment **158** zu gelangen, wurde sich an den Synthesen von *Brimble et al.* zur Totalsynthese von (\pm)- γ -Rubromycin^[117] und der Griseorhodine^[118] orientiert. Bei diesen Synthesen wurden Dicarbonsäuren verwendet, welche im Falle der Griseorhodine zu dem Benzopyranon **164** umgesetzt wurden.^[118] Dieses Benzopyranon ähnelt dem gewünschten Substitutionsmuster von Isochinolidinon **159**, sodass versucht wurde diese Synthese zu imitieren und den erfolgten Ringschluss mit einem Amin durchzuführen.



Schema 69: Auszug aus der Totalsynthese von Griseorhodin.^[118]

Ein derartiger Ringschluss ist bereits literaturbekannt.^[119] Jangir *et al.* nutzten Dicarbonsäuren und kondensierten diese mit einem Amin zu Isochinolidionen. Daran anschließend konnte aus den Isoquinolidionen nach Reduktion und Eliminierung Isochinolidinone gewonnen werden, wie sie in der Syntheseplanung der 1. Generation angestrebt waren.



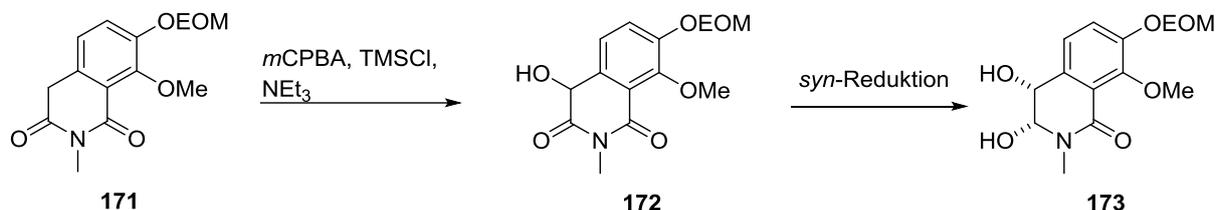
Schema 70: Synthese eines Isochinolidinons über Aminkondensation an einer Dicarbonsäure^[119].

Sich an diesen Synthesen orientierend, sollte ausgehend von Guaiacol (**161**) der Synthese von *Brimble et al.*^[117,118] bis zur Dicarbonsäure **160** gefolgt werden und anschließend der Amidschluss zum Isochinolidion **159** von Jangir *et al.*^[119] durchgeführt werden. Danach besteht die Möglichkeit, Substrat **159** zum Isochinolidinon umzusetzen, um dann weitestgehend die Synthese der 1. Generation wieder zu verfolgen.

Alternativ könnte ausgehend von Isochinolidinon **171** in α -Position eine Hydroxy-Funktion über eine Rubottom Reaktion eingeführt werden^[120]. Die Rubottom Reaktion ist stereounspezifisch, sodass ein Enantiomeregemisch der Verbindung **172** entstehen würde,

Kap. 4.3.1 Retrosynthese des Südfragments des 2. Ansatzes

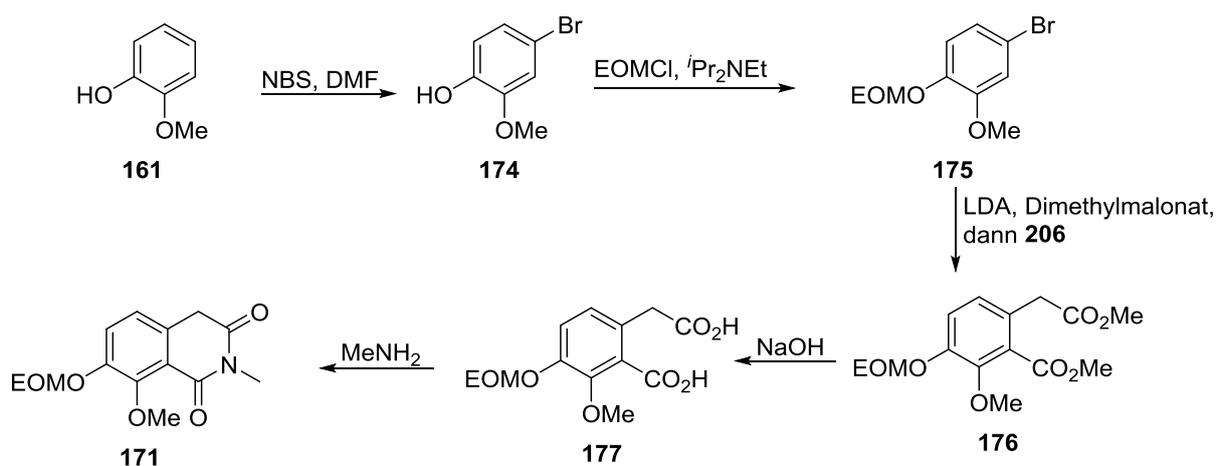
welches mittels HPLC voneinander getrennt werden müssten. Anschließend würde dann eine 1,2-*syn*-Reduktion zum *syn*-Diol erfolgen.^[69]



Schema 71: Mögliche Rubottom Reaktion und anschließende *syn*-Reduktion, ausgehend von Isochinolidin **171**^[69,120,121].

Danach könnten die notwendigen Schützungen vorgenommen werden, sowie das Iodid und das Boran eingeführt werden. Da dieser Syntheseroute stereounspezifisch ist und vermutlich nur 50 % des gewünschten Diols **173** erhalten werden könnten, wurde entschieden, der ersten Alternative über das Isoquinolidinon mit anschließender enantioselektiver SAD zu folgen.

Im Einzelnen sieht die Synthese des Südfragments der 2. Generation wie folgt aus: Beginnend mit Guaiacol (**161**) wird selektiv das Bromoguaiacol **174** über eine Bromierung mit NBS erhalten. Anschließend erfolgt die Schützung des freien Alkohols mit Ethyloxymethylenchlorid (EOMCl). In den Synthesen von Brimble *et al*^[117,118] wird die EOM-Gruppe, als *ortho*-dirigierende Gruppe, vorgeschlagen, da diese etwas stabiler gegenüber Säuren ist im Vergleich zu dem niedrigeren Homologon MOM. An das geschützte Bromoguaiacol **175** wird dann regioselektiv Dimethylmalonat addiert, wodurch der Diester **176** entstehen soll.^[117]

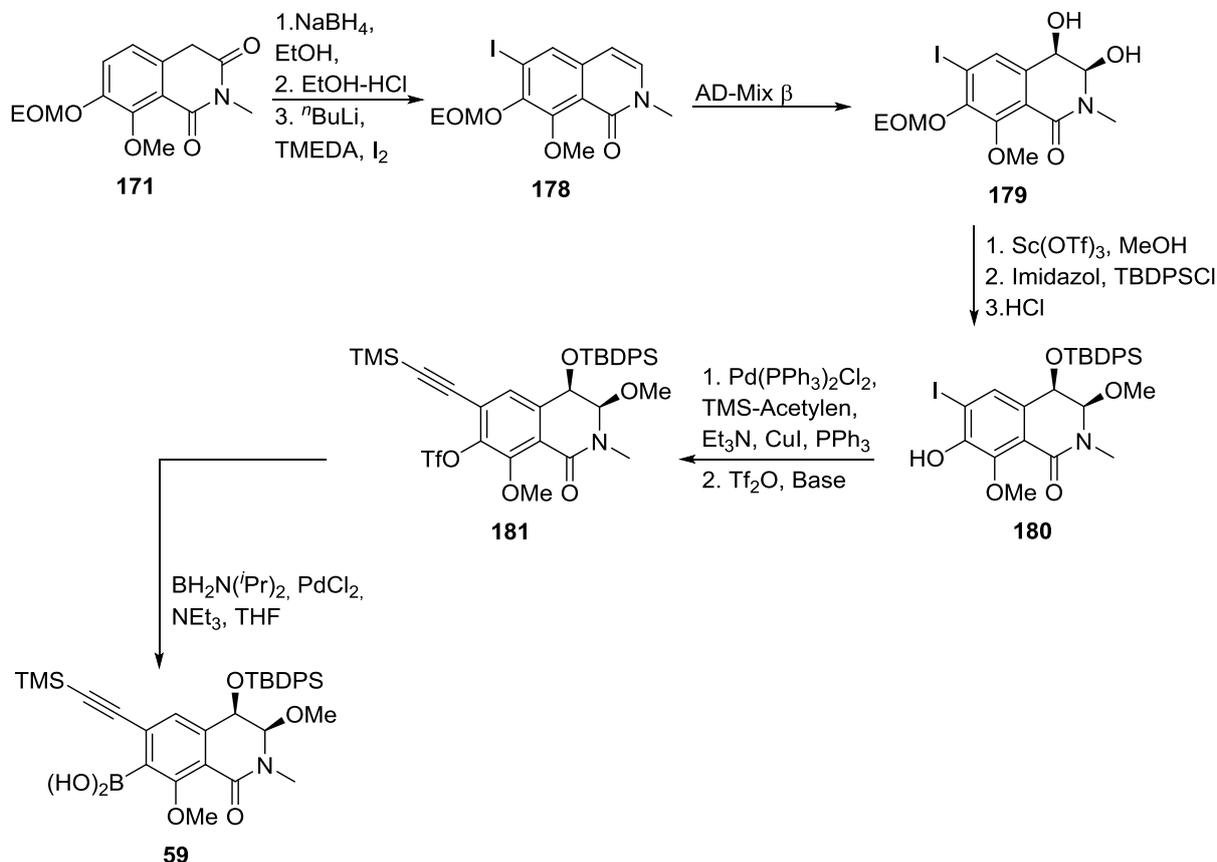


Schema 72: Geplante Synthese des Südfragments der 2. Generation startend mit Guaiacol **161**.^[117]

Nach der Addition von Dimethylmalonat muss der entstandene Diester **176** durch basische Verseifung in die Dicarbonsäure **177** umgewandelt werden, damit anschließend die

Kap. 4.3.1 Retrosynthese des Südfragments des 2. Ansatzes

Kondensation mit Methylamin zum gewünschten Isochinolidion **171** stattfinden kann. Danach soll Isochinolidion **170** zum Isochinolidinon nach der Vorschrift von Jangir *et al.*^[119] reduziert werden. Danach soll über eine *ortho*-Lithiierung und quenchen mit Iod das Iodisochinolidinon **178** erzeugt werden (s. **Schema 84**).



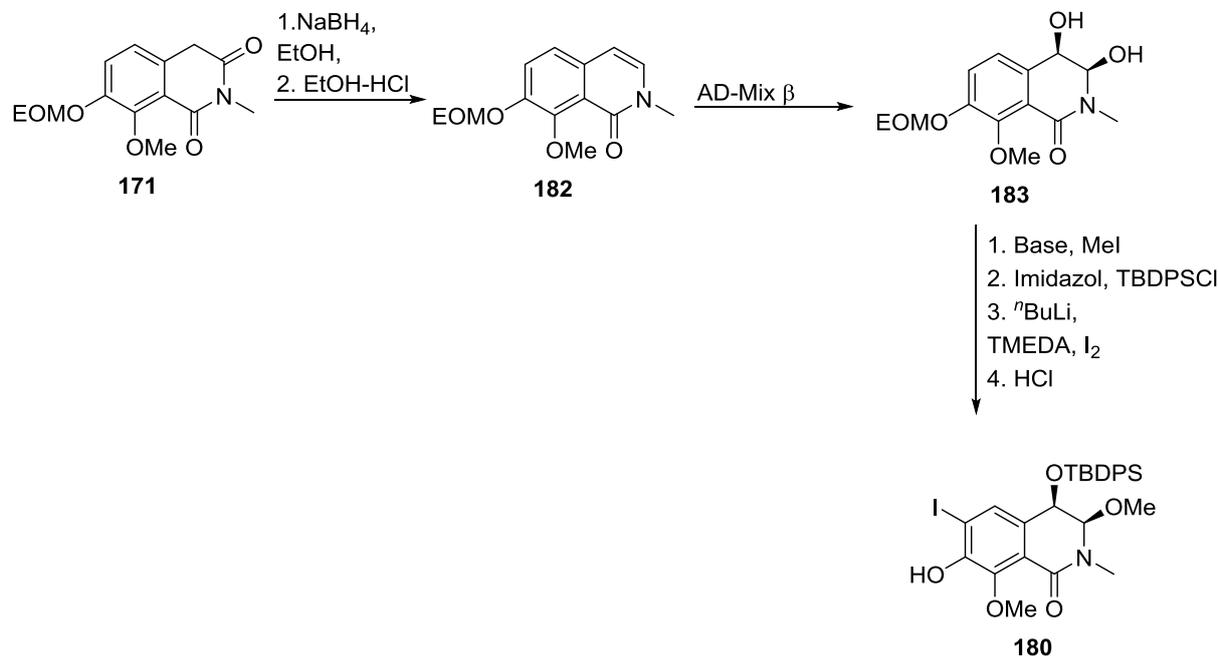
Schema 73: Geplanter Abschluss der Synthese des Südfragments des 2. Ansatzes.

Nach erfolgreicher Synthese des Isochinolidinons **178** könnte das Südfragment analog zur Synthese der 1. Generation fortgeführt werden, beginnend mit der Sharpless asymmetrischen Dihydroxylierung. Danach kann das Halbaminale, durch Anwendung von Scandium(III)triflat in Methanol, in das Methyl-*N,O*-acetal umgewandelt werden, welches durch TBDPSSchutz und EOM-Entschützung zu Substrat **180** reagieren soll.^[122] Ausgehend von Fragment **180** könnten alle in Kapitel 4.1.1 aufgezeigten Kupplungsvariationen durch Modifikation angestrebt werden. Gezeigt werden an dieser Stelle jedoch nur die Modifikationen, die notwendig sind, um zum ursprünglich geplanten Südfragment **59** zu gelangen.

Mittels einer Sonogashira-Kupplung soll TMS-Acetylen mit dem Fragment **180** verknüpft werden. Anschließend soll die Alkoholfunktion von **180** an C-8 durch Einführung der

Kap. 4.3.1 Retrosynthese des Südfragments des 2. Ansatzes

Triflatschutzgruppe in eine bessere Abgangsgruppe umgewandelt werden. Dies dient der Einführung des Borans nach einem Protokoll von Guerrand *et al.*^[123]

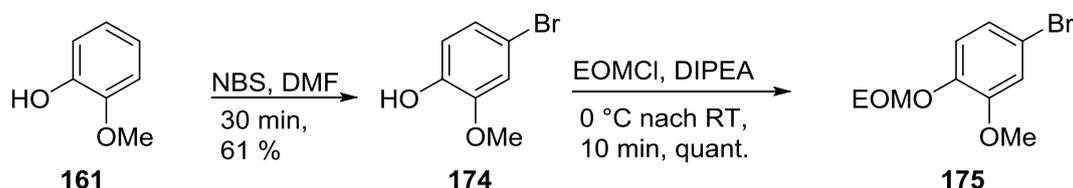


Schema 74: Alternative Syntheseabfolge zur Darstellung von Fragment **180**.

Sollte der desaktivierende Effekt des Iodids die Sharpless Dihydroxylierung nicht möglich sein, so ist eine alternative Syntheseabfolge geplant, um zu Fragment **180** zu gelangen. Nach der Reduktion des Isoquinolidions **171** in das Isochinolidinon **182** wird statt der *ortho*-Lithierung und Iodierung die Sharpless Dihydroxylierung vorgezogen. Daraufhin kann nach den Schutzreaktionen am entstandenen Diol **182** das Iodid eingeführt werden, bevor die EOM-Schutzgruppe abgespalten wird.

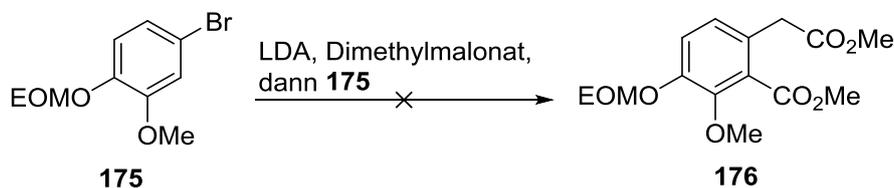
4.3.2 Syntheseresultate des Südfragments des 2. Ansatzes

Wie im vorherigen Kapitel gezeigt, wird zunächst den Syntheserouten von Brimble *et al.*^[117,118] bis zum Diester **176** gefolgt, um anschließend die Amidkondensation durchzuführen (s. **Schema 75**). Die Synthese wurde durch Zugabe von frisch umkristallisiertem *N*-Bromsuccinimid zu Guaiacol (**161**) begonnen. Mit anfänglichen Ausbeuten von 30% war dieses Ergebnis jedoch nicht zufriedenstellend, insbesondere da die Literatur Ausbeuten von 83% bis quantitativen Umsatz aufweisen kann.^[118] Zwar konnte die Ausbeute in späteren Versuchen auf 61 % gesteigert werden, erreichten aber dennoch nicht den Literaturwert. Es konnten keine Nebenprodukte isoliert werden, welche die geringere Ausbeute erklären könnten.



Schema 75: Erste Schritte der Synthese der 2. Generation beginnend bei Guaiacol (**161**).^[117,118]

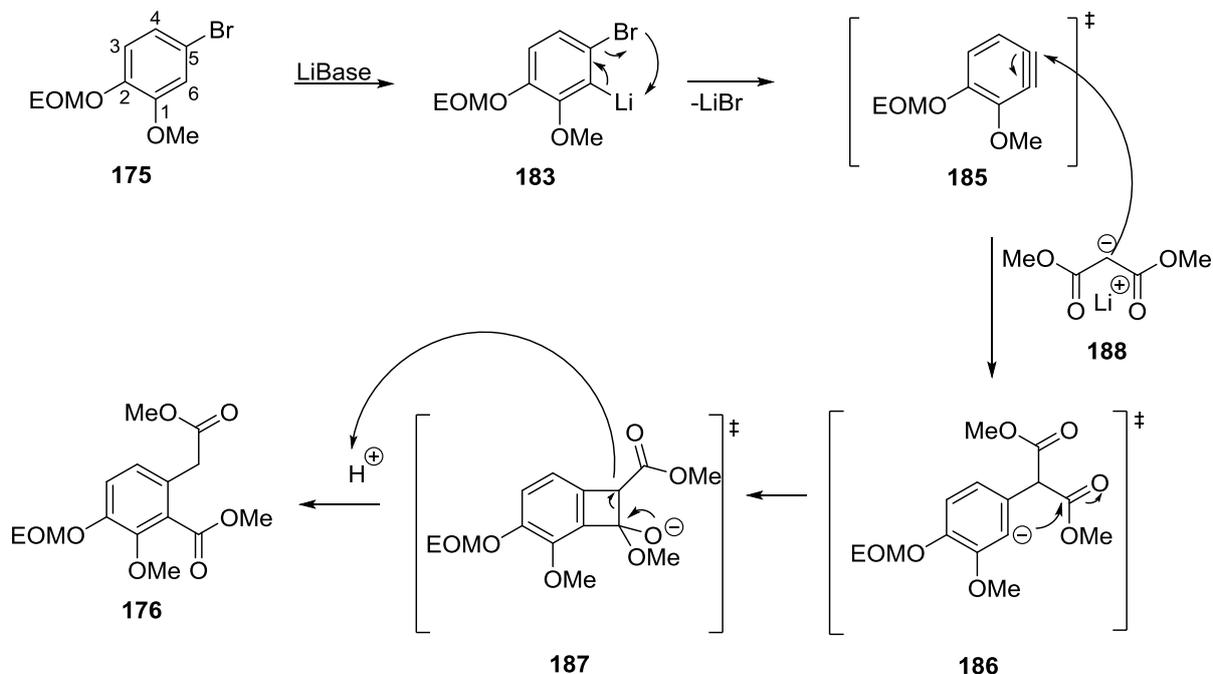
Da das Produkt der Bromierung 5-Bromguaiacol (**174**) auch kommerziell erhältlich ist, wurde das Substrat später aus dieser Quelle bezogen, welches trotz der höheren Einkaufskosten die günstigere Variante darstellte. Die nachfolgende Schützung mit Ethyloxymethylenchlorid (EOMCl) und Diisopropylethylamin als Base in DMF verlief quantitativ. Dies lieferte ausreichend Startmaterial für die Kupplung mit Dimethylmalonat, die zunächst keinen Umsatz zeigte.



Schema 76: Malonatkupplung mit dem EOM-geschützten Bromguaiacol **206**.^[118]

Zur Analyse dieses Problems wurde zunächst ein Blick auf den postulierten Mechanismus dieser Reaktion geworfen. Zunächst findet durch eine Lithiumbase eine Deprotonierung am Bromguaiacol **206** statt. Die geeignetste Stelle für die Deprotonierung stellt die C-3-Position dar, durch die Stellung neben der stärksten *ortho*-dirigierenden Gruppe, gefolgt von der

C-6-Position. Bei der Deprotonierung und Erzeugung des Lithiumorganyls an C-3-Position kann keine Eliminierung zum Arin stattfinden, welche die Folgereaktion in Gang setzt. Die Bildung des Lithiumorganyls an C-6-Position von **184** hingegen kann durch Eliminierung von Lithiumbromid die Arinzwischenstufe **185** erzeugen. Anschließend kann ein deprotoniertes Dimethylmalonat **188** nukleophil am Arin **185** angreifen (s. **Schema 77**).



Schema 77: Postulierter Mechanismus für die Malonatkupplung.^[124]

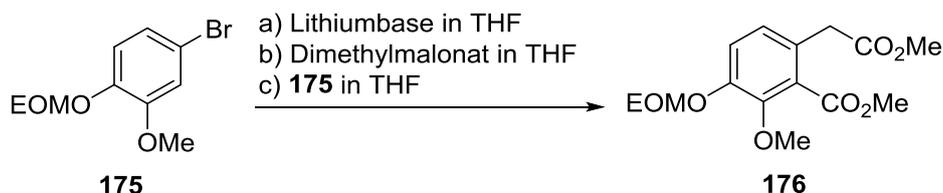
Dieser Angriff findet regioselektiv am C-5-Kohlenstoff statt. Ein Grund kann der geringere sterische Anspruch sein, als der Angriff am C-6-Kohlenstoff des Arins. Nach Ausbildung des Malonatübergangszustandes **186** wird einer der beiden Carbonylkohlenstoffe des Diesters durch das Arylanion angegriffen und bildet den Vierringübergangszustand **187** mit Tetraederzwischenstufe aus. Auch dieser Angriff verläuft mit einer sehr hohen Regioselektivität, da ausschließlich von der C-6-Position aus angegriffen wird und nicht von der C-4-Position, wo die negative Ladung in einer mesomeren Grenzformel von Substrat **186** ebenfalls sein kann. Diese Regioselektivität ist vermutlich ein Effekt des starken induktiven Effekts der Methoxy Gruppe^[125,126]. Die Tetraederzwischenstufe zerfällt und lässt daraufhin aufgrund der zu hohen Ringspannung den Vierring ebenfalls kollabieren, sodass nach Protonierung der gewünschte Diester **176** ausgebildet wird.^[124,127]

Die Betrachtung des Mechanismus zeigte keine Gründe für das Misslingen dieser Reaktion auf.^[117] Daher wurden die Reaktionsbedingungen verändert, um den Diester **176** zu erhalten. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in **Tab.9** zusammengefasst. Bei allen Versuchen zur

Kap. 4.3.2 Syntheseresultate des Südfragments des 2. Ansatzes

Malonatkupplung wurde zunächst mit Hilfe von *n*-Butyllithium, welches stets im Überschuss eingesetzt wurde, und einer weiteren Base eine stärkere Lithiumbase in trockenem THF erzeugt.

Tab.9: Verschiedene Reaktionsbedingungen bei der Malonatkupplung.



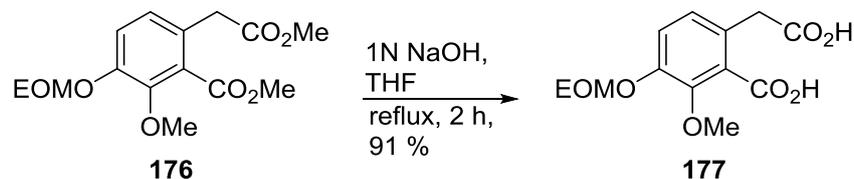
	Basen	Malonat [Äq.]	Temperatur [°C]	Zeit	Reihen- Folge	Umsatz	Ausbeute 176
1	<i>n</i> BuLi (3.0 Äq.), TMP (1.5 Äq.)	2.0	-78	45 min	a),b),c)	0%	-
2	<i>n</i> BuLi (2.4 Äq.), TMP (2.5 Äq.)	1.2	-78 nach 0	24 h	a),b),c)	70%	3%
3	<i>n</i> BuLi (6.5 Äq.), DIPA (4.3 Äq.)	2.2	-78	2.5 h	a),b),c)	0%	-
4	<i>n</i> BuLi (6.5 Äq.), DIPA (4.3 Äq.)	2.2	0	2.5 h	a),b),c)	0%	-
5	<i>n</i> BuLi (6.5 Äq.), DIPA (4.3 Äq.)	2.2	0	1.5 h	b),a),c)	100%	61%

Zunächst wurde 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TMP) als zusätzliche Base verwendet, welche durch Zugabe von *n*-Butyllithium in LiTMP umgesetzt wurde (Einträge 1 und 2). Im späteren Verlauf wurde statt TMP Diisopropylamin (DIPA) als Base eingesetzt, welche weiter zu Lithiumdiisopropylamin (LDA) frisch umgesetzt wurde. Die ersten Reaktionsversuche wurden mit kommerziell erhältlichem LDA durchgeführt, wobei diese Reaktionen allesamt ohne Umsatz abliefen, was an der Aktivität der gekauften Ware zweifeln ließ. Daher wurden fortan die entsprechenden Lithiumbasen frisch hergestellt. Nach Erzeugung von LiTMP bzw. LDA, wurde Dimethylmalonat, in trockenem THF verdünnt, langsam zu der Base getropft und jeweils 30 min bei der angegebenen Temperatur gerührt, um Lithiumdimethylmalonat **188** zu generieren. Anschließend wurde zu dieser Lösung das Bromguaiacol **175**, ebenfalls

gelöst in THF, zugetropft und anschließend für die entsprechende Zeit (s.h. **Tab. 9**) bei der angegebenen Temperatur gerührt. Im ersten Versuch (Eintrag 1) nach Zutropfen des Substrates **175** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 45 Minuten gerührt. Bei der DC-Kontrolle schien es zu einem vollständigem Umsatz gekommen zu sein, da der Eduktspot vollständig verschwunden war, weshalb die Reaktion an dieser Stelle abgebrochen wurde. Allerdings konnte nur das Startmaterial **175** vollständig reisoliert werden. Möglicherweise wurde nur eine deprotonierte Spezies auf der DC beobachtet, welche nach Aufarbeitung wieder protoniert Vorlag. Bei Wiederholung der Reaktion mit erhöhter Menge an TMP (2.5 statt 1.5 Äquivalente) wurde die Reaktion für zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Da kein Umsatz zu beobachten war, wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 22 h gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion aufgearbeitet und lediglich 30% des Eduktes **175** konnte zurückgewonnen werden (Eintrag 2). Dabei konnte das gewünschte Produkt **176** mit minimalen Ausbeuten (3%) isoliert werden. Vermutlich ist der sterische Anspruch von LiTMP zu hoch, sodass die C-6-Position zwischen der Methoxygruppe und dem Bromid nicht deprotoniert werden kann. Zwar ist LiTMP die stärkere Base im Vergleich zu LDA, und durch den höheren sterischen Anspruch selektiver, dies ist hier aber möglicherweise ein Nachteil.^[128,129] Daher wurde in weiteren Versuchen neben der finalen Erhöhung der Äquivalenten auf 6.5 von *n*-Butyllithium und der Erhöhung der Menge an Malonat (von 1.2 auf 2.2 Äquivalente) auch ein Basenwechsel zu LDA unternommen. Zunächst wurde die Reaktion wieder bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 2.5 Stunden gerührt. Nach Aufarbeitung wurde erneut das Edukt **175** vollständig reisoliert (Eintrag 3). Unter gleichbleibenden Bedingungen wurde die Reaktion bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wiederholt, führte jedoch zum selben Ergebnis (Eintrag 4). In der Literatur wurde stets das Malonat zu LiTMP bzw. LDA zugetropft^[117,118,125,130]. Bei der Wiederholung der Bedingungen unter Eintrag 4 wurde die Reihenfolge der Zugabe verändert, sodass eine Lösung aus Malonat vorgelegt und zu dieser Lösung tropfenweise das frisch hergestellte LDA zugegeben wurde. Nach Zugabe des Substrates **175** wurde erstmals ein Farbumschlag beobachtet. Die durch LDA gelbliche Lösung wurde über orange in eine dunkelrote Lösung verfärbt, welche nach Aufarbeitung das gewünschte Produkt **176** mit 61% Ausbeute lieferte. Durch Analyse des vollständigen Datensatzes konnte auch bestätigt werden, dass lediglich das gewünschte Regioisomer entstanden war.

Die an die erfolgreiche Malonatkupplung anschließende basische Verseifung des Diesters **176** zur Vorbereitung für die Amidkondensation konnte nach dem bereits bewährten Standardprotokoll erfolgreich mit 91% Ausbeute durchgeführt werden. Nachdem dieser Vorläufer nun zuverlässig zu synthetisieren war, bestand der nächste Schritt darin das

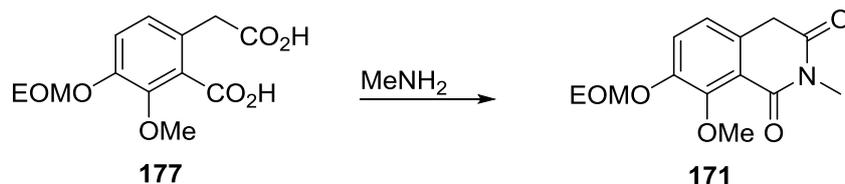
Isochinolidion **177** durch Kondensation zwischen den beiden Carbonsäuren und Methylamin aufzubauen.



Schema 78: Basische Verseifung des Diesters **176**.

Allerdings war es wiederum nicht möglich, den Ringschluss erfolgreich durchzuführen. Es wurden einige Reaktionsbedingungen getestet, jedoch konnte das Isochinolidion **175** unter keiner dieser Bedingungen isoliert werden. Die Untersuchungen zum Ringschluss wurden mit Durchführung des Protokolls von Jangir *et al.*^[119] begonnen (s.h. **Tab. 10** Eintrag 1).

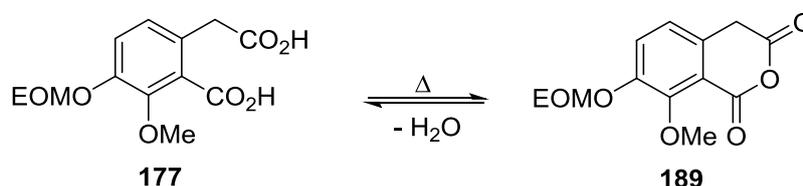
Tab. 10: Versuche zur Amidkondensation zum Isochinolidion **171**.



	Reagenzien	Lösungs- Mittel	Temperatur [°C]	Zeit	Ausbeute
1	MeNH ₂ (40% aq) 1.3 Äq.	1,2-Dichlorbenzol	140	9 h	-
2	MeNH ₂ (2 M in THF) 1.3 Äq.	1,2-Dichlorbenzol	140	11 h	-
3	MeNH ₂ (2 M in THF) 1.3 Äq. <i>p</i> -TsOH 2 ml%	1,2-Dichlorbenzol	140	9 h	
4	MeNH ₂ (2 M in THF) 1.3 Äq.	THF	Reflux	22 h	-
5	MeNH ₂ (2 M in THF) 1.3 Äq.	PPA	80	3 h	-
6	MeNH ₂ (2 M in THF) 1.1 Äq. SOCl ₂ 1.1 Äq., CDI 1.4 Äq.	THF	Reflux	30 min + 10 h	-
7	MeNH ₂ (2 M in THF) 1.1 Äq. EDC*HCl 4.2 Äq.	DCM	RT	4 h	191 (wenige mg)

Kap. 4.3.2 Syntheseresultate des Südfragments des 2. Ansatzes

Hierzu wurde die Dicarbonsäure **177** vorgelegt und mit 40%iger wässriger Methylamin-Lösung versetzt. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde, die Versuchsvorschrift der Literatur befolgend, Wasser im Vakuum entfernt und anschließend mit 1,2-Dichlorbenzol, einem hochsiedendem Lösungsmittel versetzt und für neun Stunden bei 140 °C im Ölbad gerührt. Nach dieser Vorschrift konnte nach mehrmaligem Wiederholen kein Produkt isoliert werden, sondern es wurde lediglich die Zersetzung des Ausgangsmaterials **177** beobachtet. Ein Grund für das Misslingen könnte die zu kurze Zeit beim Rühren in der wässrigen Methylamin-Lösung sein. Da sich möglicherweise das beschriebene Salz nicht gebildet hat, wurde beim Entfernen des Wassers auch Methylamin als Gas ausgetrieben, sodass bei Zugabe des 1,2-Dichlorbenzols bereits kein Methylamin im Reaktionsgemisch zum Kondensieren vorhanden war. Außerdem wurde die Reaktion im siedenden Lösungsmittel beschrieben, was jedoch aus praktischen Gründen nicht möglich war, da der Siedepunkt des Lösungsmittels bei 179 °C liegt, wo bereits das Ölbad beginnt zu verdampfen. Es wurde daher bei einer niedrigeren Temperatur kondensiert. Um zu umgehen, dass Methylamin beim Entfernen von Wasser ausgetrieben wird, wurde die Reaktion mit 2 M Methylaminlösung in THF erneut durchgeführt (Eintrag 2), wobei auf das Entfernen des Lösungsmittels vor der Zugabe des Hochsieders verzichtet wurde. Hier konnte nach Aufarbeitung nur das Edukt zurückgewonnen werden. Durch die schnellere intramolekulare thermische Kondensation könnte die Ausbildung des Dicarbonsäureanhydrids **189** ein Grund sein, weshalb das Amid nicht einkondensiert wurde. Es wurde zwar nach Abkühlen der Reaktion nicht wässrig aufgearbeitet, aber das noch vorhandene Wasser in der Reaktionsmischung könnte ausreichen um in diesem reversiblen Prozess die Dicarbonsäure zurückzubilden.

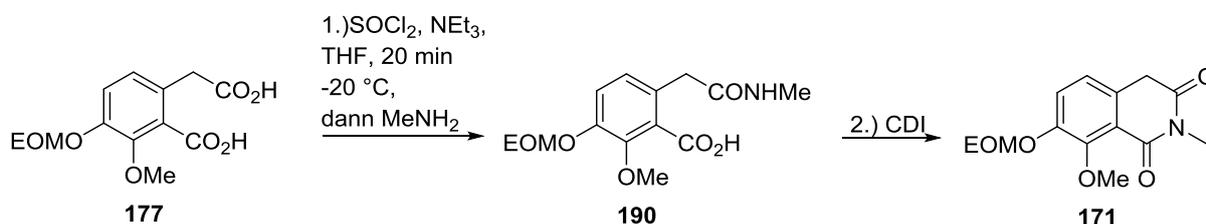


Schema 79: Dicarbonsäureanhydrid **189**, welches durch intramolekulare thermische Kondensation entsteht.

Die Verwendung von Molekularsieb, zum Binden des frei werdenden Wassers, neben der 2 M-Lösung von Methylamin in THF, führte allerdings auch nicht zum gewünschten Ergebnis. Wie von Kimura *et al.* beschrieben, wurde zusätzlich *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) katalytisch zugesetzt (Eintrag 3), jedoch misslang auch dieser Versuch.^[131] Beim nächsten Versuch wurde die Reaktion in einem niedriger siedendem Lösungsmittel (THF)

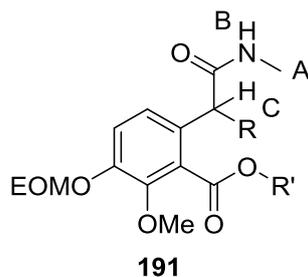
durchgeführt, um die Verschiebung des in **Schema 79** gezeigten Gleichgewichts nicht auf die Seite des Anhydrids zu verschieben (Eintrag 4). Dies sollte bewirken, dass ein größerer Anteil des Startmaterials **177** als Carbonsäure vorliegt, um die Kondensation mit Methylamin zu ermöglichen. Doch die Temperaturen waren möglicherweise für die Kondensation mit dem Amin nicht hoch genug, sodass nur Edukt **177** reisoliert wurde. Nach einer Patentvorschrift wurde als nächstes der Ringschluss durch Reaktion in Polyphosphorsäure (PPA) bei 80 °C getestet (Eintrag 5).^[132] Bei Erhitzen des Reaktionsgemisches verfärbte sich diese schwarz und das Startmaterial **177** zersetzte sich.

Da der Ansatz Isoquinolidion **171** über eine Kondensation mit Methylamin umzusetzen nicht erfolgreich war, wurde eine andere Herangehensweise für dieses Problem in Betracht gezogen. Dazu sollten die Carbonsäuren vor der Kupplung mit Methylamin aktiviert werden. Nach einer Patentvorschrift wurden in einem zweistufigen Eintopfprozess die Dicarbonsäuren jeweils einzeln mittels verschiedener Reagenzien aktiviert und nacheinander mit dem Amin gekuppelt.^[133] Dieser Prozess sollte nun auf das vorliegende System angewendet werden (s. **Schema 80**).



Schema 80: Mehrstufige Eintopfreaktion zur Generierung des Isoquinolidions **171**.^[133]

Bei der Durchführung dieses Protokolls (Eintrag 6) wurde jedoch ein unidentifizierbares Stoffgemisch erhalten. Zwar war bei der DC-Kontrolle ein Umsatz erkennbar. Allerdings wurde eine Vielzahl von Reaktionsprodukten auf der DC beobachtet, wodurch das gewünschte Produkt **190** nicht isoliert werden konnte. Dennoch war dieses Ergebnis vielversprechend, sodass weitere Testreaktionen unternommen wurden, um das Produkt **171** über eine Carbonsäureaktivierung zu erhalten. Daher wurden die beiden Säurefunktionen mit EDC-Hydrochlorid aktiviert und mit Methylamin versetzt.^[94] Bei dieser Reaktion konnte eine Substanz gewonnen werden, die dem ersten Anschein nach dem gewünschten Produkt **171** entspricht. Dies konnte allerdings durch Massenspektren nicht bestätigt werden.



Schema 81: Vermutete Struktur des erhaltenen Produktes **191**.

Auch in der NMR Analyse lässt sich nicht eindeutig feststellen, welche Struktur das erhaltene Produkt hat, jedoch lassen sich anhand der Spektren Molekülfragmente identifizieren, sodass bis auf zwei Stellen die Struktur der Verbindung **191** vorhergesagt werden kann (s. **Schema 81**). So kann anhand des vollständigen NMR-Datensatzes das Gerüst des Aromaten, dessen Substitutionsmuster, sowie die Position der EOM-Gruppe und Methylgruppe eindeutig identifiziert werden. Auch die Position der direkt gebundenen Carbonsäure kann bis auf den R'-Rest identifiziert werden. Weiterhin kann bestätigt werden, dass ein Carbonsäureamid entstanden sein muss, da im HMBC eine Kupplung zwischen der Methylgruppe A am Amid mit dem Carbonylkohlenstoff zu sehen ist. Diese Methylgruppe A zeigt im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum eine Dublett-Aufspaltung, welche durch eine Kopplung mit Signal B entsteht (s. **Abb. 13**).

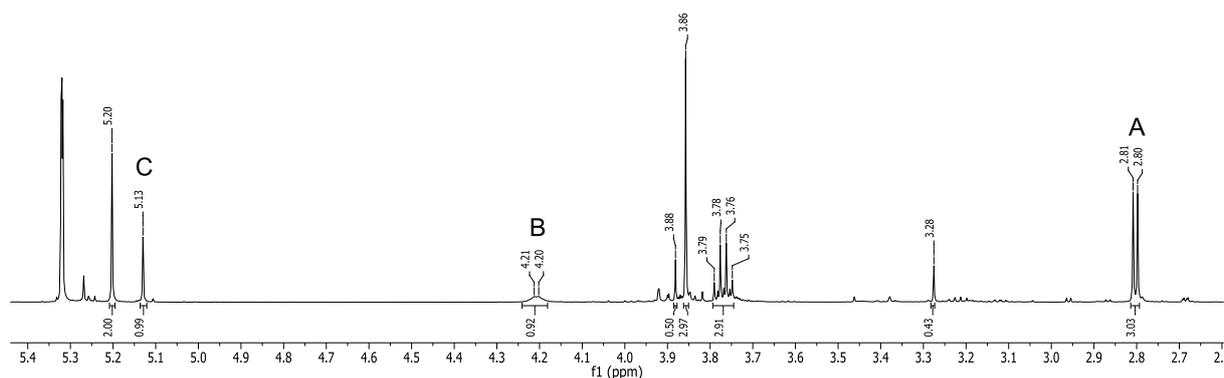
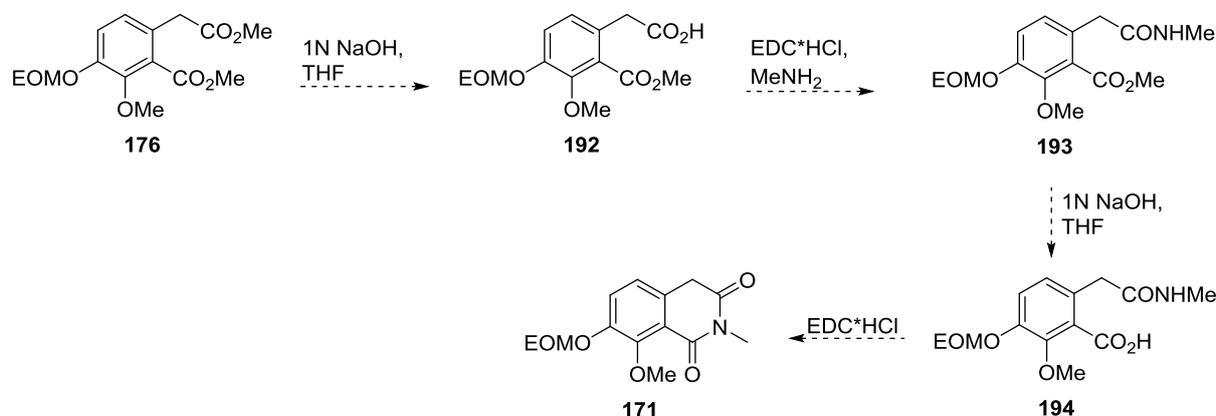


Abb. 13: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums zu Produkt **171** ähnlichen Verbindung **191**.

Das Signal B bei 4.2 ppm ist ein stark verbreitertes Signal, welches noch eine Dublett-Aufspaltung erkennen lässt. Sowohl die Verschiebung als auch die Verbreiterung des Signal lassen darauf schließen, dass es sich um ein austauschbares Amidproton handelt, wodurch angezweifelt werden kann, dass das gewünschte Isoquinolidion **171** entstanden ist. Es wäre zwar möglich, dass Produkt **171** entstanden ist, wenn angenommen wird, dass die Signale B

und C enantiotop sind und aufgrund der bevorzugten Molekülkonformation die Methylgruppe A nur mit Proton B eine 3J -Kopplung eingeht. Diese Theorie kann allerdings widerlegt werden, da bei enantiotropen Protonen zumindest das Signal C eine Aufspaltung zum Dublett zeigen müsste, welche bei Signal B aufgrund der Verbreiterung des Signals nicht zu erkennen wäre. Darüber hinaus dürfte bei einer 3J -Kopplung zwischen den Signalen A und B, falls eine Aufspaltung überhaupt erkennbar wäre, eine deutlich kleinere Kopplungskonstante als 5.3 Hz wie im vorliegenden Fall zu erwarten sein. Daher kann das Entstehen des Produktes **171** ausgeschlossen werden und eine offene Molekülstruktur, wie in **Schema 81** gezeigt, kann für das Molekül **191** angenommen werden. Allerdings ist das Integral des Signals C ungewöhnlich, welches, sollte es sich um die Methylengruppe handeln, bei Integration über zwei Protonen verfügen sollte. Die Integration zeigt, dass nur ein Proton unter Signal C liegt und auch die Verschiebung des Signals bei 5.13 ppm lässt darauf schließen, dass eine weitere elektronenziehende Gruppe an diesem Kohlenstoffatom sein muss. Möglicherweise ist das Sauerstoffatom der Carbonsäure direkt an dem Kohlenstoff gebunden, an welchem auch Proton C gebunden ist. Dabei müsste eine Kopplung im HMBC zwischen dem Proton C und dem Carbonylkohlenstoff dieses Esters zu erkennen sein, was jedoch nicht beobachtet wird. Letzten Endes lässt sich keine Aussage über die Struktur der Reste R und R' treffen, sodass eine vollständige Identifikation des entstandenen Reaktionsproduktes **191** offen bleibt.

Da auch in weiteren Versuchen der Kopplung sowohl mit EDC-Hydrochlorid, als auch mit alternativen Carbonsäureaktivierungsreagenzien stets das Produkt **191** entstand, musste die Syntheseroute an dieser Stelle abgebrochen werden. Zwar wäre eine Alternative Route denkbar, bei versucht werden würde bei Diester **176** nur eine von beiden Esterfunktionen zu verseifen (s. **Schema 82**).



Schema 82: Alternative Vorgehensweise zur Amidkopplung zu Isoquinolidin **171**.

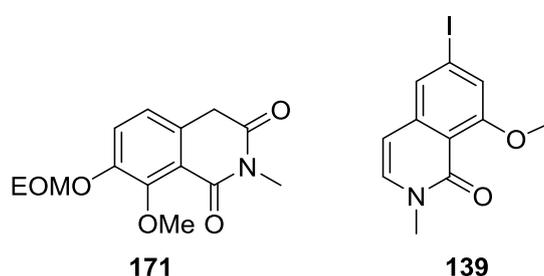
Kap. 4.3.2 Syntheseresultate des Südfragments des 2. Ansatzes

Anschließend würde die Amidierung zu **192** mit Hilfe von EDC-Hydrochlorid und Methylamin durchgeführt werden. Danach könnte die zweite Esterfunktion basisch verseift werden, damit bei dem abschließenden Ringschluss Isochinolidion **171** entsteht.

Diese Route wurde aber nicht weiter verfolgt, da es zu diesem Zeitpunkt bereits möglich war ein zu Verbindung **171** ähnliches Isochinolidinon bei der Synthese des 3. Ansatzes zu generieren.

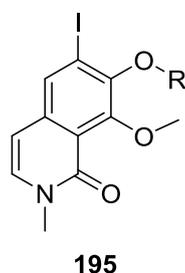
4.4 Synthese des Südfragments des 3. Ansatzes: Späte Iodierung

Da bei der Synthese des Isoquinolidion **171** während der Synthese des 2. Ansatzes, sowie der Synthese des Isochinolidinons **139** bei der Synthese des 1. Ansatzes in beiden Fällen beim Ringschluss Probleme auftraten und bis zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgreich waren, wurden, während der Versuche Isoquinolidinon **171** zu generieren weitere Überlegungen angestellt, um das Südfragment zu synthetisieren.



Schema 83: Isochinolidion **171** und Isochinolidinon **139** aus den Syntheserouten der vorangegangenen Ansätze.

Aus diesen Überlegungen entstand die Synthese des 3. Ansatzes, bei der aus den Problemen der vorangegangenen Synthese gelernt werden sollte, aber gleichzeitig die Vorteile und Erkenntnisse, die diese Routen mit sich brachten, in sich vereinigen sollte. Da bis zu diesem Zeitpunkt der Ringschluss zu Isochinolidinon **139** nicht möglich war, wurde bereits bei der Synthese des 2. Ansatzes vermutet, dies sei durch den desaktivierenden Substituenteneffekt des Iodids hervorgerufen worden. Daher sollte auch bei der neuen Syntheseroute das Iodid möglichst spät eingeführt werden. Dabei musste eine dirigierende Gruppe im Molekül vorhanden sein, welche eine solche Reaktion ermöglicht.



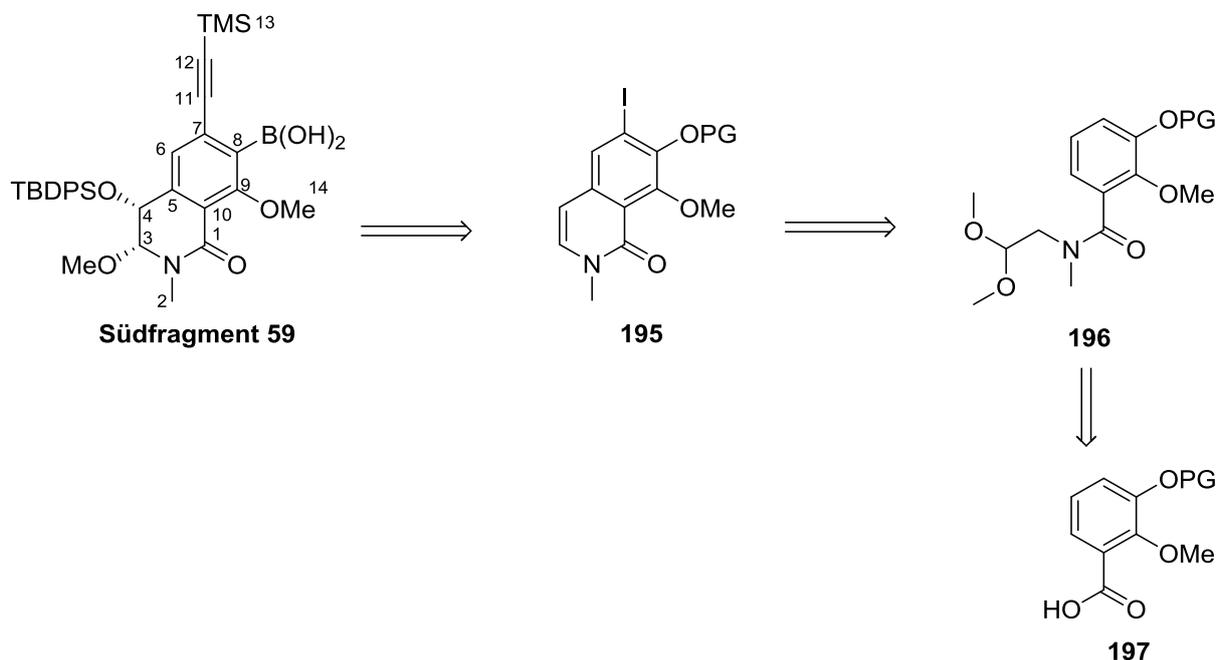
Schema 84: angestrebtes Zwischenprodukt **195** bei der Synthese der 3. Generation.

Weiterhin wurde überlegt, dass der Substituenteneffekt des Iodids nicht nur entfernt werden sollte, sondern das aromatische Ringsystem für einen Ringschluss, wie er in der Synthese des

1. Ansatzes angestrebt wurde, eher noch durch eine erhöhte Elektronendichte im Ring zu aktivieren. All diese Überlegungen führten zu dem Schluss, dass bei der Synthese des Südfragments, bei Verfolgung der Ringschlussstrategie zum Isochinolidinon, wie bei der Synthese des 1. Ansatzes eine Verbindung **195** entstehen sollte, welche in der Wahl der Schutzgruppe flexibel sein sollte, sodass mit ihrer Hilfe das Iodid nach erfolgtem Ringschluss eingeführt werden kann.

4.4.1 Retrosynthese des Südfragments des 3. Ansatzes

Die Retrosynthese der 3. Generation wurde nicht wie üblich von dem Südfragment aus entwickelt, sondern um das bereits diskutierte Fragment **195**. Da dieses Molekül aus Überlegungen stammt, die die Synthesen der 1. und 2. Generation zusammenfasst, war dies auch nicht notwendig, da von diesem Fragment aus bereits Routen entwickelt wurden, mit denen es möglich ist das Südfragment **58** ausgehend von **195** zu synthetisieren.

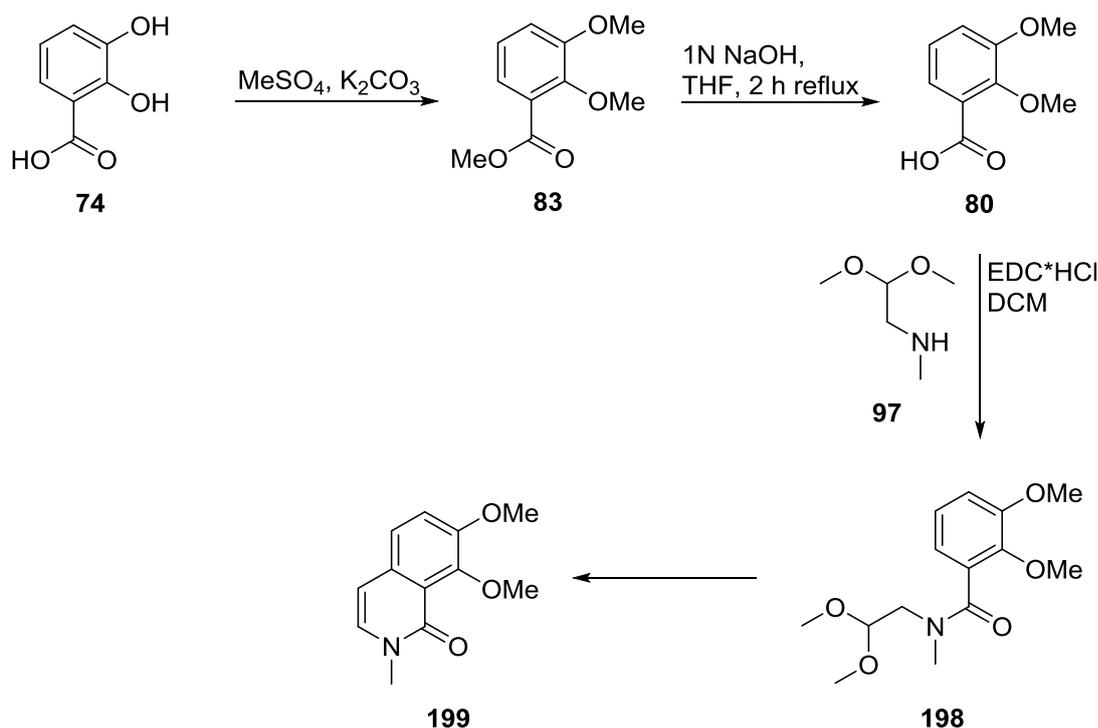


Schema 85: Retrosynthese des Südfragments des 3. Ansatzes.

Das Fragment **195** sollte, wie bereits erläutert, aus einem Amidoacetal entstehen, welches für den Ringschluss stärker aktiviert ist, als das Fragment **122** aus der Synthese des 1. Ansatzes. Es bot sich an dieser Stelle an, für den Rest R eine Methoxygruppe zu setzen, da diese den

Kap. 4.4.1 Retrosynthese des Südfragments des 3. Ansatzes

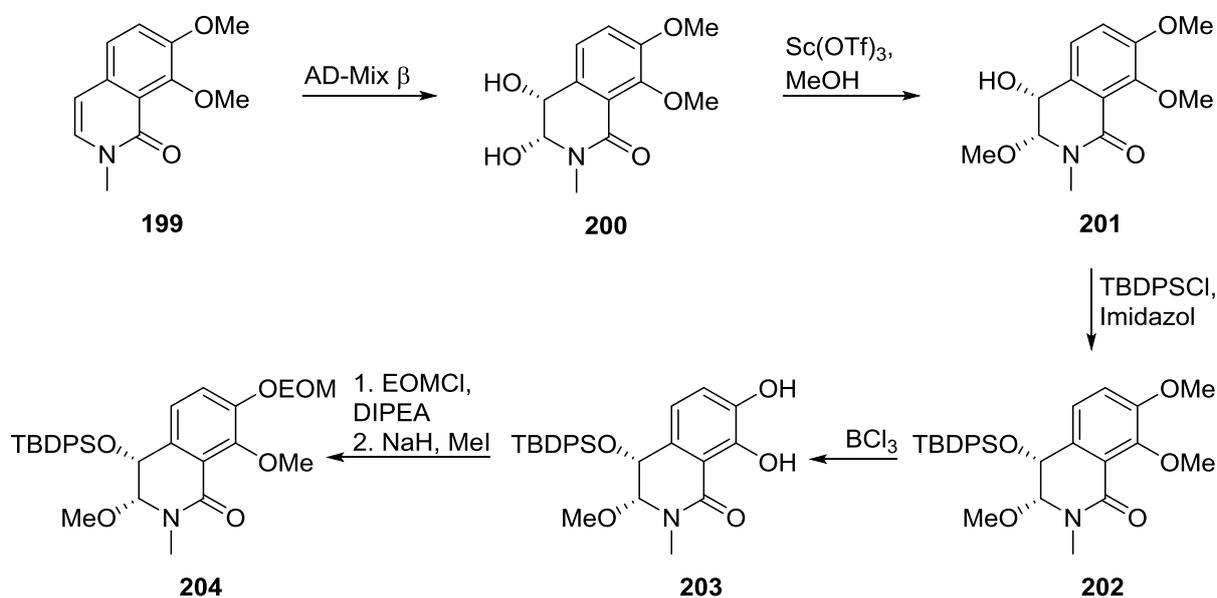
gewünschten Effekt auf das aromatische System ausübt. Allerdings würde es nach erfolgreichem Ringschluss schwer werden, diese beiden Methoxygruppen so zu differenzieren, dass ausschließlich die Methoxygruppe an C-8-Position entschützt würde. Diese Vermutung lag nahe, da die Methoxyfunktion an der C-9-Position so gewählt wurde, um diese in Gegenwart anderer aromatischen Methoxygruppen selektiv entschützen zu können. Allerdings schien eine andere Schutzgruppe, besonders eine *ortho*-dirigierende Gruppe, welche für die Einführung des Iodids benötigt würde, nicht sinnvoll, da davon ausgegangen werden musste, dass für den Ringschluss sehr harsche Bedingungen angewendet werden müssen. Daher wurde überlegt, die Schutzgruppenstrategie nach erfolgtem Ringschluss zu wechseln. Das Amid sollte wieder durch Carbonsäureaktivierung eingeführt werden. Bei Betrachtung der daraus resultierenden Carbonsäure **197** fiel auf, dass im Rahmen von ersten Versuchen der Synthese des Nordfragments bereits von mir die Dimethoxybenzoesäure **80** synthetisiert wurde.



Schema **86**: Syntheseplan zur Herstellung von Isoquinolidinon **199**.

Da die Synthese zu Dimethoxybenzoesäure **80** bereits erfolgt war, konnten dieselben Reaktionsbedingungen beginnend bei 2,3-Hydroxybenzoesäure (**73**) angewendet werden.^[85] Anschließend soll dann wiederum das Amid eingeführt werden, um den Ringschluss zu Isochinolidinon **199** durchzuführen.^[94]

Ausgehend von Isoquinolidinon **199**, soll die benzyliche Doppelbindung enantioselektiv mit AD-Mix β dihydroxyliert werden. Zwar wurde ursprünglich überlegt, an dieser Stelle das Iodid einzuführen, wobei zunächst die Schutzgruppe an C-8-Position in eine EOM-Gruppe umgewandelt werden müsste. Die Iodierung wird in der Syntheseplanung hinter die SAD geschoben, um für die SAD eine möglichst elektronenreiche Doppelbindung zu haben. Danach soll eine Reihe von Schutzgruppenoperationen stattfinden, beginnend bei der Schützung des Halbaminals **200** zum Methyl-*N,O*-Acetal **201**. Daraufhin soll die zweite neu generierte Hydroxyfunktion mit einer TBDPS-Gruppe geschützt werden (s. **Schema 87**).

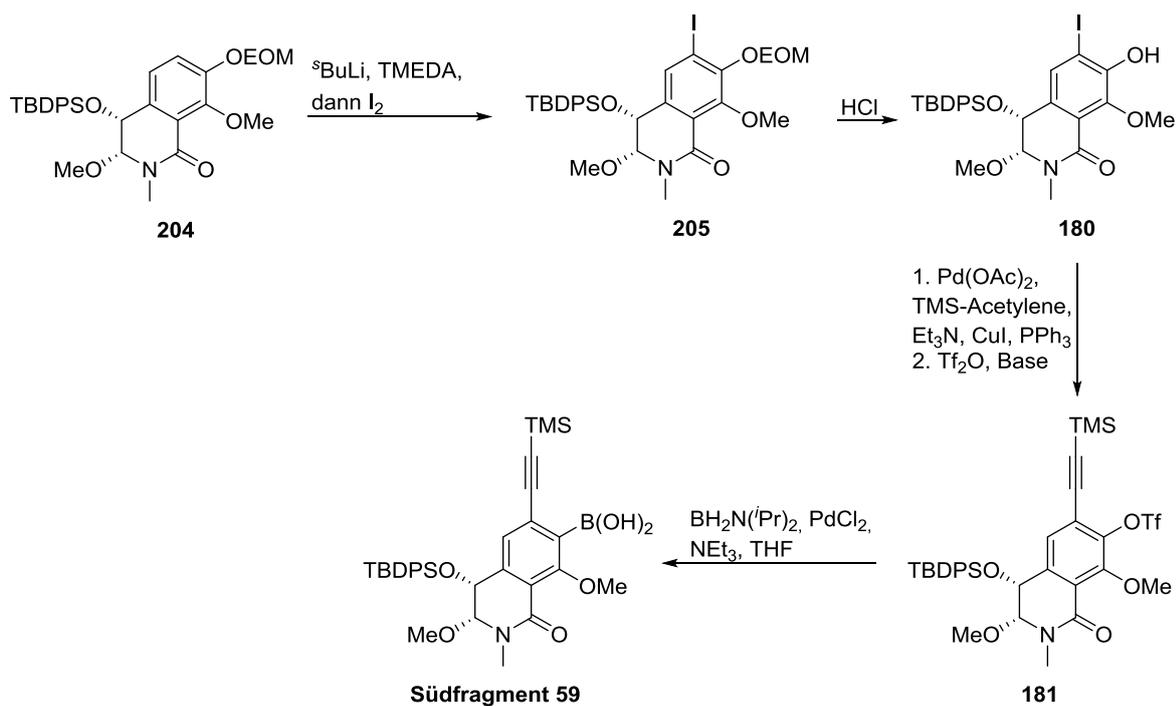


Schema 87: SAD an Isochinolidinon **199** mit nachfolgend geplanten Schutzgruppenoperationen.

Wie bereits erläutert, sollte es nicht möglich sein, die arylische Methoxygruppe an C-8-Position selektiv in Gegenwart der Methoxygruppe an C-9-Position zu entschützen. Daher sollen zunächst beide Methoxygruppen durch Zugabe einer Lewissäure entschützt werden. Da die Methoxygruppe an C-9 Position vermutlich zuerst gespalten wird, bedeutet das im Umkehrschluss, dass die freie Hydroxygruppe an dieser Position vermutlich langsamer wieder geschützt wird. Deshalb wird eine selektive Schützung der Hydroxyfunktion an C-8 Position angestrebt, um abschließend die Hydroxyfunktion an C-9-Position wieder mit einer Methoxygruppe zu schützen.

Die abschließenden Schritte der Synthese des Südfragments entsprechen wieder der Syntheseplanung der 2. Generation, angefangen mit der Iodierung durch *ortho*-Lithiierung an dem EOM-geschützten Substrat **204** (s. **Schema 88**).

Kap. 4.4.1 Retrosynthese des Südfragments des 3. Ansatzes

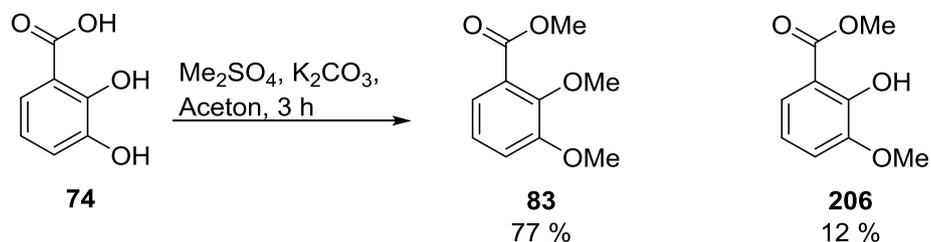


Schema 88: Geplante Abschließende Syntheseschritte zum Südfragment **59**.

Am iodierten Substrat **205** soll die EOM-Gruppe wieder entfernt werden, da diese nur für die *ortho*-Lithiierung benötigt wird. Ausgehend von Substrat **180** können alle Kupplungsstrategien, welche in Kapitel 4.1.1 erläutert wurden, angestrebt werden. Es wird zunächst die Planung für die Kupplung der Fragmente über eine Suzuki-Kupplung ausgearbeitet. Daher folgt nach der EOM-Entschützung die Sonogashira-Kupplung zur Einführung des TMS-Acetyls mit anschließender Triflat-Schützung an C-8-Position zu Verbindung **181**. Dadurch soll eine bessere Abgangsgruppe generiert werden, damit das Boran eingeführt werden kann und somit die Synthese des Südfragments **58** abgeschlossen wird.

4.4.2 Synthesergebnisse des Südfragments des 3. Ansatzes

Die Synthese des 3. Ansatzes begann ausgehend von 2,3-Dihydroxybenzoesäure (**74**) mit der Methylierung zu 2,3-Dimethoxybenzoesäuremethylester (**83**).



Schema 89: Methylierung von 2,3-Dihydroxybenzoesäure (**74**) mit 2-Hydroxy-3-Methoxybenzoesäuremethylester (**182**) als Nebenprodukt.^[85]

Die Methylierung von 2,3-Dihydroxybenzoesäure (**74**) erfolgte nach dem Protokoll von Abbiati *et al.*,^[85] durch Refluxieren in Aceton mit Kaliumcarbonat als Base und dem Methylierungsreagenz Dimethylsulfat. Bei den ersten Versuchen konnte stets das unvollständig methylierte Nebenprodukt **206** gewonnen werden (s. **Schema 89**). Dies lässt sich aus den NMR-Daten der beiden erhaltenen Fraktionen schließen (s. **Abb. 14**).

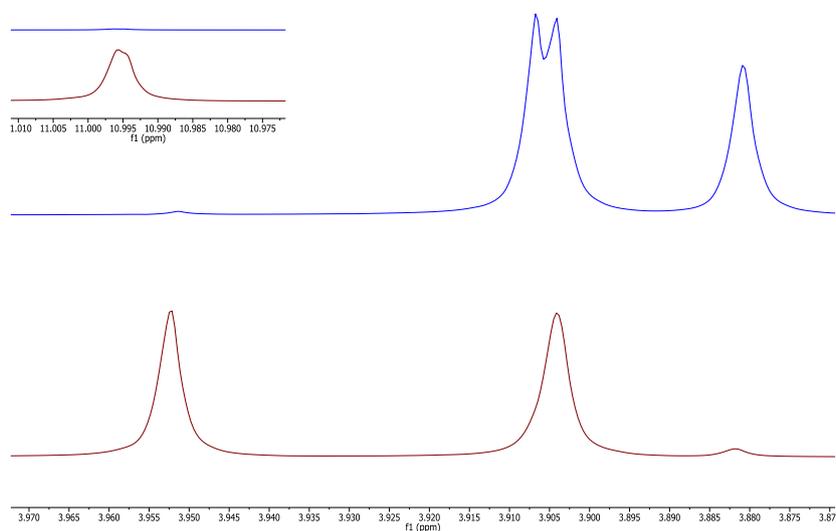
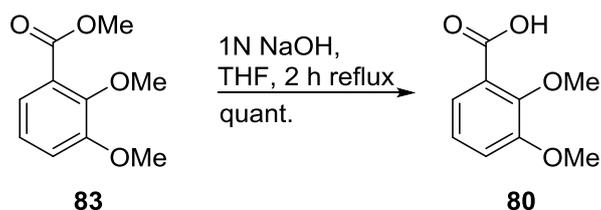


Abb. 14: Ausschnitte der NMR-Spektren des komplett methylierten Verbindung **83** (blau) und der unvollständig methylierten Verbindung **206** (rot).

Der Ausschnitt der NMR-Spektren zeigt den Bereich, welcher Methyl-Signale beider Verbindungen aufweist. Auffällig ist, neben der Verschiebung der Signale, aufgrund der unterschiedlichen Polaritäten der beiden Verbindungen, das Fehlen des dritten Methylsignals

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

in Verbindung **206** (rot). Zwar sind die beiden Methylgruppen bei 3.91 ppm der Verbindung **83** nicht klar voneinander getrennt, dennoch handelt es sich um zwei Methylgruppen die zu einem Integral von sechs zusammenfallen. Das Nebenprodukt **206** konnte, aufgrund der chemischen Verschiebung der Hydroxyfunktion, eindeutig als das an C-3-Position methylierte Produkt identifiziert werden. Dieses Signal sollte bei der Messung in deuteriertem Chloroform, wegen des Protonenaustauschs ein verbreitertes Signal ergeben oder nicht sichtbar sein. Zudem ist die Verschiebung des Signals ins Tieffeld für eine phenolische Hydroxyfunktion sehr hoch, was sich nur durch eine Wasserstoffbrückenbindung zu dem Carbonylsauerstoff erklären lässt. Diese Tieffeldverschiebung kann auch in späteren 2-Hydroxycarbonsäure-Verbindungen immer wieder beobachtet werden. Der Grund für das Auftreten der unvollständig methylierten Verbindung **206** liegt in der zu kurzen Reaktionszeit von drei Stunden. In späteren Versuchen bei der die Reaktion 18 Stunden refluxierte, wurde das Nebenprodukt nicht beobachtet und es konnten quantitative Ausbeuten erzielt werden.



Schema 90: Basische Verseifung des Carbonsäureesters **83**.

Durch Refluxieren in THF und 1N NaOH konnte das gewünschte Produkt **80** quantitativ nach Extraktion im Säuren mit Ethylacetat ohne weitere Aufarbeitung sauber isoliert werden. Diese Reaktion anschließend im Multigramm Maßstab durchgeführt, um genug Ausgangsmaterial für die folgenden Syntheseschritte zu erhalten.

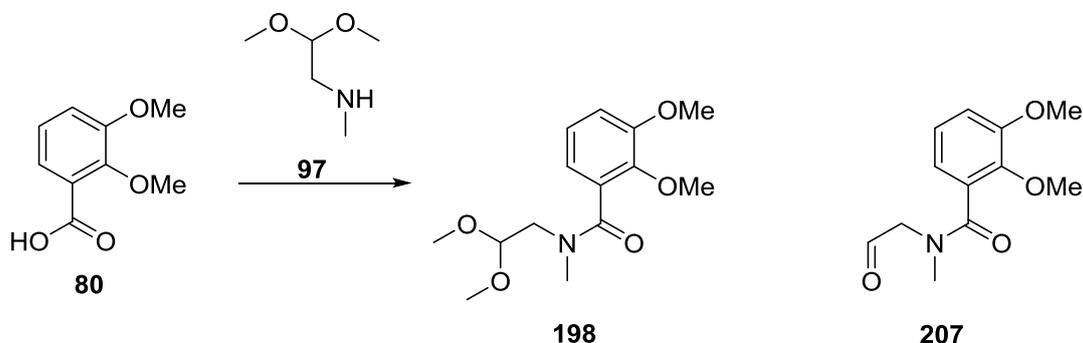
Anschließend sollte die Carbonsäure **80** durch Anwendung von EDC-Hydrochlorid aktiviert und durch Zugabe von Aminoacetal **96** amidiert werden. Da allerdings bei den Amidierungen an ähnlichen Substraten in der Regel Ausbeuten zwischen 30-50% erhalten wurden, sollten verschiedene Kupplungsreagenzien ausgetestet werden, um die Ausbeuten mit einem kostengünstigeren Reagenz zu steigern.

Die Versuchsreihe wurde mit einer Steglich Veresterung begonnen. Durch Zugabe von CDI zur Carbonsäure **80** wird zunächst die aktivierte Carbonsäure generiert, welche dann mit dem Amin **97** abgefangen wird (s. **Tab.11** Eintrag 1). Nach 7 Stunden Reaktionszeit wurde noch kein Umsatz festgestellt, sodass die Reaktion abgebrochen wurde. In der Originalvorschrift von Steglich *et al.* zusätzlich DMAP zugegeben, da dieses die Reaktion deutlich beschleunigt,

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

sodass auch Nebenreaktionen verhindert werden.^[134] Aber auch die Zugabe von DMAP führte nach mehrmaliger Durchführung nicht zum gewünschten Amid (Eintrag 2).

Tab. 11: Amidkupplung mit verschiedenen Kupplungsreagenzien.



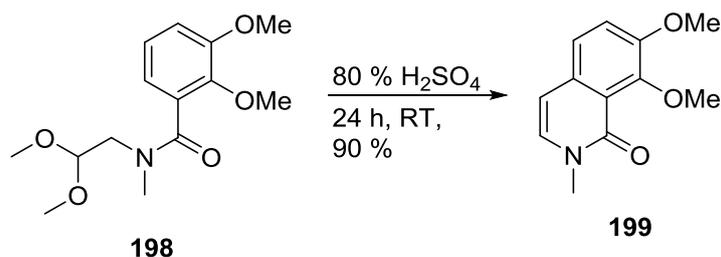
	Reagenzien	Lösungs- Mittel	Temperatur [°C]	Zeit	Ausbeute
1	CDI (1.2 Äq.)	DCM	RT	7 h	-
2	CDI (1.2 Äq.), DMAP (1.4 Äq.)	DCM	RT	7 h	-
3	SOCl ₂ (LM), DMF (kat.)	DCM	80 °C. dann RT	1 h, dann 20 h	207 , 37%
4	EDC*HCl (2.0 Äq.)	DCM	RT	22 h	198 , 52%

Da eine Amidkupplung unter diesen Bedingungen nicht möglich war, wurde stattdessen die Carbonsäure **80** durch Refluxieren in Thionylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid zu bilden, um anschließend das Amid zu formieren. Die Ergebnisse dieser Reaktion variierten jedoch sehr stark. Zum einen schwankten die Ausbeuten zwischen 9% und 37%, was in einer nicht vollständigen Umsetzung zum Carbonsäurechlorids begründet sein könnte. Das zweite Problem war die Entstehung eines Stoffgemisches bestehend aus Amidoacetal **198** und dem Aldehyd **207** in verschiedenen Verhältnissen. Darüber hinaus bereitete das erneute Auftreten von Rotameren bei beiden dieser Verbindungen zusätzliche Probleme bei der Identifikation. Beim Versuch, diese beiden Verbindungen säulenchromatografisch zu trennen, konnte jedoch nur das Acetal isoliert werden, da der Aldehyd möglicherweise zu instabil ist. Im besten Fall konnte anhand eines Roh-NMRs nachgewiesen werden, dass lediglich der Aldehyd gebildet wurde, sodass eine kurze Filtersäule verwendet wurde, um das Rohprodukt zu reinigen. Bei diesem Versuch konnte der Aldehyd mit 37% gewonnen werden, wurde aber anschließend

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

direkt weiter umgesetzt, da befürchtet wurde, dass diese Verbindung nicht stabil war. Da diese Reaktion keine zuverlässigen Ausbeuten lieferte, wurden die aus der Synthese der 1. Generation bereits bekannten Bedingungen, durch Verwendung von EDC-Hydrochlorid getestet.^[94] Diese Reaktion verlief zuverlässig mit Ausbeuten zwischen 40% und 50%, sodass diese Reaktion immer noch die beste, bis dahin getestete, Alternative darstellte. Eine alternatives Kupplungsreagenz könnte COMU[®] sein, welches bereits in Kapitel 4.2.2.1 die Ausbeute dieser Kupplung deutlich verbessert hatte. Allerdings wurde von diesem Reagenz erst durch den Eintritt von Lukas Wingen in den Arbeitskreis Kenntnis erlangt, was zu dem Zeitpunkt dieser Testreihe noch nicht der Fall war.

Nachdem das Amid **198** zur Verfügung stand, wurde eine ausgedehnte Testreihe für die folgende Pomeranz-Fritsch artige Cyclisierung durchgeführt. Diese Reaktion konnte in vorherigen Versuchen an ähnlichen Substraten (s. Kapitel 4.2.3) keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefern.

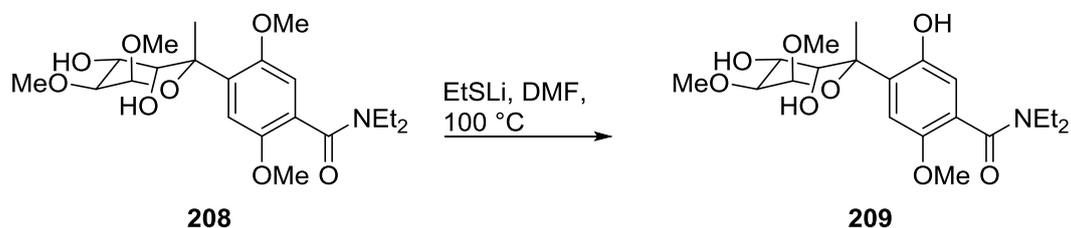


Schema 91: Erfolgreiche Pomeranz-Fritsch Reaktion durch Verwendung von 80 %iger Schwefelsäure.^[109,135]

Jedoch konnte beim ersten Versuch dieser Testreihe bei einer kombinierten Vorschrift von Li *et al.*^[135] und Cody *et al.*^[109] das gewünschte Isochinolidinon mit 62% Ausbeute gewonnen werden. Li *et al.*^[135] führten diese Reaktion über einen Zeitraum von drei Tagen durch und arbeiteten die Reaktion durch Schütten auf Eis in Ethylacetat mit anschließender Extraktion auf, während Cody *et al.*^[109] durch Anpassung der Säurekonzentration die Ausbeuten gesteigert haben. Daher wurde im ersten Versuch die Reaktion mit 80%iger Schwefelsäure über drei Tage durchgeführt. Bei erneuter Durchführung mit einer reduzierten Reaktionszeit von 24 Stunden konnte das Isochinolidinon sogar mit 90% Ausbeute gewonnen werden. Da diese Reaktion zuverlässig mit den beschriebenen exzellenten Ausbeuten ablief, wurde auf weitere Testversuche mit anderen Bedingungen und verschiedenen Reagenzien verzichtet. Stattdessen wurde das Augenmerk auf die anstehende Sharpless asymmetrische Dihydroxylierung gelegt.

Während die Bedingungen für die SAD an Isochinolidinon optimiert wurden, wurde gleichzeitig versucht geeignete Reaktionsvorschriften für eine selektive Entschützung der Methoxygruppen zu finden. Dabei sollte möglichst die C-8 Methoxygruppe (s. **Schema96**) zuerst abgespalten werden. Sollte dies jedoch misslingen, sollte eine Synthesequenz entwickelt werden, bei der beide Methoxygruppen gespalten werden, um anschließend die beiden freien Alkohole nacheinander selektiv zu schützen.

Es gibt in der Literatur keine Beispiele, bei der an derartigen 2,3-Dimethoxybenzoesäurederivaten in einstufigen Reaktionen die Methoxygruppe an C-3-Position selektiv gespalten wurde. Allerdings gibt es Beispiele für die Entschützung von aromatischen Methoxygruppen an unerwarteten Positionen.



Schema 92: Selektive Entschützung der *meta*-Methoxygruppe zum Amid in Gegenwart einer *ortho*-Methoxygruppe.^[136]

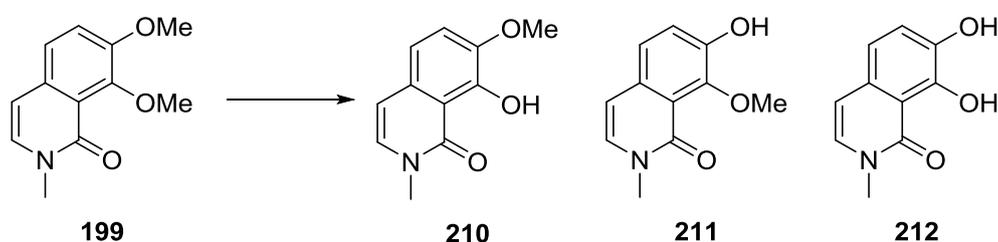
Ein solches Beispiel ist die Entschützung der zum Amid *meta*-ständigen Methoxygruppe in Gegenwart einer *ortho*-ständigen Methoxygruppe bei der Totalsynthese von (\pm)-7-con-Methylorganol von Hauser *et al.*^[136] durch Verwendung von Lithiummethylthiolat.

An diesem Beispiel orientierend wurde in einer Testreihe zur Entschützung der Methoxygruppen an C-8 und C-9 Position zuerst versucht mit Natriummethylthiolat selektiv an der C-8 Position zu entschützen (s. **Tab. 12** Eintrag 1).^[137] Nach 30 minütiger Reaktionszeit konnte bereits ein vollständiger Umsatz des Startmaterials **199** beobachtet werden, welche im ¹H-NMR Spektrum den Verlust einer der Methoxygruppen aufwies. Ein erster Hinweis, dass es sich bei dem entstandenen Produkt um das *ortho*-entschützte Produkt handelte, war die starke Verschiebung der Hydroxy-Funktion im Protonenspektrum nach 13 ppm. Dieser Effekt wurde bereits bei der Synthese der 1. Generation beobachtet, wenn die Hydroxyfunktion am C-9 Kohlenstoff frei vorlag und wird durch der Entschirmung durch die Wasserstoffbrückenbindung zum Carbonylsauerstoff hervorgerufen. Bestätigt wurde diese Vermutung durch die Analyse des vollständigen Datensatzes anhand der Fernkopplungen im HMBC dieser Hydroxyfunktion, ebenso wie die Fernkopplungen der noch vorhandenen Methoxygruppe.

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

Zwar konnte das *ortho*-entschützte Phenol **210** selektiv mit einer Ausbeute von 96% erhalten werden, allerdings handelt es sich um das falsche Regioisomer. Da dieser Ansatz zum falschen Regioisomer führte wurde überlegt, dass ein sterisch anspruchsvolleres Entschützungsreagenz die gewünschte Selektivität aufweist. Daher wurde versucht mit Lithiumdiphenylphosphin in *meta*-Position zu entschützen.^[138] Dafür wird zunächst aus Diphenylphosphin und *n*-Butyllithium das reaktive Reagenz vorgebildet und anschließend zum Isochinolidinon **199** zugetropft. Nach Aufarbeitung konnte nur das zweifach entschützte Diol **212** mit 80% Ausbeute gewonnen werden (Eintrag 2). Der Versuch bei kürzeren Reaktionszeiten das gewünschte Produkt **211** zu isolieren, ergab nur ein Reaktionsgemisch aus Startmaterial **199** sowie den Phenolen **210** und **212**.

Tab. 12: Versuchsreihe zur Entschützung der Methoxygruppen von Isochinolidinon **199**.

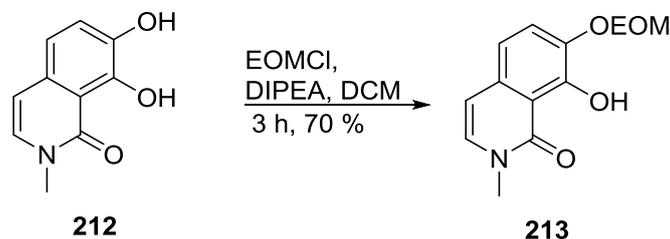


	Reagenzien	Lösungs- Mittel	Zeit	Produkt	Ausbeute
1	EtSNa	DMF, 100 °C	30 min	210	96%
2	LiPPh ₂ ,	THF	2 h	212	80%
3	BCl ₃ (1M in DCM)	DCM, -78 °C nach RT	17 h	210	17%
4	AlCl ₃	DCM	18 h	210/212 1:3	37%
5	BBr ₃ (1M in DCM)	DCM, -78 °C nach RT	18 h	212	96%

Wie zu erwarten war, ist die Entschützung der *ortho*-ständigen Methoxyfunktion schneller und thermodynamisch begünstigt, so dass der Versuch der selektiven Entschützung nicht weiter verfolgt wurde. Stattdessen sollten beide Methoxygruppen entschützt werden, um diese anschließend selektiv zu schützen. Zwar wurden mit Lithiumdiphenylphosphin Bedingungen

gefunden, die das Diol **212** lieferten, dennoch wurden weitere Demethylierungsreagenzien getestet, um bessere Ausbeute zu erzielen. Unter Verwendung von Bortrichlorid entstand in schlechten Ausbeuten das mono-entschützte Produkt **10** (Eintrag 3), während die Reaktion mit Aluminiumtrichlorid zu einem 1:3 Gemisch aus dem einfach entschützten Phenol **210** und dem Diol **212** führte. Die besten Ausbeuten wurden erhalten, als Bortribromid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu Isochinolidinon **199** getropft wurden und das Gemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur belassen wurde. Unter diesen Bedingungen wurde ein Umsatz von 96% zum Diol **212** erzielt.

Da die selektive *meta*-Entschützung nicht funktionierte, musste alternativ versucht werden, diese Position nach der vollständigen Entschützung zu Diol **212** mit einer Schutzgruppe zu schützen. Dafür wurde Diol **212** in DCM gelöst und mit 1.2 Äquivalenten DIPEA zur Deprotonierung versetzt. Es wurde im leichten Basenüberschuss gearbeitet, um zu gewährleisten, dass die Hydroxyfunktion an C-8-Position vollständig deprotoniert vorliegt. Das Alkoholat wurde dann durch Zugabe von EOMCl geschützt. Auch hier wurde mit einem Überschuss von 1.55 Äquivalenten gearbeitet. Da allerdings nach fünf Stunden bei der DC-Kontrolle noch Edukt zu erkennen war, wurde nochmals dieselbe Menge an Base und EOMCl zugegeben und für weitere 14 Stunden gerührt.



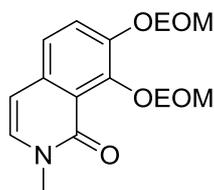
Schema 93: Selektive EOM-Schützung in C-8-Position bei Diol **212**.

Da auch nach dieser Zeit noch Startmaterial vorhanden war, wurde die Reaktion aufgearbeitet, um die entstandenen Produkte zu analysieren. Nach säulenchromatografischer Aufreinigung wurde das Diol **212** in geringen Mengen wiedergewonnen, sowie eine nicht zu trennende Mischung aus dem einfachgeschützten Produkt **213** und dem doppelt geschützten Nebenprodukt **214** mit insgesamt 38% Ausbeute erhalten.

Aus diesem Ergebnis konnte geschlossen werden, dass das Startmaterial **211** selbst bei geringer Konzentration stark anfärbt und leicht nachzuweisen ist. Die Entstehung des doppelt geschützten Nebenproduktes **213** lässt auf eine zu lange Reaktionszeit mit zu vielen Äquivalenten an Base und Schutzreagenz schließen. Daher wurden sowohl die

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

Reaktionszeit auf 10 Stunden, als auch die Äquivalente von DIPEA auf 1.25 und von EOMCl auf 1.55 im nächsten Ansatz verringert. Dies lieferte nur das Startmaterial **211**.



214

Schema 94: doppelt geschütztes Nebenprodukt der selektiven einfachen Schützungs.

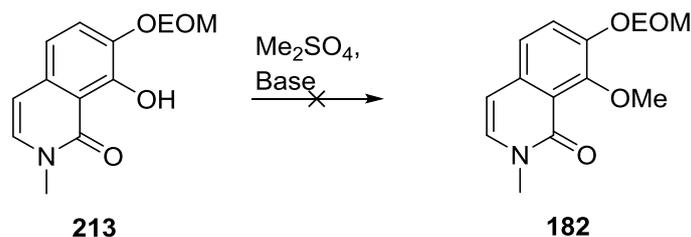
Als nächstes wurde die Reaktionszeit auf drei Stunden reduziert, dafür wurde aber die Basen- und Reagenzkonzentration verdoppelt. Mit 2.5 Äquivalenten DIPEA und 3.1 Äquivalenten EOMCl konnte nach drei Stunden das gewünschte einfach geschützte Produkt **213** mit einer Ausbeute von 70% isoliert werden.

Zum Abschluss dieser Schützungssequenz fehlte noch die Methylierung der verbliebenen Hydroxyfunktion an C-9-Position. Dazu wurden dieselben Reaktionsbedingungen (Me_2SO_4 , K_2CO_3 , reflux in Aceton) wie bei der Methylierung von 2,3-Dihydroxybenzoesäure (**73**) angewendet. Nach 18 Stunden wurde die Reaktion aufgereinigt und es wurde lediglich das Startmaterial **213** zurückgewonnen. Für das Misslingen dieser Methylierung gibt es zwei mögliche Erklärungsansätze. Zum einen könnte Kaliumcarbonat als Base für dieses Substrat zu schwach sein, sodass erst gar keine Deprotonierung stattfindet. Zum anderen könnte aber auch die EOM-Gruppe in direkter Nachbarschaft den sterischen Anspruch sowohl für die Base als auch für das Methylierungsreagenz zu weit erhöhen.

Da bei der vorangegangenen EOM-Schützungs teilweise das doppelt geschützte Produkt entstanden ist, wurde als nächstes mit DIPEA dieselbe Base verwendet, da diese in der Lage war, das Phenol zu deprotonieren. Als Lösungsmittel wurde das Methylierungsreagenz selbst gewählt. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Methylkation von dem deprotonierten Alkoholat angegriffen werden kann. Nach Aufarbeitung dieser Reaktion konnte das Diol **212** mit 27% Ausbeute gewonnen werden. Möglicherweise ist bei der wässrigen Aufarbeitung eine kleine Menge Schwefelsäure entstanden, welche dann in der Lage war das nicht umgesetzt Edukt **213** wieder zu entschützen.

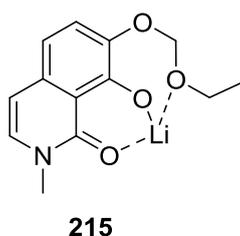
Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

Tab. 13: Versuche der Methylierung an C-9-Position von Substrat **213**.



	Base	Lösungs- Mittel	Zeit	Temperatur	Ausbeute
1	K ₂ CO ₃	Aceton	18 h	reflux	-
2	DIPEA	Me ₂ SO ₄	17 h	RT	27% 212
3	LiOH·H ₂ O	THF	24 h	RT	-

Die letzten getesteten Reaktionsbedingungen bestanden in der Deprotonierung mit Lithiumhydroxid nach einer Vorschrift von Basak *et al.*^[139] und anschließender Zugabe des Alkylierungsmittels. Doch auch bei dieser Reaktion konnte kein Umsatz festgestellt werden. Die Verwendung eines Lithiumsalzes könnte bei dieser Reaktion die falsche Wahl gewesen sein. Durch die hohe Oxophilie des Lithiumkations wird es nach erfolgter Deprotonierung vermutlich vom Alkoholat und der Carbonylfunktion koordiniert. Dadurch ist das Alkoholat zu sehr abgeschirmt, sodass ein Methylkation für einen Angriff des Alkoholats nicht nahe genug heran kommt. Eine weitere Abschirmung könnte durch die Koordination der EOM-Gruppe an demselben Lithiumkation **215** erfolgen, sodass die Ethylgruppe noch weniger Raum für ein Methylkation bietet (s. **Schema 95**).



Schema 95: Koordination am Lithiumkation durch drei Sauerstoffatome und dadurch bedingte Abschirmung des Alkoholats.

Da es auch in der Literatur genügend Beispiele gibt, bei der eine *ortho*-Lithiierung mit Methoxy als dirigierende Gruppe funktioniert, wurde als nächstes eine direkte Lithiierung des Isochinolidinons **199** getestet^[140, 141]. Diese Methode wurde auch im Rahmen der Synthese des Nordfragments durch Alexander Kilian angewendet.^[100,142] Bei dem Versuch das Isochinolidinon zu iodieren, wurde auch in Betracht gezogen, diese Reaktion am einfach EOM-geschützten Fragment **213** durchzuführen.

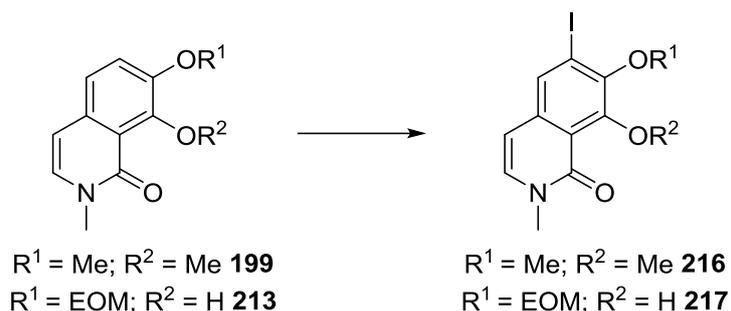
Die Testreihe wurde an Fragment **213** mit *ortho*-Lithiierungsbedingungen begonnen. Um die Deprotonierung des Phenols, welche zuerst stattfindet, zu kompensieren, mussten bei dem Substrat **213** mindestens zwei Äquivalente der Base zugesetzt werden. Im ersten Versuch wurden 2.5 Äquivalente *sec*-Buthyllithium in THF verwendet. Zusätzlich wurde TMEDA, ein Deaggregationsreagenz, zugesetzt um die Reaktivität der Base zu erhöhen (s. **Tab. 14** Eintrag 1). Bei der DC-Kontrolle war nach vier Stunden ein vollständiger Umsatz zu erkennen, sodass die Reaktion aufgearbeitet wurde. Dabei wurde allerdings nur das Startmaterial **213** zurück erhalten.

Möglicherweise ist hier derselbe Grund für das Misslingen der Reaktion verantwortlich wie bei der Methylierung zuvor, wenn Lithiumkationen im Reaktionsgemisch vorhanden sind. Das Lithiumkation wird nach der Deprotonierung des Phenols vom Alkoholat, der Carbonylfunktion und der EOM-Gruppe koordiniert und schirmt so den Raum um das Alkoholat ab (s. **Schema 95**). Dadurch wie der *ortho*-dirigierende Effekt der EOM-Gruppe scheinbar so weit herabgesetzt, dass kein Umsatz stattfindet. Auch die Erhöhung der Basenäquivalenten oder der Wechsel zu *n*-Buthyllithium führten nicht zum gewünschten Ergebnis (Eintrag 2). Daher blieb anzunehmen, dass zunächst die Methylierung von Phenol **213** funktionieren muss um diese Lithiumkoordination zu unterbinden, bevor die *ortho*-Lithiierung an diesem Substrat vollzogen werden kann.

Daher wurde stattdessen die *ortho*-Lithiierung am Dimethoxyisoquinolidinon **199** vorgezogen, wobei wiederum die Standardmethoden getestet wurden. Bei der Verwendung von *n*-Buthyllithium wurde kein Umsatz festgestellt (Eintrag 3).

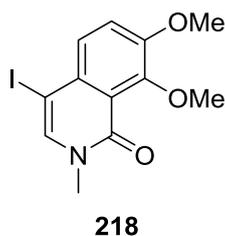
Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

Tab. 14: Iodierung des Isochinolidinons.



	Substrat	Bedingungen	Zeit	Temperatur	Ausbeute
1	213	^s BuLi, TMEDA, THF; dann I ₂	4 h	-78 nach 0 °C	-
2	213	ⁿ BuLi, TMEDA, THF; dann I ₂	3 h	-78 nach 0 °C	-
3	199	^s BuLi, TMEDA, THF; dann I ₂	22 h	-78 nach 0 °C	4% 218
4	199	ⁿ BuLi, TMEDA, THF; dann I ₂	22 h	-78 nach 0 °C	-
5	199	NIS, DMF	15 min	0 °C	-
6	199	NH ₄ Cl ₂ I, NaHCO ₃ , DCM	72 h	RT	-

Als *sec*-Buthyllithium verwendet wurde, konnte nach der Aufarbeitung und Aufreinigung ein Produkt erhalten werden, welches im ¹H-NMR-Spektrum ein Protonensignal fehlt, was eine Folge der erfolgreichen Iodierung sein könnte (Eintrag 4). Auch die Massenspektren bestätigten, dass Isochinolidinon **199** iodiert wurde, allerdings blieb noch zu klären, an welcher Stelle die Iodierung stattgefunden hat. Aus der Analyse des kompletten Datensatzes wurde schnell klar, dass das Isochinolidinon **199** nicht am Aromaten sondern an der benzylichen Doppelbindung mit 4% Ausbeute zu Nebenprodukt **218** iodiert wurde (s. **Schema 97**).



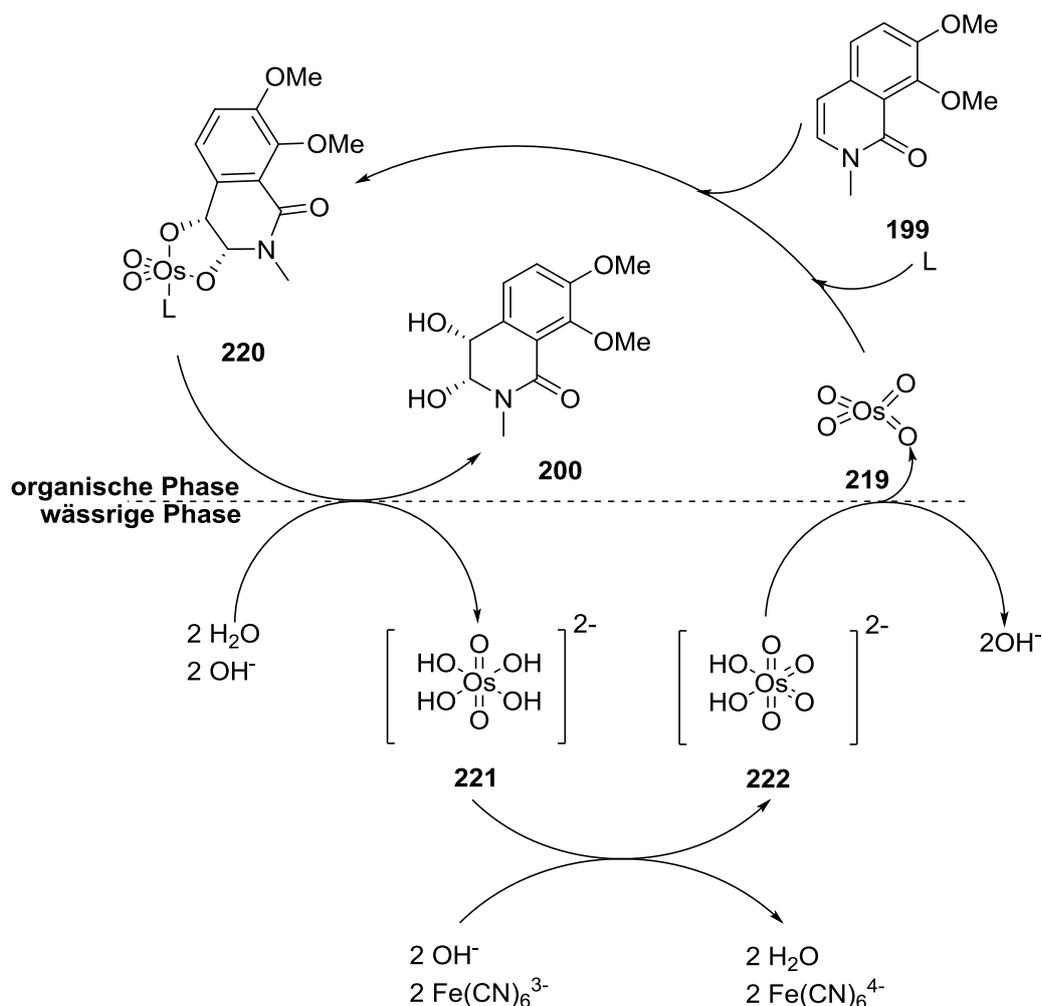
Schema 97: An der C-4 Position iodiertes Nebenprodukt der *ortho*-Lithiierung.

Das gewünschte Iodid **216** konnte unter diesen Bedingungen nicht erzeugt werden. Daher war klar, dass entweder eine andere Iodierungsmethode genutzt werden musste oder dass zunächst die Doppelbindung dihydroxyliert sein muss. Die nächste Möglichkeit Isoquinolidinon **199** zu iodieren, bestand in der Nutzung von *N*-Iod-Succinimid (NIS) in DMF.^[143] Doch auch nach mehrmaliger Durchführung verlief diese Reaktion ohne Umsatz (Eintrag 5). Die letzte getestete Variante bestand in der Verwendung von Tetramethylammoniumdichloriodat.^[144] Auch diese Reaktion führte nicht zum Produkt **216**.

Da es nicht möglich war mit den getesteten Bedingungen die Iodierung an der C-7-Position der Moleküle **199** und **213** erfolgreich durchzuführen, wurde die Konzentration auf die Dihydroxylierung des benzyliischen Olefins **199** gelegt, da diese Reaktion eine Schlüsselreaktion der gesamten Synthese darstellt, während die Iodierung und die Schutzgruppenoperationen auch zu einem späteren Zeitpunkt erneut untersucht werden konnten.

Nach der erfolgreichen Synthese des Isoquinolidinons **199** wurde versucht, eine enantioselektive Sharpless Dihydroxylierung unter Standardbedingungen durchzuführen. Da diese Reaktion sowohl an benzyliischen Olefinen wie auch bei Enaminen, sowie Cbz-geschützten Enaminen, weitreichend literaturbekannt ist wurde angenommen, dass diese Reaktion auch bei benzyliischen Enamiden realisierbar ist.^[145, 146]

Die Sharpless Dihydroxylierung verläuft dabei über einen Katalysezyklus, bei dem die Dihydroxylierung in der organischen Phase und die Regenerierung des Katalysators in der wässrigen Phase stattfindet (s. **Schema 98**).



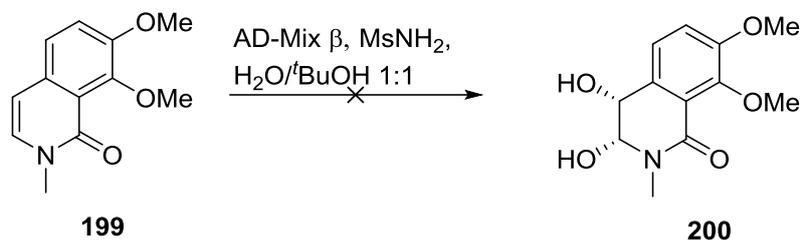
Schema 98: Katalysezyklus der SAD am Isoquinolidinon **199**.^[145]

In den AD-Mixen wird Kaliumosmatdihydrat verwendet, welches der inaktivierten Katalysatorspezies **221** entspricht. Diese Spezies muss zunächst durch das Kooxidanz Kaliumhexacyanoferrat(III) in die reduzierte Spezies **222** überführt werden. Dieser Prozess findet in der wässrigen Phase statt. Beim Übergang in die organische Phase werden zwei Hydroxidionen abgespalten, um Osmiumtetroxid **219** als eigentlichen Katalysator zu bilden. Dieser Katalysator bildet mit dem Olefin **199**, nachdem der Ligand (DHQD)₂PHAL am Osmium gebunden ist, ein fünfgliedriges Intermediat. Hierbei bestimmt der Ligand die Angriffsseite, von der aus das Olefin von Osmium angegriffen wird. Nach Freisetzung des Diols **199** geht der verbrauchte Katalysator wieder in die wässrige Phase über, um dort regeneriert zu werden.^[145] Zum besseren Übergang des Katalysators wird oftmals Methansulfonamin als Phasentransferkatalysator zugegeben.

Bei Verwendung von AD-Mix β , welches als Ligand (DHQD)₂PHAL enthält, mit einer Konzentration von 1.4 g/mmol des eingesetzten Substrats **199** in einem Lösungsmittelgemisch

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

von *tert*-Butanol und Wasser (1:1), wurde nach zwei Tagen Reaktionszeit kein Umsatz festgestellt, weshalb die Reaktion abgebrochen und das Edukt reisoliert wurde.



Schema 99: Versuch der Sharpless Dihydroxylierung unter Standardbedingungen.^[145]

Dieses Ergebnis überraschte, da es sich bei dem zu dihydroxylierenden Olefin um eine elektronenreiche Doppelbindung handeln sollte. Zwar wird dem Olefin durch das Amid Elektronendichte entzogen, dieser Effekt sollte aber durch den elektronenreichen Aromaten wieder kompensiert werden. Aber selbst bei elektronenarmen Olefinen gibt es Bedingungen für die SAD, unter denen die Dihydroxylierung durchgeführt werden kann.

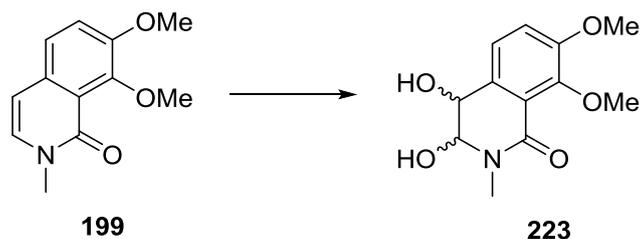
Doch bei der anschließenden Testreihe sollte sich zeigen, dass es gar nicht so einfach ist, geeignete Bedingungen für eine erfolgreiche Bildung des Diols **199** zu finden. Daher wurde bei einigen getesteten Reaktionsbedingungen auf die Enantioselektivität verzichtet, oder sogar die falsche Diastereoselektivität in Kauf genommen (s.h. **Tab. 15**).

Nachdem dieser erste Versuch fehlgeschlagen war (Eintrag 1), wurde im nächsten Ansatz die Temperatur in 20 °C Intervallen über 2 Stunden langsam auf 70 °C erhitzt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt (Eintrag 2). Nachdem wiederum kein Umsatz zu erkennen war, wurde im nächsten Versuch das Reaktionsgemisch bis zum Sieden von Wasser unter Reflux durchgeführt (Eintrag 3).

Da auch bei diesen Bedingungen kein Umsatz zu erkennen war, wurde zusätzlich die zugegebene Menge an AD-Mix β erhöht, um auch die Katalysatorbeladung zu erhöhen. Dies sorgte allerdings dafür, dass die Konzentration des Substrats herabgesetzt werden musste, da mehr Lösungsmittel vorhanden sein musste, um die Suspension rühren zu können.

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

Tab 15: Versuchsreihe zur Dihydroxylierung an Isochinolidinon **199**.



	Katalysator	Additive	Lösungs- mittel	Zeit	Ausbeute
1	AD-Mix β , 1.4 g/mmol	MsNH ₂	H ₂ O/BuOH (1:1) RT	24 h	-
2	AD-Mix β , 1.4 g/mmol	MsNH ₂	H ₂ O/BuOH (1:1) RT-70 °C	18 h	-
3	AD-Mix β , 1.4 g/mmol	MsNH ₂	H ₂ O/BuOH (1:1) Reflux	18 h	-
4	AD-Mix β , 7.2 g/mmol	MsNH ₂	H ₂ O/BuOH (1:1) Reflux	18 h	2%
5	OsO ₄ , 1 mol%	NMO 1.1 Äq.	H ₂ O/BuOH/acetone (5:3:3), RT	22 h	-
6	H ₂ O ₂ 1.6 Äq.	-	THF, RT	24 h	-
7	<i>m</i> CPBA, 2.0 Äq.	0.5M NaHCO ₃	DCM, RT	24 h	-
8	NaIO ₄ , 30 mol%	LiBr 20 mol%	AcOH, 95 °C	17 h	-
9	KMnO ₄ , 0.5 Äq.	H ₂ O ₂ 3.0 Äq.	H ₂ O/Aceton (1:2) RT	72 h	-
10	Oxone [®] , 1.3 Äq.	NaHCO ₃ 1.5 Äq.	MeOH	22 h	-
11	AD-Mix β , 7.2 g/mmol	K ₂ OsO ₄ ·2H ₂ O 10 mol%, (DHQD) ₂ PHAL 50 mol%, MsNH ₂ 1.8 eq.	H ₂ O/BuOH/DCM (1:1:2), RT	22 h	46%

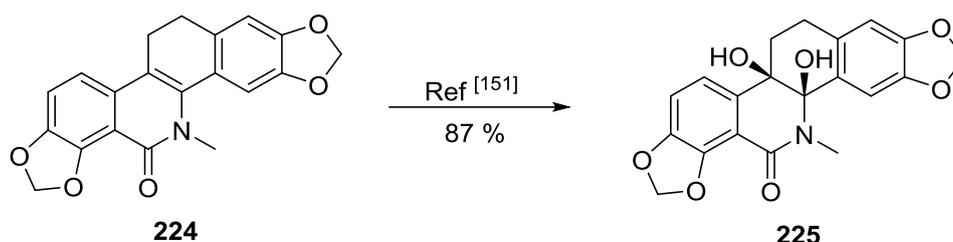
Unter diesen Bedingungen konnte das Edukt größtenteils zurückgewonnen werden, allerdings wurde auch eine Fraktion erhalten, die 2% des Diols **223** enthielt (Eintrag 4). Hier zeigte sich

ein großes Problem dieser Verbindung. Das Diol ist die polarste Verbindung, die im Laufe der Promotion erhalten wurde und konnte bei säulenchromatografischer Aufreinigung bei einem Laufmittelgemisch von 5% Methanol in reinem Ethylacetat sauber erhalten werden und einen Retentionsfaktor von über 0.05 aufwies. Diese große Polarität ist auch bei späteren Versuchen der Grund, warum die Ausbeuten so gering ausfallen, da dieses Substrat in Wasser sehr gut löslich ist und daraus nur schwer zu extrahieren ist. Dieses Problem wurde durch die Extraktion mit Isopropanol aus der wässrigen Phase versucht zu lösen. Dazu wird die wässrige Phase durch Zugabe von Natriumchlorid zur besseren Phasentrennung abgesättigt und anschließend mit Isopropanol extrahiert.^[147] Das Extrakt wurde am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen und gefiltert, um gelöstes Natriumchlorid abzutrennen. Durch diese vielen Arbeitsschritte ist ein hoher Produktverlust entstanden und wurde auch später wieder verworfen.

Als nächstes wurde versucht, über den Wechsel des Katalysators eine möglicherweise höhere Reaktivität zu erhalten. Begonnen wurde dabei mit der Verwendung von NMO als Kooxidanz mit reinem Osmiumtetroxid als Katalysator in einer Upjohn Dihydroxylierung (Eintrag 5).^[145] Da nach mehrmaliger Durchführung und Erhöhung der Katalysatorbeladung und der Menge an NMO kein Umsatz zu vermerken war, wurde vorerst von Osmium als Katalysator Abstand genommen. Die nächsten beiden Versuche bestanden in der Epoxidierung der Doppelbindung durch Wasserstoffperoxid bzw. *m*CPBA mit anschließender Hydrolyse zum *trans*-Diol (Eintrag 6 und 7), führten jedoch beide zur Zersetzung des Startmaterials.^[148] Bei der katalytischen Variante einer Woodward Dihydroxylierung, bei der das Substrat mit 30 mol% Natriumperiodat und 20 mol% Lithiumbromid in Essigsäure behandelt wurde, konnte ein vollständiger Umsatz festgestellt werden (Eintrag 8)^[149]. Das entstandene Produkt war nicht das Diol, da z.B. beide CH-Protonen an diesem Diol fehlten, sowie eine zusätzliche Methylgruppe zu erkennen war. Näher konnte das entstandene Produkt jedoch nicht identifiziert werden. Auch der Versuch mit deutlich härterer Reaktionsbedingungen wie der Verwendung von Kaliumpermanganat oder Oxone[®] als starke Oxidationsmittel führten nicht zum Diol **223** (Eintrag 9 und 10).^[150]

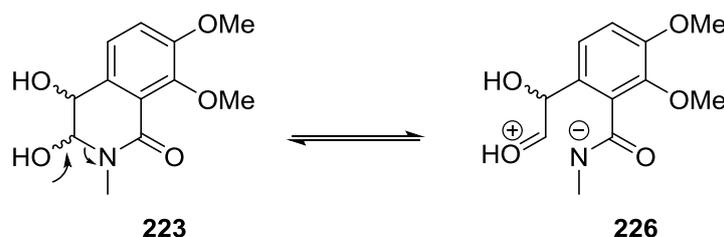
Erst sehr spät wurde bei der Literaturrecherche entdeckt, dass ein Beispiel existiert, bei der eine Dihydroxylierung an solchen Isochinolidinonsystemen funktioniert hat (s. **Schema 100**).^[151]

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes



Schema 100: Funktionierende enantioselektive SAD an Isochinolidinon **224**.^[151]

Bei dieser Dihydroxylierung von Ito *et al.*^[151] wurden neben den bereits getesteten 7.2 g/mmol AD-Mix β noch zusätzlich weitere 10 mol% Kaliumosmatdihydrat und 50 mol% (DHQD)₂PHAL in *tert*-Butanol/Wasser (1:1) vorgelegt und 15 min gerührt, um den Katalysator vorzubilden. Dann wurde das Substrat **224** in DCM dazu gegeben und 3.5 Tage bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Da bei diesen Bedingungen an dem gezeigten Substrat **224** erfolgreich das Diol **225** erzeugt werden konnte, wurden diese Bedingungen auf das Substrat **199** angewendet. Nachdem mit einem Osmiumkatalysator zum ersten Mal ein vollständiger Umsatz des Startmaterials beobachtet werden konnte, wurde auch das Diol **223** mit einer Ausbeute von 46% isoliert. Bei der Analyse der NMR und Massenspektren konnte das Entstehen des Diols **223** bestätigt werden, allerdings wurde ein Gemisch aus Diastereomeren im Verhältnis 1:2 erhalten. Mit diesem Diastereomergemisch wurde eine HPLC-Analyse durchgeführt und dabei stellte sich heraus, dass neben der Diastereomerenverbindungen noch zwei weitere Verbindungen enthalten waren, die wahrscheinlich den jeweiligen Enantiomeren entsprachen. Zwar war es möglich gewesen, die Diastereomere an dieser Stelle voneinander zu trennen, jedoch stellte sich heraus, dass unter den Bedingungen der folgenden Methylierung erneut ein Gemisch aus Diastereomeren entstand. Der Grund hierfür ist die Entstehung eines Halbaminals, welches, ebenso wie ein Halbacetal, in die offene Form übergehen kann, wobei zwischenzeitlich ein sp^2 -Kohlenstoffzentrum entsteht und die Stereoinformation an dieser Position verloren geht (s. **Schema 101**).

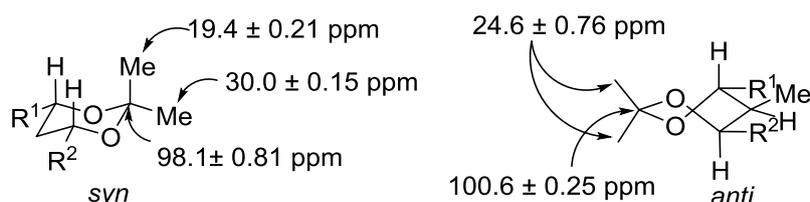


Schema 101: Gleichgewicht des Halbaminals **223** mit der offenen Form **226** unter Verlust der Stereoinformation.

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

Daher wurde entschieden, die Diastereomere des Diols **223** zunächst nicht zu trennen und erst nachdem das deutlich stabilere Methylaminal entstanden ist, die Trennung vorzunehmen.

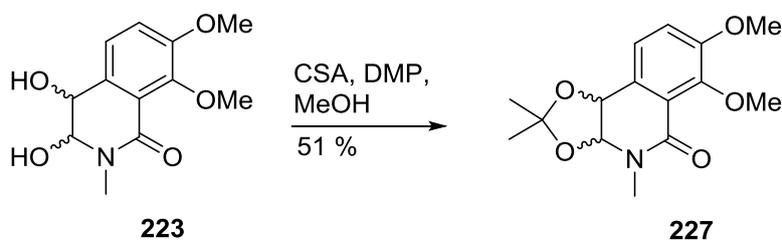
Dennoch sollte an dieser Stelle zumindest bestimmt werden, ob das *syn*-Isomer oder das *trans*-Isomer die Minderkomponente dieses Gemisches darstellte. Dazu sollte die Methode von Evans *et al.*^[152] angewendet werden, bei der über die ¹³C-NMR Verschiebungen der Methylgruppen und des Ketalkohlenstoffs eines an dem Diol gebildeten Acetonids eine Aussage über die Konfiguration des Diols getroffen werden kann (s. **Schema 102**).



Schema 102: Signallagen der ¹³C-Verschiebungen der Methylgruppen und des Ketalkohlenstoffs bei *syn*- bzw. *anti*-Diolen, die experimentell ermittelt und gemittelt wurden.^[152]

Durch die Ausbildung der „Sessel“-Konformation bei *syn*-Diolen und der Ausbildung einer „Twist-Boot“-Konformation bei *trans*-Diolen entstehen deutliche Unterschiede in den ¹³C-NMR Verschiebungen an den Methylgruppen und dem Ketalkohlenstoff.^[152]

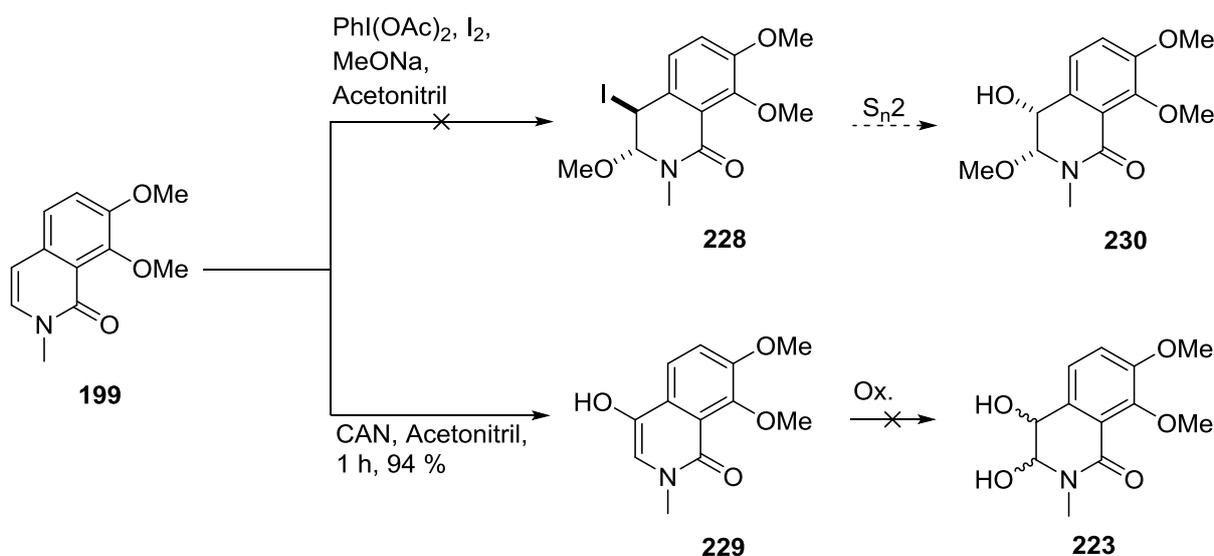
Diese Methode sollte durch die Bildung des Acetonids auf das Diol **223** angewendet werden. Das gewünschte Acetonid **227** konnte zwar erzeugt werden, allerdings war diese Verbindung verunreinigt. Das größere Problem bestand darin, dass ein Diastereomergemisch im Verhältnis 1:1 entstanden war, weshalb eine Aufklärung der relativen Konformation nicht möglich war, da nicht festgestellt werden konnte, welches Diastereomer das ursprüngliche Hauptprodukt war.



Schema 103: Versuch das Acetonid von Diol **223** zu bilden, zur Aufklärung der relativen Konformation.

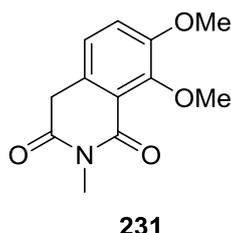
Daher musste anhand von NOE-Spektren im späteren Verlauf der Synthese am TBDPS-geschützten Substrat bestimmt werden, welches Diastereomer das Hauptprodukt und welches das Nebenprodukt war.

Neben der Dihydroxylierung wurden noch weitere Möglichkeiten in Betracht gezogen, um über Umwege das Diol **223** herzustellen. Diese bestanden zum einen in einer Iodalkoxylierung des Olefins, zum anderen in der Oxidation zu einem Isoquinolidion, wie es in der Synthese der 2. Ansatzes erhalten werden würde (s. Kapitel 4.3.2).



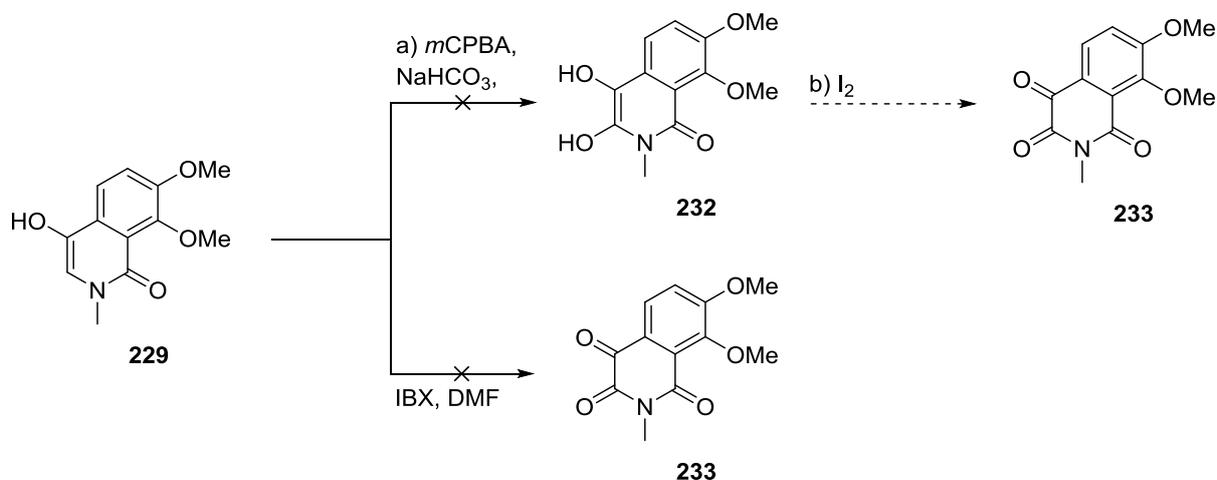
Schema 104: Iodalkoxylierung und CAN-Oxidation um über Umwege zu Diol **223** zu gelangen.

Im ersten Fall sollte mit Diacetoxyiodobenzol und elementarem Iod zunächst das Iodoniumion an der Doppelbindung erzeugt werden, welches im zweiten Schritt durch einen Rückseitenangriff von Methanolat in das *trans*-ständige Iodalkoxid umgewandelt wird.^[153] Das Iodid sollte dann im folgenden Schritt über eine S_N2 -Reaktion durch Inversion der Konfiguration in das *syn*-Methyldiol **230** transformiert werden. Diese Reaktion führte zu Produkten, in der die Protonen an C-3 und C-4 Position verloren gehen, aber nicht geklärt werden konnte, wie die Substitution am ehemaligen Olefin sein könnte. Bei der zweiten Reaktion sollte ursprünglich das Isoquinolidion **231** durch Oxidation des Olefins **199** mit Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) entstehen.^[154] Wider erwartens bildete sich jedoch mit exzellenten Ausbeuten von 94% das Enol **229**.



Schema 105: eigentlich erwartetes Produkt bei der Oxidation mit CAN.

Das Entstehen dieser Verbindung stellte insoweit kein Problem dar, als dass auf dieselbe Weise versucht werden konnte das Enol **229** zu Diol **249** zu oxidieren (s. **Schema 116**).



Schema 106: Versuche der Weiteroxidation des entstandenen Enols **229**.

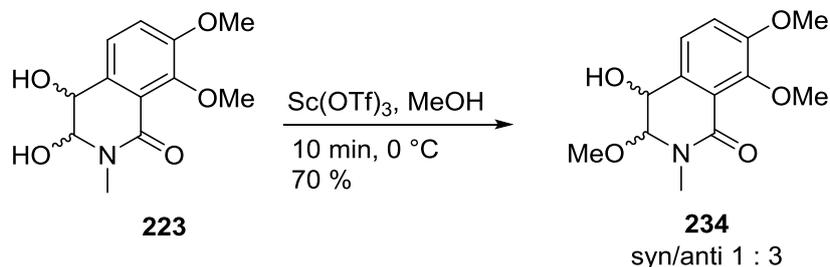
Das entstandene Enol **229** sollte anschließend über zwei Methoden weiteroxidiert werden. Mit Hilfe von *m*CPBA soll nach einer Vorschrift von Heitzler^[155] das Diketon **233** entstehen. Dabei entsteht als Intermediat ein 1,2-Dihydroxyolefin **232**, welches durch elementares Iod weiter oxidiert werden soll.^[155] Des Weiteren sollte dasselbe 1,2-Diketon **233**, welches bei der Oxidation mit Iod entstehen soll, auch direkt über eine Oxidation mit IBX generiert werden.^[156] Beide Reaktionen schlugen jedoch fehl und führten zur Zersetzung.

Da allerdings zu diesem Zeitpunkt die Sharpless Dihydroxylierung nach der Vorschrift von Ito *et al.*^[151] zu akzeptablen Ergebnissen führte, wurden weitere Tests an diesem Substrat nicht fortgeführt. Stattdessen wurde versucht die Synthese des Südfragments **59** zum Abschluss zu bringen.

Da nach erfolgreicher Synthese des Diols **223** eine Trennung der Diastereomere möglich gewesen wäre, die der Enantiomere allerdings nicht, wurde entschieden, diese nicht

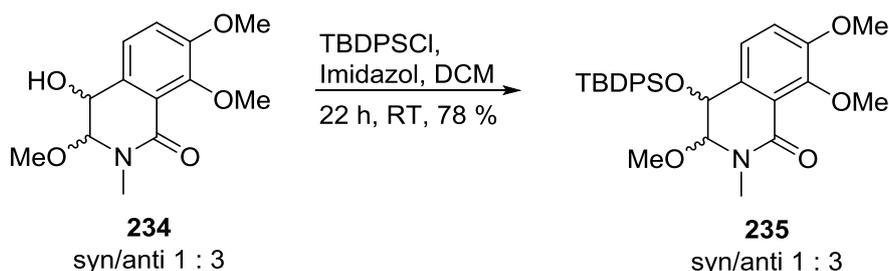
Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

voneinander zu trennen, da zu erwarten war, dass bei der Bildung des *N,O*-Acetals aus dem Halbaminal die Stereoinformation an dieser Position verloren gehen könnte.



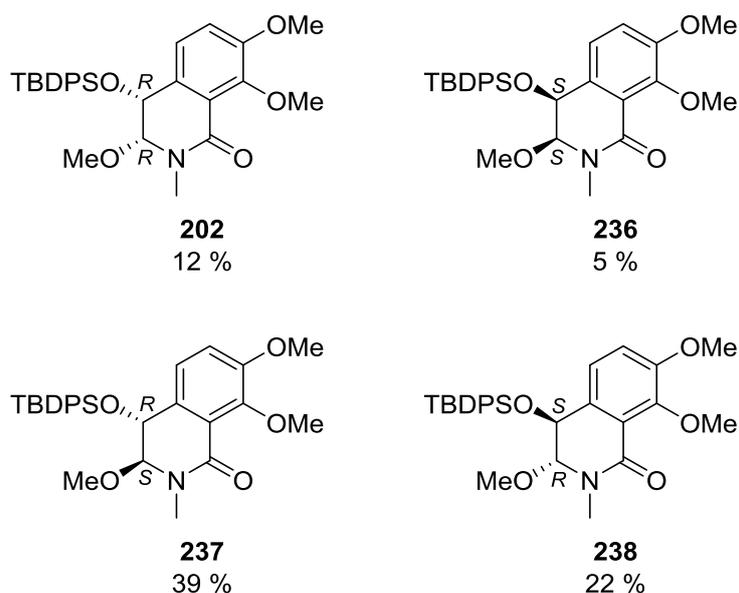
Schema 107: Bildung des *N,O*-Acetals aus dem Diol **249** durch Verwendung von Scandium(III)triflat in Methanol.^[122]

Das Diastereomergemisch **223** von 1:2 wurde in trockenem Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Scandium(III)triflat war auf DC-Kontrolle, die nach 5 Minuten gemacht wurde, ein vollständiger Umsatz zu beobachten, wonach die Reaktion sofort gequenchet wurde. Mit guten Ausbeuten von 70% konnte nach säulenchromatografischer Reinigung ein 1:3 Gemisch der diastereomeren *N,O*-Acetale **234** erhalten werden. Zur Aufklärung der relativen und absoluten Konfiguration wurde dieses Gemisch wiederum zur HPLC-Analyse zu gegeben. Allerdings war eine Trennung auf dieser Stufe nicht möglich, weder der Enantiomere, noch der Diastereomere. Es war auf dieser Stufe der Synthese das letzte Mal möglich, die absolute Konfiguration zu bestimmen. Nichtsdestotrotz wurde mit diesem untrennbaren Gemisch die Synthese fortgesetzt. Im nächsten Schritt sollte die noch freie Hydroxyfunktion an C-4 Position mit einer TBDPS-Gruppe versehen werden.



Schema 108: TBDPS-Schützung des freien Alkohols an C-4-Position.

Diese Schützung wurde unter Standardbedingungen mit TBDPSCI und Imidazol als Base in DCM durchgeführt. Das gewünschte TBDPS-geschützte Produkt **235** konnte mit einer Ausbeute von 78% gewonnen werden, wiederum als Diastereomergemisch im Verhältnis 1:3. Dieses Gemisch wurde wieder zur Analyse in die HPLC gegeben, wo festgestellt wurde, dass alle vier Komponenten dieses Gemisches in einem Trennverfahren isoliert werden können.



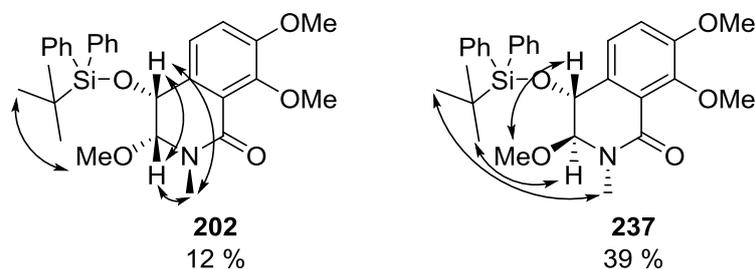
Schema 109: Die vier getrennten Komponenten des Gemisches mit Ausbeuten (HPLC-Bedingungen: DAICEL Chiralpak IA; 5 μ m; 250 x 20 mm + Vorsäule 20 x 10 mm; *n*-Hexan/Isopropanol 90:10; 102 bar; 18.0 mL/min; 25 °C; 25 min).

Nachdem alle vier Komponenten mittels HPLC voneinander getrennt werden konnten, war es an dieser Stelle möglich sowohl die relative Konfiguration durch NOE-Analyse der Diastereomere, wie auch durch über Umwege die absolute Konfiguration zu bestimmen. Dafür musste die TBDPS-Gruppe wieder gespalten werden und eine Mosher-Ester Analyse an den jeweiligen Substraten durchgeführt werden. Allerdings konnte auch ohne NOE-Analyse eine Aussage getroffen werden welche Verbindungen zueinander Enantiomer bzw. Diastereomer sind. Da die NMR-Spektren der Verbindung **202** und **236** identisch waren musste es sich um Enantiomere handeln, ebenso waren die Spektren der anderen beiden Fraktionen **237** und **238** identisch und somit Enantiomere.

Für die Analyse der relativen Konfiguration wurde eine NOESY-Messung der beiden Diastereomere durchgeführt um anhand der starken NOE-Korrelationen Rückschlüsse auf die Konfiguration zu schließen. Es wurden zur Analyse die beiden jeweils größten Fraktionen der Diastereomere verwendet.

Aus dem NOESY-Spektrum von Verbindung **202**, welche eine Ausbeute von 12 % ausgehend von dem Alkoholgemisch **234** hatte, konnte geschlossen werden, dass es sich um die *syn*-Verbindung handeln muss. Der gesamte Isochinolidinonring ist nicht vollständig planar, sondern weist eine leichte Abweichung von der Planarität an C-3 auf, wodurch auch abhängig von der Ausrichtung der Methoxygruppe die *N*-Methylgruppe leicht in die andere Richtung

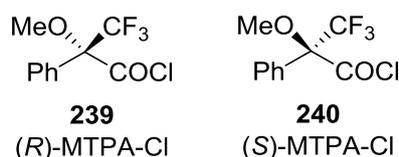
ausweicht. Dadurch bedingt konnte bei Verbindung **202** eine starke Korrelation zwischen den *N*-Methylprotonen und den Protonen die direkt an C-3 und C-4 gebunden sind festgestellt werden.



Schema 110: Die beiden Diastereomeren Verbindungen **202** und **237** mit den gezeigten relevanten NOE-Korrelationen.

Auch die Korrelation zwischen den C-3 und den C-4 Protonen fällt stärker aus als bei Verbindung **237**. Weiterhin korrelieren die Methoxyprotonen und die *tert*-Butylgruppe in Verbindung **202** miteinander. Auf der anderen Seite ist bei Verbindung **237** eine starke Korrelation zwischen der *tert*-Butylgruppe zu sowohl der *N*-Methylgruppe, als auch dem C-3 Proton festzustellen. Damit steht fest, dass es sich bei Verbindung **237** um das *anti*-Diastereomer handeln muss, wodurch sich unter Einbeziehung der Ausbeuten aller vier Komponenten ein d.r. von *syn:anti* von 1:3 ergibt. Damit gehört das gewünschte Produkt **230** zur Minderkomponente der Diastereomere. Dieses Ergebnis war allerdings zu erwarten, da bei dem Verlust des Stereozentrums an C-3 in einem größeren Anteil das thermodynamisch stabilere *trans*-Produkt entsteht.

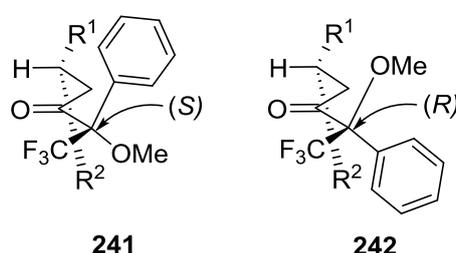
Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde die Methode der Mosher-Ester Analyse angewendet.^[157,158] Hierbei wird der freie Alkohol mit den enantiomerenreinen α -Methoxy- α -trifluoromethylphenyllessigsäurechloriden (MTPACl) zu den jeweiligen Estern des sekundären Alkohols umgesetzt. Zu beachten ist dabei, dass aus dem (*R*)-MTPACl der (*S*)-MTPA-Ester entsteht und andersherum aus dem (*S*)-MTPACl der (*R*)-MTPA-Ester.



Schema 111: Die enantiomerenreinen MTPA-Chloride, die für die Bildung der Mosher-Ester verwendet werden.^[157,158]

Nachdem mit Hilfe der MTPA-Chloride beide Mosher-Ester erzeugt wurden, kann anhand der unterschiedlichen Verschiebungen der Protonensignale, welche in der Umgebung des zu untersuchenden Alkohols liegen, bestimmt werden, welche absolute Konfiguration der

Alkohol aufweist. Nach der Bildung der MTPA-Ester wird angenommen, dass diese eine Vorzugskonformation einnehmen, bei der das Proton des sekundären Alkohols mit der Carbonylfunktion und der Trifluormethylgruppe in einer Ebene liegt. Durch diese Vorzugskonformation ergibt sich, dass beim (*S*)-MTPA-Ester **241** die Phenylgruppe räumlich über dem R¹-Rest des Alkohols liegt und die Methoxygruppe über dem R²-Rest. Wenn im Gegensatz dazu der (*R*)-MTPA-Ester **242** betrachtet wird, verhält es sich genau andersherum, sodass die Methoxygruppe über dem R¹-Rest positioniert ist und die Phenylgruppe über dem R²-Rest (s. **Schema 112**).^[157]



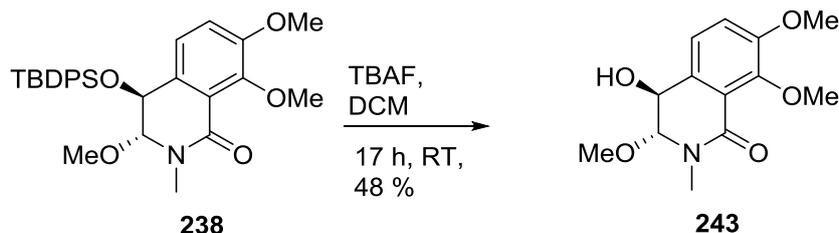
Schema 112: Die beiden gebildeten MTPA-Ester, bei der abhängig von der Konfiguration des Esters die Methoxygruppe oder die Phenylgruppe räumlich über den Resten R¹ und R² des Substrats liegt.

Durch Anisotropieeffekte von Aromatischen Systemen bewirken diese, dass die Atome, welche ober- oder unterhalb der Ringebene liegen eine Abschirmung erfahren, wodurch die Protonen eine Verschiebung im ¹H-NMR ins Hochfeld erfahren. Dadurch erfahren beim (*S*)-MTPA-Ester **241** die Protonen des R¹-Restes eine Verschiebung ins Hochfeld, wohingegen die Protonen des R²-Restes die Verschiebung ins Hochfeld bei (*R*)-MTPA-Ester **242** erfahren. Durch den Vergleich der Protonenverschiebungen aus beiden MTPA-Estern kann dann ermittelt werden, dass die Protonen, die im (*S*)-MTPA-Ester **241** weiter ins Hochfeld verschoben sind als im (*R*)-MTPA-Ester **242** zum R¹-Rest gehören und die Protonen, welche im (*R*)-MTPA-Ester **242** weiter ins Hochfeld verschoben sind als im (*S*)-MTPA-Ester **241** dem R²-Rest zuzuordnen sind. Für die praktische Durchführung bedeutet dies, dass lediglich die Differenz der NMR-Verschiebungen nach der Formel: $\Delta\delta_{SR} = \delta_S - \delta_R$ berechnet werden muss. Ist diese Differenz negativ, so erfahren die jeweiligen Protonen eine Verschiebung ins Hochfeld und liegen somit unterhalb des Phenylrings und können R¹ zugeordnet werden. Ist die Differenz positiv so handelt es sich um Protonen, die zu R² gehören.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration nach der Mosher Methode war es zunächst notwendig, die TBDPS-geschützten isolierten Verbindungen **202** sowie **236-238** mithilfe

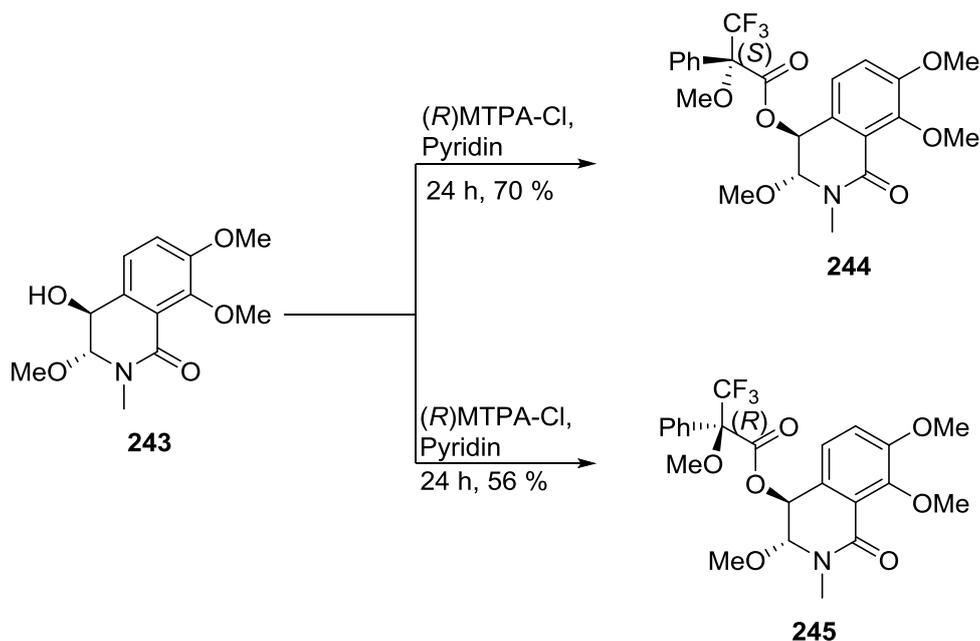
einer Fluoridquelle wieder zu entschützen, um anschließend mit den MTPA-Chloriden die Mosher Ester zu bilden. Im Rahmen dieser Arbeit wird dies allerdings nur anhand des TBDPS-geschützten Alkohols **238** exemplarisch gezeigt und verläuft für die übrigen Diastereomere und Enantiomere vollkommen analog.

Die Entschützung der TBDPS-Gruppe wurde nach einem Standardprotokoll durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zum Substrat **238** in DCM durchgeführt.



Schema 113: TBAF-Entschützung, die exemplarisch an TBDPS-Alkohol **238** gezeigt wird.

Nachdem ein vollständiger Umsatz bei der DC-Kontrolle zu erkennen war wurde die Reaktion aufgearbeitet und der Alkohol **238** konnte mit 48% Ausbeute isoliert werden. Diese Reaktion wurde nur mit einer geringen Menge an TBDPS-geschützten Alkohol **238** durchgeführt, da dieser Schritt nur zur Überprüfung der absoluten Konformation dient und auch die folgende Umsetzung zum Mosher Ester mit möglichst wenig Substanz durchgeführt werden sollte, da die entsprechenden MTPA-Chloride sehr teuer sind und nur ein Protonenspektrum der Zielverbindung benötigt wird.

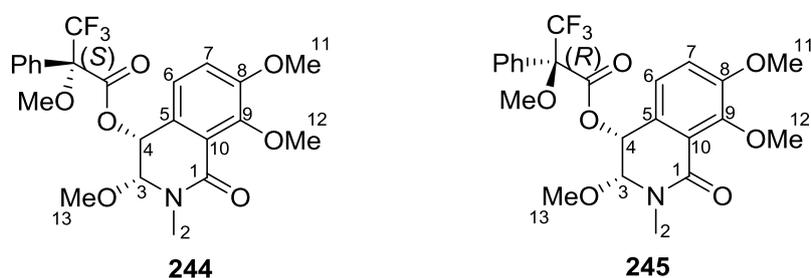


Schema 114: Bildung beider Mosher Ester exemplarisch an Alkohol **243**.^[157]

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

Da die Entschützung ohne weitere Schwierigkeiten verlief konnte als nächstes die Bildung beider Mosher Ester erfolgen (s. **Schema 114**). Der erhaltene Alkohol **243** wurde in Pyridin gelöst und die Hälfte der erhaltenen Lösungsmittelmenge wurde in einen weiteren Kolben überführt, sodass für die Bildung beider MTPA-Ester dieselbe Menge an Ausgangsmaterial zur Verfügung stand. Der Alkohol wurde dann mit den jeweiligen MTPA-Chloriden versetzt. Nach Aufarbeitung konnte der (*S*)-Mosher Ester **244** mit einer Ausbeute von 70% erhalten werden, während der (*R*)-Mosher Ester **245** mit einer Ausbeute von 56% isoliert werden konnte.

Tab.16: Mosher Ester Analyse der beiden erhaltenen Mosher Ester **244** und **245** zur Bestimmung der absoluten Konfiguration.



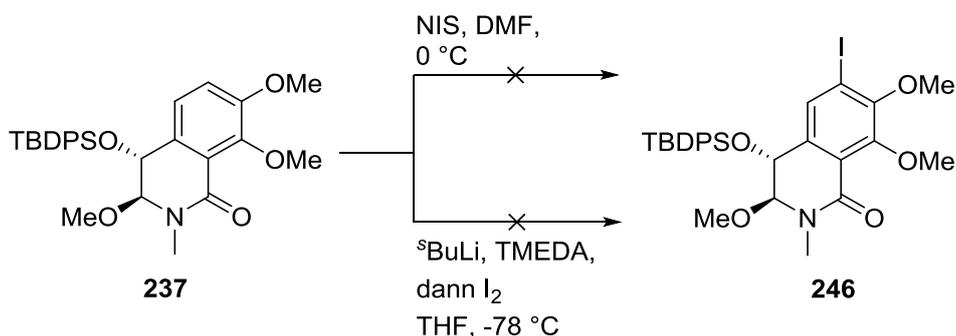
Proton	δ_S [ppm]	δ_R [ppm]	$\Delta\delta_{SR}$ [ppm]	Zuordnung
H-2	3.02	3.16	-0.14	R ¹
H-3	4.58	4.71	-0.13	R ¹
H-13	3.38	3.41	-0.03	R ¹
H-4	5.92	5.92	0.00	-
H-6	7.24	7.21	+0.03	R ²
H-7	7.04	7.02	+0.02	R ²

In **Tabelle 16** werden die Verschiebungen der einzelnen Protonen, welche sich in der Nähe des sekundären Alkohols an C-4-Position befinden, von beiden Mosher Estern aufgeführt. Nach Bildung der Differenz dieser Verschiebung findet anhand des Vorzeichens eine Zuordnung zu R¹ bzw. R² statt. Als Ausgangspunkt wird das Proton H-4 genommen, welches als das Proton am sekundären Alkohol dieselbe Verschiebung in beiden Spektren aufweist. Sämtliche Protonen, die unterhalb des sekundären Alkohols gelegen sind weisen eine negative Differenz auf und können somit R¹ zugeordnet, während die aromatischen Protonen H-6 und H-7, die oberhalb des Alkohols liegen positive Differenzen haben und somit zu R² gehören. Dadurch ergibt sich eine *S*-Konfiguration für den sekundären Alkohol an C-4-Position für die

Verbindung **243**. In Kombination mit der NOESY-Analyse zur Bestimmung der relativen Konfiguration und in Übereinstimmung mit den übrigen Ergebnissen konnten die absoluten Konfigurationen, wie sie in **Schema 109** für alle vier Verbindungen gezeigt sind, bestätigt werden.

Durch die eindeutige Zuordnung der absoluten Konfigurationen ergibt sich, dass das gewünschte *R,R*-Produkt **202** ausgehend von dem Vier-Komponenten-Gemisch **235** mit nur 12% Ausbeute erhalten werden konnte. Allerdings können die übrigen Fraktionen für Testreaktionen verwendet werden. Weiterhin kann für die Sharpless Dihydroxylierung ein Enantiomerenverhältnis *er* von *R/S* an der konfigurationsstabilen C-4-Position von 2:1 festgestellt werden. Somit würde das gewünschte *R,R*-Diol als Hauptprodukt entstehen wenn die C-3 Position konfigurationsstabil wäre.

Da die absolute Konfiguration aller vier Komponenten nun eindeutig bestimmt werden konnte, wurde versucht die Synthese fortzusetzen, indem der TBDPS-Alkohol **237** direkt zum 7-Iod-isoquinolidin **246** umgesetzt wird (s. **Schema 115**).



Schema 115: Versuch das Iodid **246** über zwei verschiedene Methode zu generieren.

Zunächst wurde versucht mit NIS in DMF das Iodid einzuführen. Dabei konnte nur das Edukt mit 88% reisoliert werden. Aber auch unter *ortho*-lithiierungs Bedingungen durch Verwendung von *sec*-BuLi und TMEDA bei -78 °C und abschließender Zugabe von Iod konnte das gewünschte Produkt nicht synthetisiert werden. Daher wurde entschieden, dem ursprünglichen Syntheseplan zu folgen und im Weiteren die aromatischen Methoxygruppen an C-8- und C-9-Position zu entschützen.

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes



Schema 126: Versuchte Entschützung der aromatischen Methoxygruppen mit Bortribromid.

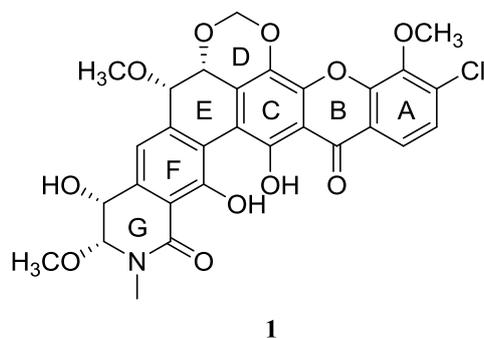
Dabei wurden die an Isochinolidinon **202** bereits erfolgreich getesteten Bedingungen verwendet, bei denen Bortribromid langsam bei -78 °C zum Substrat zugetropft wurde. Allerdings konnte unter keinen Bedingungen das gewünschte Diol **247** gewonnen werden. Stattdessen fand eine Zersetzung statt, bei der teilweise das aromatische System verloren ging oder auch das Diol und die Protonen an C-3 und C-4 in den NMR-Spektren verschwanden. Es konnte allerdings nicht bestimmt werden, welcher Prozess genau ablief.

An dieser Stelle in der Synthese wurden weitere Versuche zunächst zurückgestellt. Die aus der Synthese des 3. Ansatzes gewonnenen Erkenntnisse konnten erfolgreich auf die Synthese des 1. Ansatzes angewendet werden und führten dort zu weiteren Erfolgen.

Kap. 4.4.2 Syntheseresultate des Südfragments des 3. Ansatzes

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wohlleben von der Universität Tübingen beschäftigt sich mit der Erforschung der biologischen Aktivität des sehr Potenten Antibiotikums Lysolipin I (**1**).

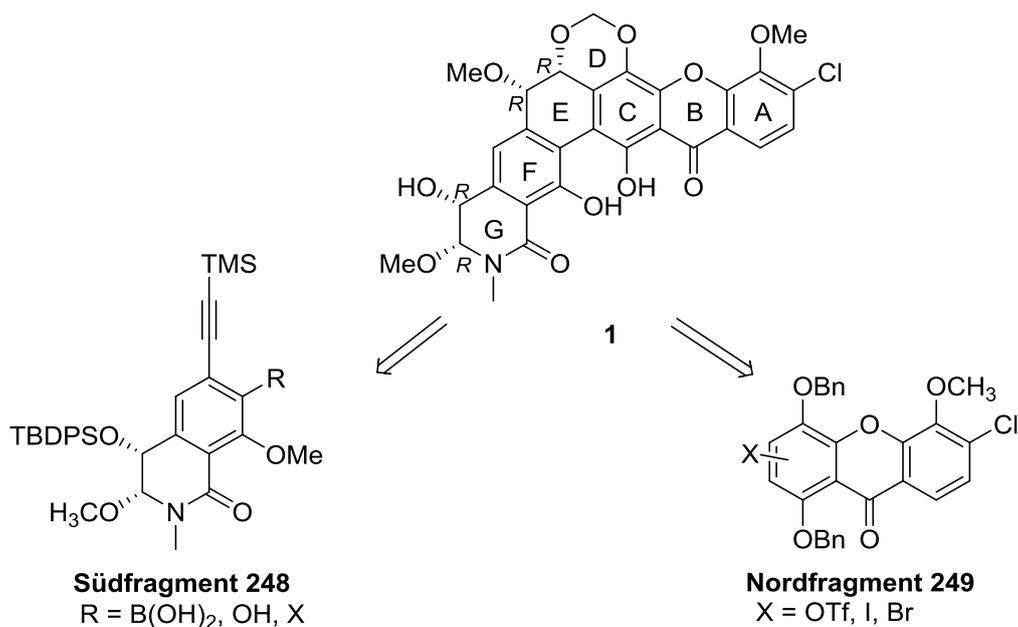


Schema 117: Struktur des Antibiotikums Lysolipin I (**1**).

Lysolipin I (**1**) ist ein aromatisches Polyketid, welches eine sehr hohe biologische Aktivität gegenüber grampositiven, wie auch gramnegativen Bakterien besitzt. Allerdings besitzt dieses Antibiotikum dabei eine hohe Toxizität. Erste Ergebnisse zur Senkung dieser Toxizität wurden bereits mittels *genetic engeneering*, als auch auf semipräoperativen Wege durch Derivatisierung am isolierten Material durchgeführt.^[41,58] Um weitere Derivate zu erzeugen, wurde in Betracht gezogen diese vollständig auf chemischen Weg zu synthetisieren, weshalb zunächst eine Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) benötigt werden würde.

Zwar wurde bereits früher von Duthaler *et al.*^[59-61] Versuche unternommen Lysolipin I (**1**) zu synthetisieren, führten jedoch nicht zum Ergebnis. Daher sollte im Rahmen dieser Arbeit zunächst ein neuer Retrosyntheseansatz aufgestellt und eine Synthese für Lysolipin I (**1**) entwickelt werden. Weiterhin sollte der aufgestellte Syntheseplan soweit wie möglich umgesetzt werden um im besten Fall Lysolipin I (**1**) zu generieren.

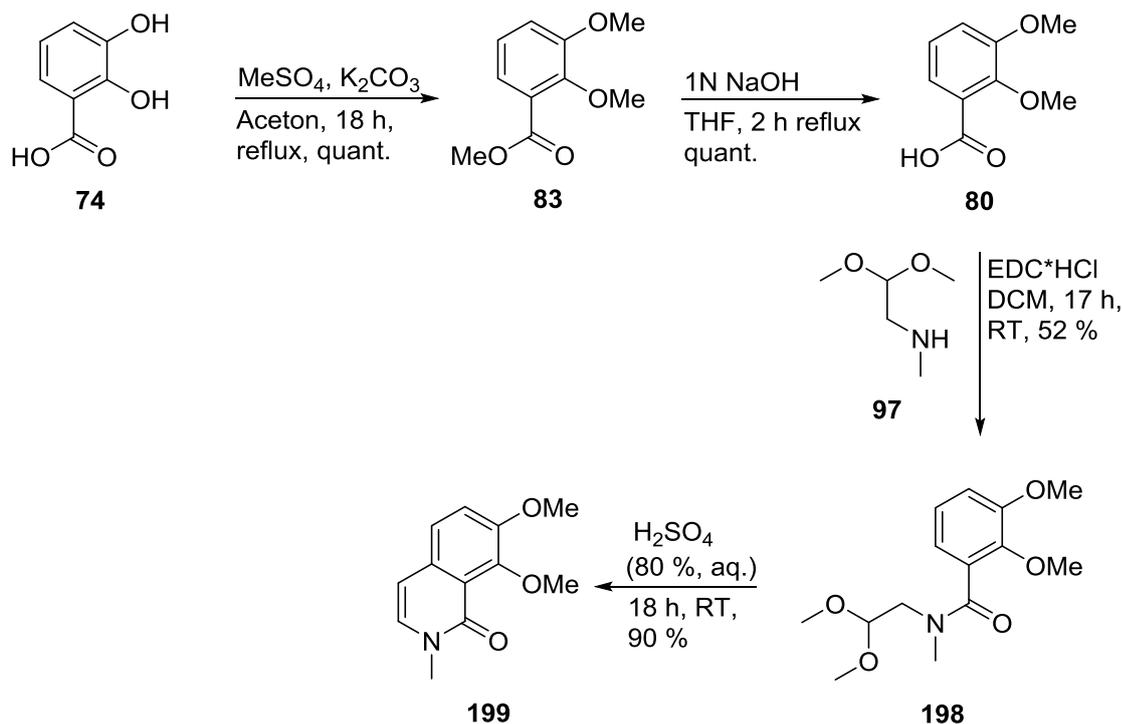
Bei der Planung der Retrosynthese wurde ein Ansatz verfolgt, bei der Lysolipin I (**1**) in zwei Fragmente gespalten werden soll, die separat aufgebaut und später über eine Variable Kupplungsstrategie verknüpft werden sollten. Die beste Stelle für Fragmentierung war die Spaltung des Moleküls am Phenanthrenring E, sodass das Nordfragment **249**, sowie das Südfragment **248** als potentielle Vorläufer ins Auge gefasst wurden. Durch die Wahl des Restes R im Südfragment und die Position der guten Abgangsgruppe in Nordfragment **249** könnten verschiedene Kupplungsstrategien verwirklicht werden.



Schema 118: Retrosynthese von Lysolipin I (**1**) in Nordfragment **248** und Südfragment **249**.

Nachdem erste Erfolge bei der Synthese des Nordfragments erzielt wurden, wurde dieses Projekt *an Alexander Kilian* übergeben, der nach Umstellung der Synthesestrategie des Xanthonensystems erfolgreich das Nordfragment synthetisieren konnte.^[101] Daher wurde sich in dieser Arbeit auf die Synthese des Südfragments konzentriert. Ein großes Problem dieser Arbeit war der Aufbau des Isochinolidinonsystems des Fragments **274**. Jedoch konnten im Rahmen der Synthese des 3. Ansatzes Reaktionsbedingungen gefunden werden mit denen zuverlässig das Isochinolidinon in guten Ausbeuten zu erhalten war.

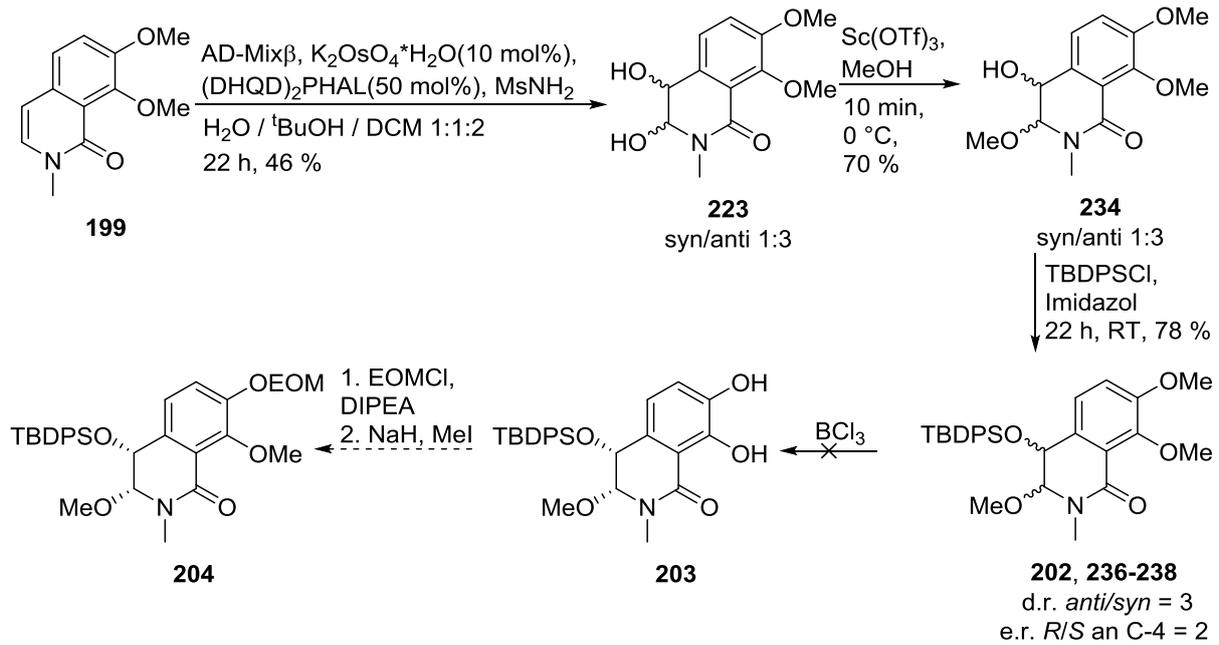
Nach Methylierung und basischer Verseifung konnte mit quantitativen Ausbeuten ausgehend von 2,3-Dihydroxybenzoesäure (**74**) zunächst Benzoesäure **80** erzeugt werden, welche dann mit Aminoacetol **97** mit 52% Ausbeute amidiert werden konnte. Isochinolidinon **227** konnte in 80 %iger wässriger Schwefelsäure dann mit exzellenten Ausbeuten über eine Pomeranz-Fritsch Cyclisierung generiert werden. Insgesamt wurde bis zu dieser Stufe eine Gesamtausbeute von 47% erzielt werden. Diese Ausbeute kann wahrscheinlich durch die Verwendung von COMU als Kupplungsreagenz für die Amidierung anstelle von EDC-Hydrochlorid noch gesteigert werden, wenn ähnlich gute Ausbeuten an diesem Fragment erzielt werden können, wie sie an ähnlichen Substraten erreicht wurden.



Schema 120: Synthese des Isochinolidinons **199** in der Synthese des 3. Ansatzes.

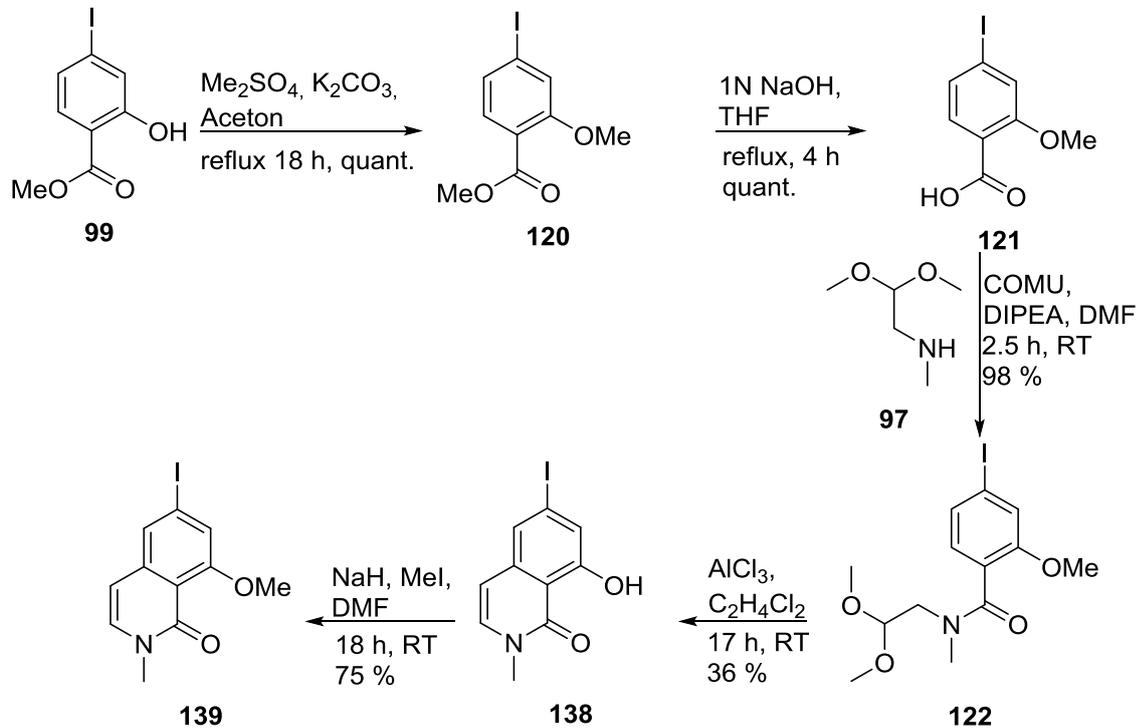
Nach erfolgreicher Synthese des Isochinolidinons **199** konnten, nach einer ausgedehnten Testreihe, Bedingungen gefunden werden unter denen die Sharpless Dihydroxylierung funktionierte, durch zusätzliche Mengen an Osmiumkatalysator und Ligand.^[151] Allerdings wurde das Diol **223** als ein Gemisch aus Enantiomeren und Diastereomeren gewonnen. Das Diastereomerenverhältnis, sowie das Enantiomerenverhältnis konnte erst nach Methylierung des Halbaminals zum *N,O*-Acetal mit Scandiumtriflat und TBDPS-Schätzung des Alkohols an C-4-Position bestimmt werden. Erst auf dieser Stufe war es möglich, das Vier-Komponentengemisch durch HPLC zu trennen und anschließend eine Mosher Esteranalyse und eine NOESY-Analyse durchzuführen. Es wurden dabei die in **Schema 121** gezeigten Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnisse erhalten. Bei *Z*-Olefinen ist Selektivität für den Angriff durch Osmium, die durch die Wahl des Liganden bestimmt wird, geringer als bei *E*-Olefinen. Allerdings könnte durch den Wechsel von (DHQD)₂PHAL-Liganden zu (DHQD)₂Pyr- oder (DHQD)₂AQN-Liganden, welche besser für *Z*-Olefine geeignet sind die Enantioselektivität erhöht werden.^[159] Die Diastereoselektivität kann nur dadurch verbessert werden, indem das konformationslabile Halbaminal umgangen wird.

Kap. 5 Zusammenfassung und Ausblick



Schema 121: SAD und Schutzreaktionen zu TBDPS-Alkohol mit Trennung der Diastereomere und Enantiomere auf dieser Stufe durch HPLC.

Die Synthese konnte danach allerdings nicht fortgesetzt werden, da die folgende Entschützung der aromatischen Methoxygruppen zur Zersetzung der Moleküle führten. Durch die Erkenntnisse, die im Laufe der Synthese des 3. Ansatzes gewonnen wurden, konnten weitere Fortschritte bei der Synthese des 1. Ansatzes erzielt werden.

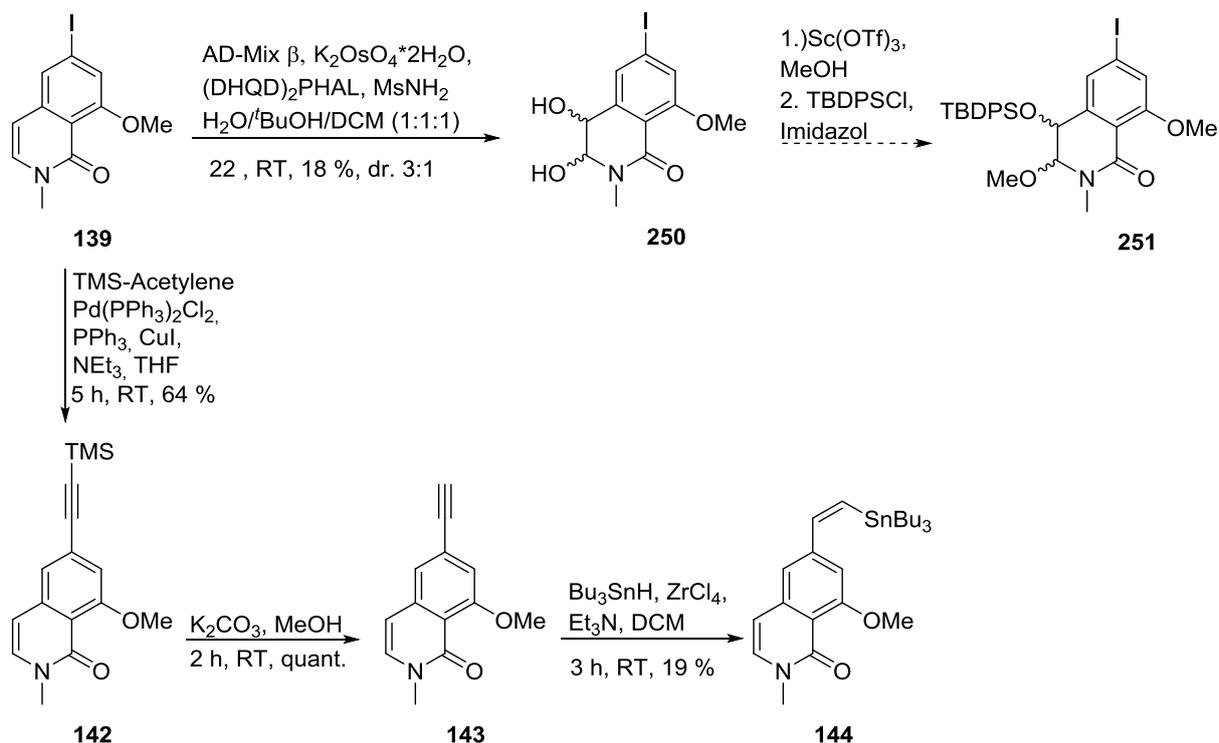


Schema 122: Synthese der 1. Generation beginnend bei Methyl-4-iodsalicylat **99**.

Kap. 5 Zusammenfassung und Ausblick

Unter identischen Bedingungen und Ausbeuten konnte für Methyl-4-iodsalicylat **99** die Carbonsäure **121** synthetisiert werden, wie analog bei 2,3-Dihydroxybenzoesäure (**73**). Durch die Verwendung von COMU[®] als Kupplungsreagenz statt EDC-Hydrochlorid konnte die Ausbeute für Amid **122** auf 98% erhöht werden. Die besten Ausbeuten für die anschließende Pomeranz-Frizsch Cyclisierung wurden mit Aluminiumchlorid erhalten, wobei die Methoxygruppe ebenfalls gespalten wurde. Diese konnte aber nachträglich durch Natriumhydrid und Methyljodid wieder eingeführt werden.

Da es nun auch an diesem Fragment möglich war, das Isochinolidinon **139** zuverlässig mit einer Gesamtausbeute von 26% zu synthetisieren, konnte die Synthese durch Sharpless Dihydroxylierung fortgesetzt werden. Dabei wurde eine lange Testreihe umgangen, indem dieselben Reaktionsbedingungen verwendet wurden, unter denen schon in der Synthese der 3. Generation die Sharpless Dihydroxylierung erfolgreich durchgeführt werden konnte. Zwar konnte die Reaktion beim ersten Versuch erfolgreich mit 18% Ausbeute durchgeführt und analysiert werden, allerdings war es nicht möglich diesen Erfolg zu wiederholen.

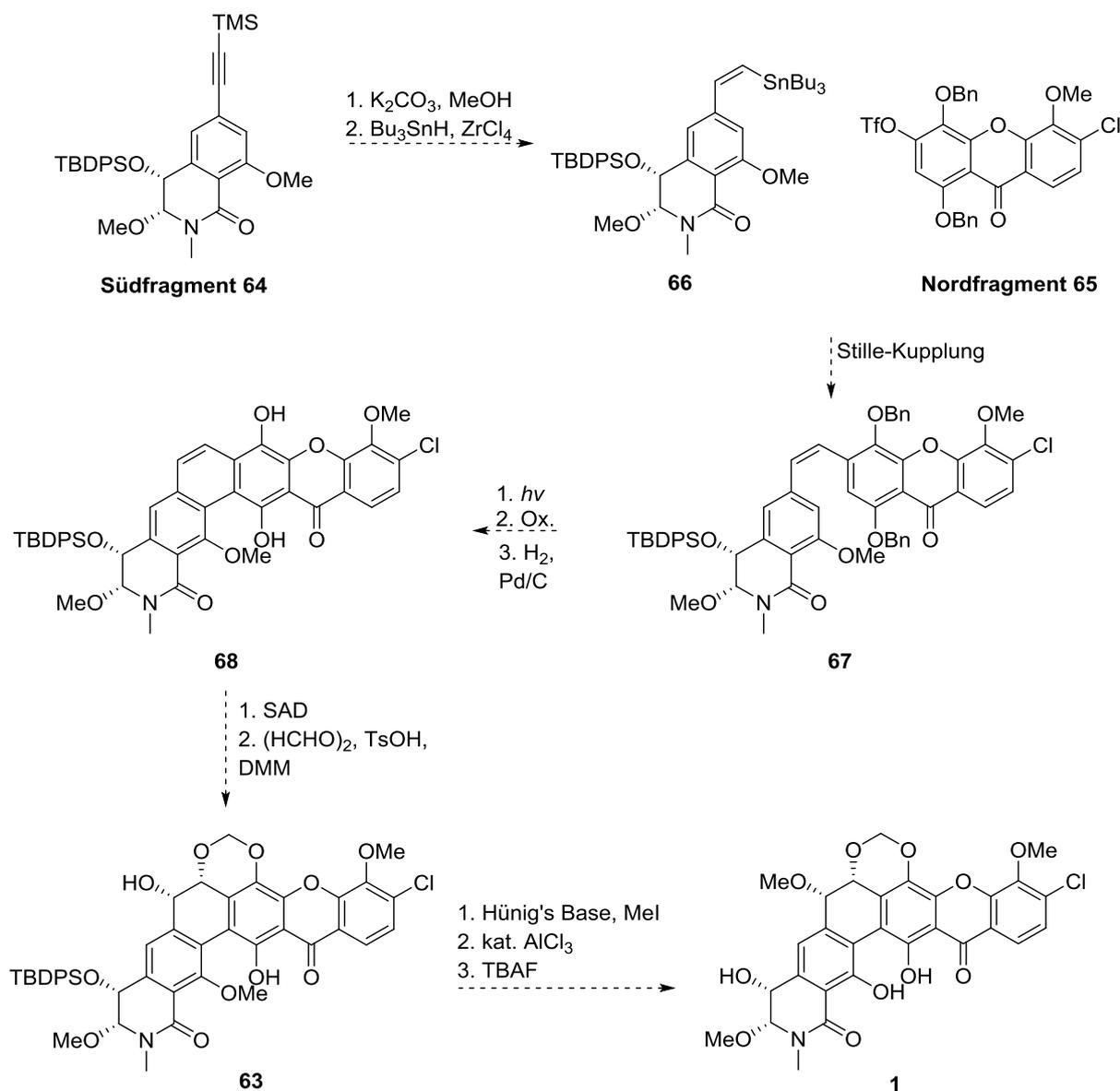


Schema 123: Sharpless-Dihydroxylierung und Sonogashira-Kupplung zur Vorbereitung der Fragmentkupplung.

Da die Sharpless Dihydroxylierung nach erstmaligem Erfolg nicht reproduzierbar war, stellte für die Synthese einen enormen Rückschlag dar, da dies die einzige Reaktion ist, die zur Vollendung des Südfragments fehlt. An Isochinolidinon **139** konnte nämlich erfolgreich die

Sonogashira-Kupplung mit TMS-Acetylene durchgeführt werden. Auch die darauffolgende TMS-Entschützung verlief quantitativ und die Sequenz konnte abgeschlossen werden, indem das terminale Alkin **143** *Z*-selektiv mit 19% Ausbeute hydrostannyliert wurde. Mit dem erhaltenen Stannan **144** wurden bereits erste Tests unternommen die Fragmente zu kuppeln.

Weitere Testversuche zur Kupplung von Nord- und Südfragment wurden bereits von Alexander Kilian durchgeführt und werden auch weiterhin Gegenstand seiner Promotionsarbeit sein.^[101] Sobald es Alexander Kilian gelingt Bedingungen zu finden unter denen eine Kupplung der beiden Fragmente möglich ist, sind nur noch wenige Schritte zur Vervollständigung der Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) notwendig. Von Fragment **68** ausgehend muss die Phenanthrendoppelbindung mit einer SAD enantioselektiv dihydroxiliert werden (s. **Schema 124**). Nach Verbrückung zum 1,3-Acetal zum Substrat **63**, muss die zweite Hydroxyfunktion dieses Diols noch Methyliert werden. Die Synthese von Lysolipin I (**1**) könnte dann durch Entfernung der Schutzgruppen abgeschlossen werden.

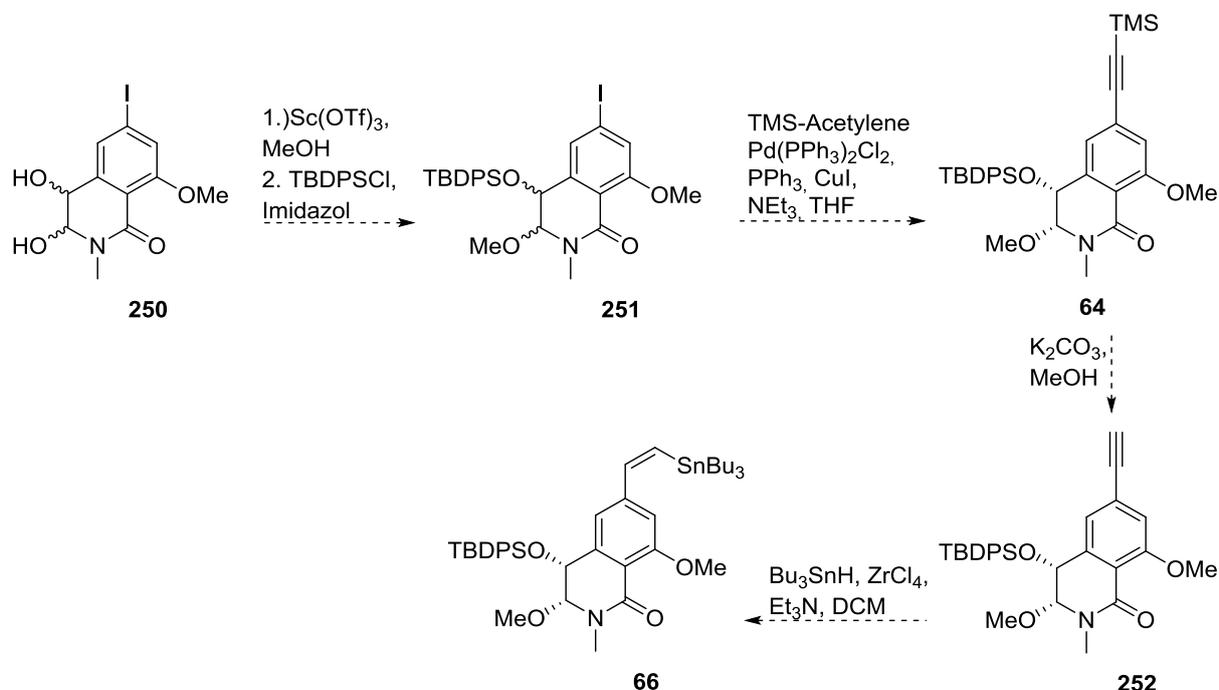


Schema 124: Abschluss der Totalsynthese von Lyslipin I (1) nach erfolgreicher Fragmentkupplung.

Da Alexander Kilian bereits an Reaktionsbedingungen zur Kupplung von Nord- und Südfragment forscht sollte der Abschluss der Synthesen des Südfragments im Vordergrund stehen.

In zukünftigen Arbeiten an diesem Projekt sollte der Fokus daher auf der Etablierung der Sharpless Dihydroxylierung an Isoquinolidinon **139** liegen. Da bereits nachgewiesen werden konnte, dass die Reaktion möglich ist und ausschließlich die Reproduzierbarkeit ein Problem darstellt, sollte durch weitere Forschung eine geeignete Lösung gefunden werden können. Sollte dies der Fall sein, so kann auch ein erfolgreicher Abschluss der Synthese des Südfragments angenommen werden, da bereits gezeigt werden konnte, dass die Folgereaktionen mit akzeptablen Ausbeuten durchführbar sind. Die Bedingungen für die

Bildung des *N,O*-Acetals sowie die TBDPS-Schützung die zu Fragment **251** führen wurden bei der Synthese des 3. Ansatzes bereits verwendet und sollten ohne Weiteres auch auf Diol **250** übertragbar sein.

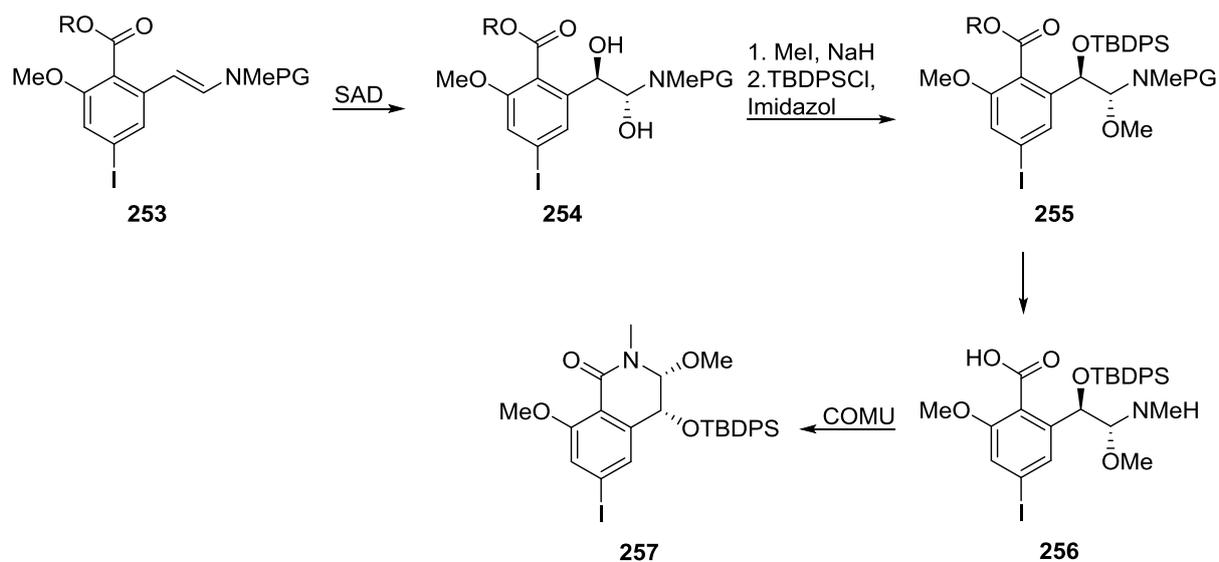


Schema 125: abschließende Reaktion zu Südfragment **64** nach Etablierung der SAD und weitere Syntheseschritte zur Vorbereitung der Kupplung mit dem Nordfragment **65**.

Zum Abschluss der Südfragmentsynthese müsste noch die Sonogashira-Kupplung durchgeführt werden. Diese wurde bereits an Isoquinolidinon **139** optimiert und die Anwesenheit der beiden zusätzlichen Gruppen sollte einen geringen Einfluss auf die Reaktivität dieser Reaktion haben.

Sollte die SAD an Isoquinolidinon **139** nicht reproduzierbar ermöglicht werden können, so sollte in Betracht gezogen werden, dass das Diol bereits vor dem Ringschluss eingeführt und geschützt wird. Beispielsweise könnte Enamin **253** als Vorläufer dienen, welcher dann dihydroxyliert werden würde und anschließend mit den entsprechenden Schutzgruppen versehen wird. Nach Verseifung des Esters und der Spaltung der Aminschutzgruppe könnte abschließend das Amid durch Carbonsäureaktivierung mit COMU[®] erfolgen.

Kap. 5 Zusammenfassung und Ausblick



Schema 126: möglicher Zugang zu Südfragmentvorstufe **283** über eine Amidkupplung nach Einführung des Diols.

Sobald die Synthese des Südfragments abgeschlossen werden kann, besteht eine gute Chance, dass durch die Arbeiten von Alexander Kilian auch die Totalsynthese von Lysolipin I (**1**) zum vervollständigt werden kann.

Kap. 5 Zusammenfassung und Ausblick

6. Experimenteller Teil

6.1 General remarks

All reactions performed under dry conditions were carried out under an argon atmosphere in flame-dried glassware, which had been cooled under argon unless otherwise noted. All reactants were handled by using standard Schlenk techniques. All reaction flasks were equipped with rubber septa and all reactants were transferred via plastic or Hamilton syringes unless otherwise mentioned. Reaction temperatures above rt refer to oil bath temperatures or Heat-on block temperatures by Heidolph, which both were controlled by a temperature modulator. For temperatures below 0 °C cooling baths with acetone/dry ice (- 78 °C), water/ice (0 °C) or a Huber TC100E-F-NR cooler for other temperatures below 0 °C were used.

All reagents were purchased from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, TCI, Acros Organics, ABCR, Alfa Aesar, Carbolution Chemicals) or from the central chemical storage of the University of Bonn in the highest available grade. Dry solvents (THF, DCM, toluene, acetonitrile and diethylether) were taken out of an MB-SPS 800 solvent purification system and stored over molecular sieve. Other dry solvents (DMF, DMSO, MeOH) were obtained from former noted commercial suppliers stored over molecular sieve. Ethyl acetate was distilled over a packed column (1m) and cyclohexane and DCM were distilled over a Vigreux colonne. Unless otherwise noted all chemicals were used without any further purification.

All reactions were monitored by TLC on silica gel 60 F₂₅₄ precoated plates (0.2mm SiO₂, Macherey Nagel) or on silica gel 60 RP-18 F_{254S} on precoated plates (Merck), and visualized by using UV-light (254 and 365 nm), stained with a KMnO₄ solution (1.5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 1.25 ml 10 % NaOH in 200 mL H₂O) or stained with *Seebach's reagent* (5.0 g Ce(SO₄)₂, 25 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄ * 4 H₂O, 50 mL concentrated H₂SO₄ and 0.45 L H₂O) with subsequent heating. For flash column chromatography, silica gel (pore size 60Å, 40-63 µm) purchased from Merck or Aldrich was used.

Optical rotation (α) were measured with a Anton Paar MCP 150 Polarimeter in a 10 mm (1 mL) cuvette and are uncorrected.

Kap. 6.1 General remarks

^1H - and ^{13}C -NMR, as well as HH-COSY, HSQC, HMBC and NOESY-spectra were measured on Bruker AVI-300, DRX-300, DPX-300, DPX-400, DRX-500, AVIII-500 and AVIII-700 spectrometers with ^{13}C operating frequencies of 75, 100, 125, and 176 MHz, respectively. Chemical shifts (δ) are reported in ppm relative to trimethylsilane ($\delta = 0.00$ ppm) and all spectra were calibrated to the corresponding residual undeuterated solvent.^[160] ^1H -NMR Data for spectra were reported as follows: chemical shifts (multiplicity, coupling constants in Hertz, number of hydrogens). For multiplicity following abbreviations were used: s (singulett), d (duplett), t (triplett), q (quartett), quint (quintett), m (multiplett), br. (broad).

Mass spectra (MS) and High Resolution Mass Spectra (HRMS) were recorded on Bruker Daltonics micrOTOF-Q, Bruker Daltonics autoreflex II TOF/TOF, Thermo FisherScientific Orbitrap XL and Thermo Finnigan MAT 95 XL. Ionization technique and molecular ion peak are given in combination with characteristic fragmentations.

Analytical and semi preparative High performance liquid chromatography (HPLC) were carried out in the HPLC-Pool of the University of Bonn by Andreas Schneider using three different system of the company "Knauer wissenschaftliche Geräte GmbH":

System A (analytical): "PLATINblue"-series consisting of 2 two pumps P-1 (with 5 mL pump head, analytical 2-channel-online-degasser and static mixing chamber "SmartMix 100"), Autosampler AS-1, column oven T-1 and photodiode array detector PDA-1.

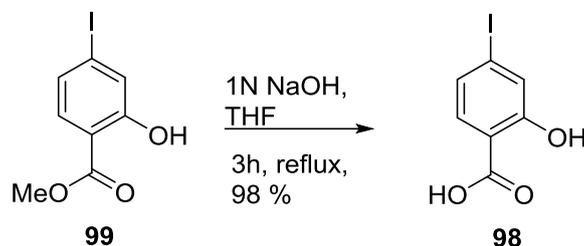
System B (analytical): high pressure gradient system from the "Azura"-series including a binary HPG pump P 6.1L (with 10 mL pump head, 2-channel-online-degasser and static mixing chamber), auto sampler 3950, column oven CT 2.1, photodiode array detector DAD 6.1L and a refraction index -detector RID 2.1L.

System C (semi preparative): high pressure gradient system from the "Azura"-series consisting of a binary HPG pump P 6.1L (with 50 mL pump head and a static mixing chamber), assistant ASM 2.1L (with 2-channel-online-degasser DG 2.1F, feed pump P 2.1S and an electronic injection valve V 2.1 S), a multi wave length detector MWL 2.1 and an electronic 16-port-1-channel-switching valve V 2.1S for fraction collection and the possibility for peak recycling.

All systems were controlled by Chromgate software version 3.3.2. All solvents used were purchased by the central chemical store of the University of Bonn in HPLC grade.

6.2 Synthesis of the southern fragment of the first approach

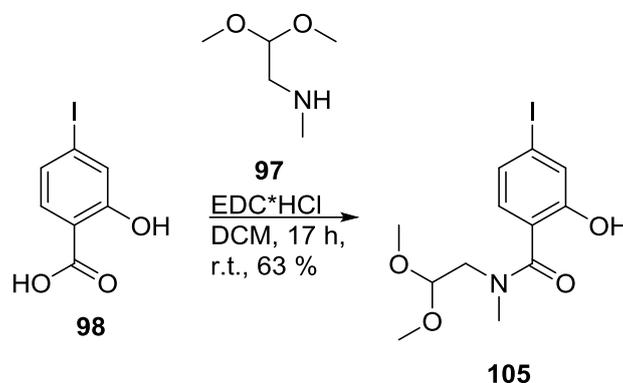
4-iodosalicylic acid (**98**)^[85]



Methyl-4-iodo-salicylate (**99**) (4.82 g, 17.34 mmol) was dissolved in 80 mL THF before Sodium hydroxide was added (1 N, aq., 37.3 mL, 37.3 mmol, 2.20 eq.). The resulting mixture was stirred under reflux for 3 h until a complete conversion could be detected. THF was evaporated and the remaining aqueous phase was acidified to pH 1 with 1N HCl_{aq.}. A white precipitate was formed, which could be extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting white solid could be identified as salicylic acid **97** (4.49 g, 17.0 mmol, 98%) and was used without further purification.

$R_f = 0.43$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD, 298 K) $\delta = 7.56$ (d, $J = 8.3$, 1H), 7.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.3$, 1.6 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD₃OD, 298 K) $\delta = 173.2$, 163.2, 132.5, 129.6, 127.5, 113.6, 102.9; HRMS (EI-TOF) m/z [M]⁺• calcd for C₇H₅IO₃ 263.9283; found 263.9284.

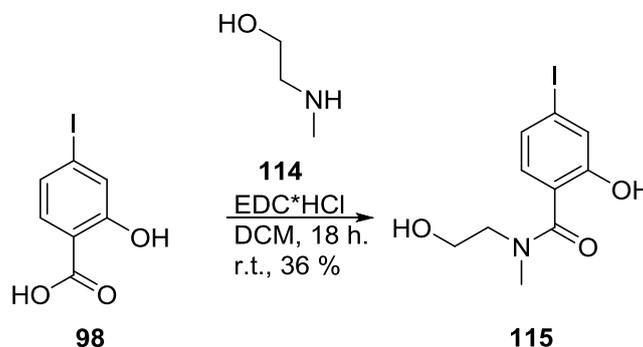
***N*-acetaldehydedimethylacetale-*N*-methyl-4-iodo-salicylamide (105)^[94]**



To a stirring solution of 4-iodosalicylic acid (**98**) (700 mg, 2.65 mmol) in 35 mL dry DCM at r.t. was added EDC-hydrochloride (1.03 g, 5.30 mmol, 2.0 eq.). The solution was stirred for 5 min before (methylamino)acetaldehydedimethylacetale (**97**) (0.69 mL, 5.30 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred for 17 h at this temperature and was quenched by the addition of water (20 mL) afterwards. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with 1N HCl_{aq.} (20 mL) and saturated sodium hydrogencarbonate solution (aq., 20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:2) to obtain amide (**104**) (534 mg, 1.46 mmol, 56%) as a colorless oil.

$R_f = 0.33$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 7.40$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.41 (s, 6H), 3.20 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 159.2, 135.4, 129.5, 129.1, 127.9, 127.3, 126.3, 125.9, 102.8, 98.4, 55.0$; HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₆NaNIO₄ 388.0016; found 388.0014.

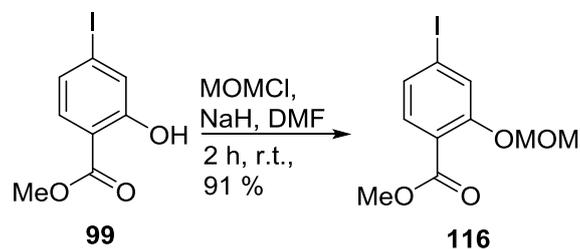
***N*-(2Hydroxyethyl)-*N*-Methyl-4-iodosalicylamide (115)^[94]**



To a stirring solution of 4-iodosalicylic acid (**98**) (200 mg, 0.76 mmol) in 10 mL dry DCM at r.t. was added EDC-hydrochloride (294 mg, 1.52 mmol, 2.0 eq.). The solution was stirred for 5 min before (2-Hydroxyethyl)methylamine (**114**) (0.12 mL, 1.52 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred for 18 h at this temperature and was quenched by the addition of water (10 mL) afterwards. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with 1N HCl_{aq.} (10 mL) and saturated sodium hydrogencarbonate solution (aq., 10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:2) to obtain amide **115** (534 mg, 1.46 mmol, 56%) as a colorless oil.

$R_f = 0.11$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 7.37$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.22(dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.17 (s, 6H); HRMS (ESI-TOF) m/z [M +Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₂NaNIO₃ 321.9935; found 321.9937.

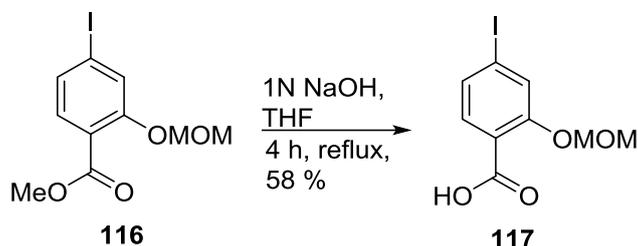
Methyl-2-(Methyloxymethylen)-4-iodosalicylate (116)^[163]



Under Argon sodium hydride (60 wt% in paraffine oil, 77.0 mg, 1.98 mmol, 1.1 eq.) was suspended in 2 mL dry DMF and cooled to 0 °C in an ice bath. To this suspension salicylate **99** (500 mg, 1.80 mmol) dissolved in 3 mL dry DMF was added and stirred for 15 min before MOMCl (0.16 mL, 2.16 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred for another 90 min before quenching with water (15 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 35 mL) and the combined organic layers were washed with water and brine (15 mL each). The solution was dried over MgSO₄ and after removal of the solvent the MOM-protected product **116** (578 mg, 1.64 mmol, 91%) could be obtained as a yellowish oil without further purification.

$R_f = 0.36$ (cyclohexane/ethyl acetate 3:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 7.57$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 166.2, 157.0, 132.6, 131.0, 125.8, 121.0, 99.7, 95.4, 56.7, 52.3$; HRMS (EI-TOF) m/z [M]⁺ calcd for C₁₀H₁₁IO₄ 321.9702; found 321.6968.

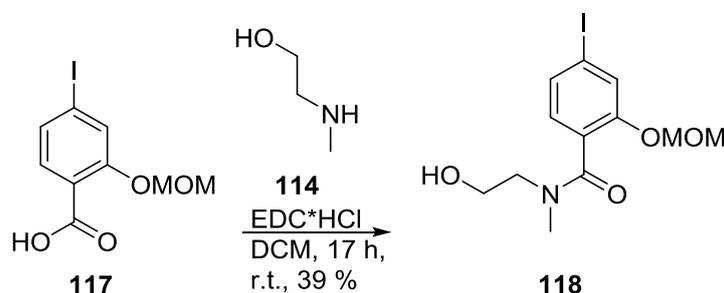
2-(Methyloxymethylen)-4-iodosalicylic acid (117**)^[85]**



Methylsalicylate **116** (528 mg, 1.64 mmol) was dissolved in 10 mL THF before Sodium hydroxide was added (1 N, aq., 3.50 mL, 35.0 mmol, 2.20 eq.). The resulting mixture was stirred under reflux for 4 h until a complete conversion could be detected. THF was evaporated and the remaining aqueous phase was acidified to pH 5 with 1 N HCl_{aq.}. A white precipitate was formed, which could be extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic phases were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Salicylic acid **117** (292 mg, 0.95 mmol, 58%) was obtained as a colorless oil and was used without further purification.

R_f = 0.41 (cyclohexane/ethyl acetate 1:3); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 298 K) δ = 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); HRMS (EI-TOF) m/z [M]⁺• calcd for C₉H₉IO₄ 307.9546; found 307.9545.

***N*-(2-Hydroxyethyl)-*N*-methyl-2-(methyloxymethylen)-4-iodo-salicylamide (**118**)^[94]**



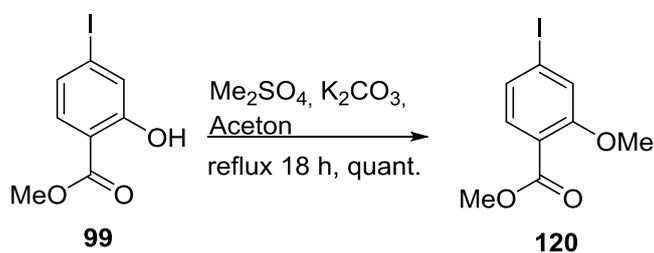
To a stirring solution of salicylic acid **117** (1.31 g, 4.26 mmol) in 50 mL dry DCM at r.t. was added EDC-hydrochloride (1.65 g, 8.52 mmol, 2.0 eq.). The solution was stirred for 5 min before (2-Hydroxyethyl)methylamine **114** (0.69 mL, 8.52 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred for 17 h at this temperature and was quenched by the addition of water (50 mL) afterwards. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with 1N HCl_{aq.} (30 mL) and saturated sodium hydrogencarbonate solution (aq., 30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:9) to obtain amide **118** (600 mg, 1.64 mmol, 39%) as a 1:2 mixture of rotamers.

$R_f = 0.08$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:9);

Rotamer A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 7.51$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H) 3.89 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.93 (s, 3H);

Rotamer B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 7.52$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H) 3.69-3.60 (m, $J = 2$ H), 3.48 (s, 3H), 3.33 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.13(s, 3H); HRMS (ESI-TOF) m/z [M +Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₆NaNIO₄ 388.0016; found 388.0018.

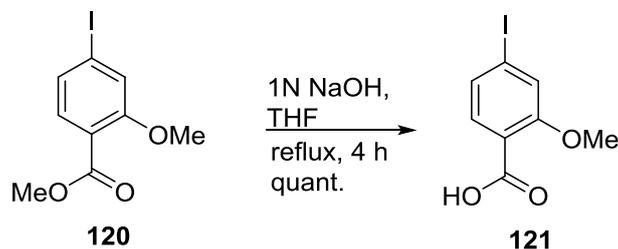
Methyl-2-Methoxy-4-iodosalicylate (120)^[85]



To a stirring solution of Methyl-4-iodosalicylate **99** (500 mg, 1.80 mmol) in 8 mL acetone was added subsequently potassium carbonate (282 mg, 2.07 mmol, 1.15 eq.) and dimethyl sulfate (0.19 mL, 2.07 mmol, 1.15 eq.). The suspension was stirred under reflux for 18 h and cooled to r.t. afterwards. The precipate was filtered off and washed thoroughly with acetone. The filtrate was concentrated in vacuo and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate 3:1). The desired product **120** (527 mg, 1.80 mmol, quant.) was yielded as a colorless oil.

$R_f = 0.21$ (cyclohexane/ethyl acetate 3:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta = 7.49$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta = 166.1, 159.2, 132.8, 129.5, 121.6, 119.5, 100.0, 56.3, 52.2$; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{NaIO}_3$ 314.9489; found 314.9485.

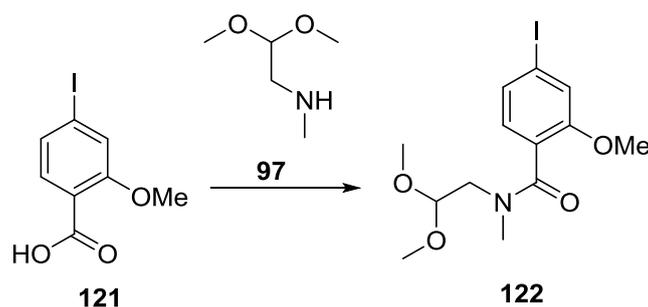
2-Methoxy-4-iodosalicylic acid (121)^[85]



Methyl-2-Methoxy-4-iodo-salicylate (**120**) (480 mg, 1.64 mmol) was dissolved in 10 mL THF before sodium hydroxide was added (1 N, aq., 3.50 mL, 3.50 mmol, 2.20 eq.). The resulting mixture was stirred under reflux for 4 h until a complete conversion could be detected. THF was evaporated and the remaining aqueous phase was acidified to pH 1 with 1 N HCl_{aq.}. A white precipitate was formed, which could be extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting white solid could be identified as salicylic acid **121** (456 mg, 1.64 mmol, quant.) and was used without further purification.

$R_f = 0.43$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:2); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 10.44$ (bs, 1H) 7.88 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 164.7, 157.7, 134.7, 131.7, 121.2, 117.3, 101.7, 57.0$; HRMS (ESI-TOF) m/z [M -H+2Na]⁺ calcd for C₈H₆Na₂IO₃ 322.9152; found 322.9143.

2-Methoxy-4-iodobenzoic acid (acetaldehyde dimethylacetal) methylamide (122)^[94,106]



Method A^[94]: To the mixture consisting of 2-Methoxy-4-iodobenzoic acid (**121**) (700 mg, 1.85 mmol) and EDC-hydrochloride (0.72 g, 3.70 mmol, 2.00 eq.) in 35 mL dry DCM was added (methylamino) acetaldehyde dimethylacetal **97** (0.48 mL, 3.70 mmol, 2.00 eq.) dropwise. The reaction was stirred for 17 h at room temperature and quenched afterwards by the addition of 20 mL water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 50 mL) and the combined organic phases were washed with 20 mL 1N HCl_{aq.} and 20 mL NaHCO₃-solution (aq., sat.). After drying over MgSO₄ the solvent was removed and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate 1:3) to give amide **122** (378.3 mg, 1.04 mmol, 56%) as a 2:1 mixture of rotamers.

Method B^[106]: To a solution of 2-Methoxy-4-iodobenzoic acid (**121**) (1.00 g, 3.60 mmol) in 5 mL dry DMF was added subsequently diisopropylethylamine (1.25 mL, 7.20 mmol, 2.0 eq.), COMU[®] (1.69 g, 3.96 mmol, 1.1 eq.) and (methylamino) acetaldehyde dimethylacetal **96** (0.51 mL, 3.96 mmol, 1.1 eq.). the resulting mixture was stirred for 2.5 h at r.t. before the reaction was quenched by the addition of water (20 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL), washed with brine (5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate 1:1) to obtain amide **122** (1.37 g, 3.53 mmol, 98%) as a mixture of two rotamers (2:1).

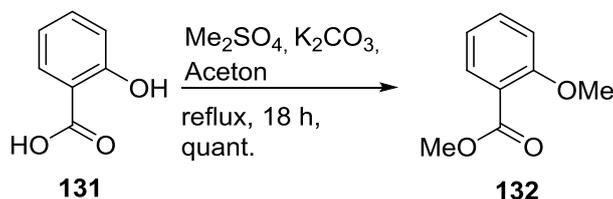
R_f = 0.31 (cyclohexane/ ethyl acetate 1:3);

Kap. 6.2 Synthesis of the southern fragment of the first approach

Rotamer A: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 7.36$ (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.60, (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61-3.45 (m, 1H), 3.42, (s, 6H), 2.84 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 169.0, 156.2, 130.6, 129.5, 127.0, 121.0, 103.6, 95.4, 56.5, 55.1, 50.1, 38.1, 14.6$;

Rotamer B: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 7.35$ (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.27, (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.21-3.14 (m, 2H), 3.07, (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 169.0, 156.0, 130.5, 130.0, 126.8, 121.0, 104.3, 95.4, 60.8, 56.4, 53.0, 34.3, 21.4$; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NIO}_4\text{Na}$ 402.0173; found 402.0169.

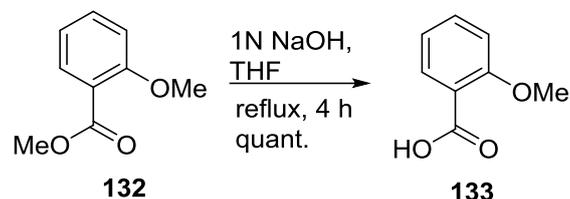
2-Methoxybenzoicacidmethylester (132)^[85]



To a stirring solution of salicylic acid (**131**) (1.00 g, 7.24 mmol) in 30 mL acetone was added subsequently potassium carbonate (3.20 mL, 19.6 mmol, 2.7 eq.) and dimethyl sulfate (2.70 mL, 19.6 mmol, 2.7 eq.). The suspension was heated to reflux and stirred for 22 h. After cooling to ambient temperatures the solid was filtered off and washed thoroughly with acetone. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Afterwards the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate 3:1) to obtain the methylated product **132** in quantitative yield (1.23 g, 7.24 mmol, quant.) as a white powder.

$R_f = 0.34$ (cyclohexane/ethyl acetate 3:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta = 7.79$ (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NaO}_3$ 189.0522; found 189.0525.

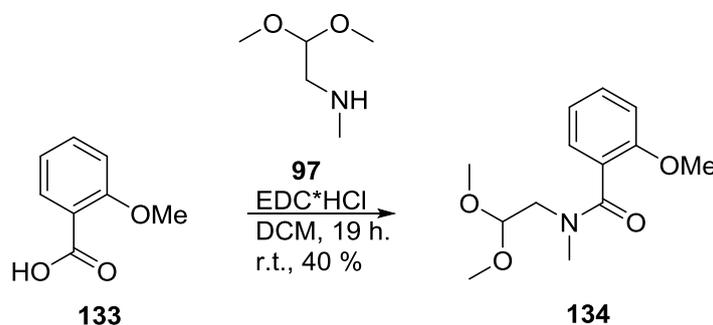
2-Methoxybenzoic acid (133)^[85]



To a solution consisting of methylsalicylate **132** (1.24 g, 7.24 mmol) in 35 mL THF was added a sodium hydroxide solution (1 N, aq., 15.2 mL, 15.2 mmol, 2.1 eq.). The resulting solution was heated to reflux and stirred at this temperature for 4 h. After cooling to ambient temperatures THF was removed under reduced pressure and the remaining aqueous phase was acidified to pH 1 by the addition of 1N HCl_{aq.}. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (15 mL). Drying over MgSO₄ and removal of the solvent in the rotatory evaporator gave the desired carboxylic acid **133** (1.13 g, 7.24 mmol, quant.) as a white solid.

$R_f = 0.52$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:9); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 8.19$ (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.8, 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 165.2, 158.2, 135.2, 134.0, 122.4, 117.7, 111.8, 56.8$; HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ calcd for C₈H₈NaO₃ 175.0366; found 175.0363.

2-Methoxybenzoic acid (acetaldehyde dimethylacetal) methylamide (134)^[94]



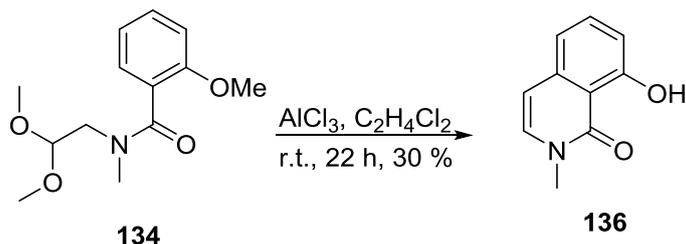
To the mixture consisting of 2-Methoxybenzoic acid (**133**) (500 mg, 3.62 mmol) and EDC-hydrochloride (1.41 g, 7.24 mmol, 2.0 eq.) in 30 mL dry DCM was added (methylamino)-acetaldehyde dimethylacetal (**97**) (0.93 mL, 7.24 mmol, 2.00 eq.) dropwise. The reaction was stirred for 19 h at room temperature and quenched afterwards by the addition of 30 mL water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 50 mL) and the combined organic phases were washed with 20 mL 1N HCl_{aq.} and 20 mL NaHCO₃-solution (aq., sat.). After drying over MgSO₄ the solvent was removed and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:9) to give amide **134** (366.8 mg, 1.45 mmol, 40%) as a 2:1 mixture of rotamers.

R_f = 0.25 (cyclohexane/ethyl acetate 1:3);

Rotamer A: **¹H NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 7.39-7.32 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.71, (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.50 (s, 6H), 2.92 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 169.0, 156.2, 130.6, 129.5, 127.0, 121.0, 103.6, 95.4, 56.5, 55.1, 50.1, 38.1, 14.6;

Rotamer B: **¹H NMR** (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 7.39-7.32 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.30, (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 8H), 3.18, (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 169.0, 156.0, 130.5, 130.0, 126.8, 121.0, 104.3, 95.4, 60.8, 56.4, 53.0, 34.3, 21.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₉NO₄H 254.1387; found 254.1390.

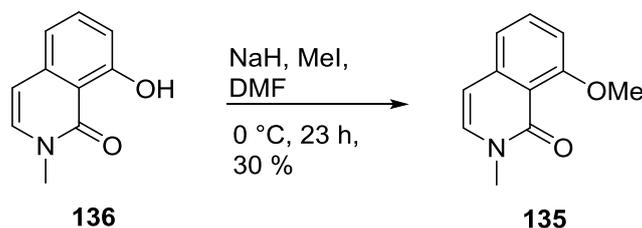
8-Hydroxyisoquinolinon (136)^[164]



Dimethylacetal **134** (300 mg, 1.182 mmol) was dissolved in 15 mL dry Dichlorethane and AlCl_3 (720 mg, 5.43 mmol, 4.60 eq.) was added. The reaction was stirred for 22 h and poured on 20 mL ice afterwards. The mixture was neutralized with 40 % NaOH (aq.) and extracted with dichlorethane (3 x 30 mL). The combined organic phases were washed with 10 mL brine, dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:9) to give isoquinolinon **136** (62.3 mg, 0.356 mmol, 30%) as a colorless oil.

R_f = 0.56 (cyclohexane/ ethyl acetate 1:9); $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ = 7.49 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ = 165.8, 161.3, 138.1, 134.4, 131.6, 115.5, 113.0, 112.1, 107.9, 36.3; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ 176.0706; found 176.0698.

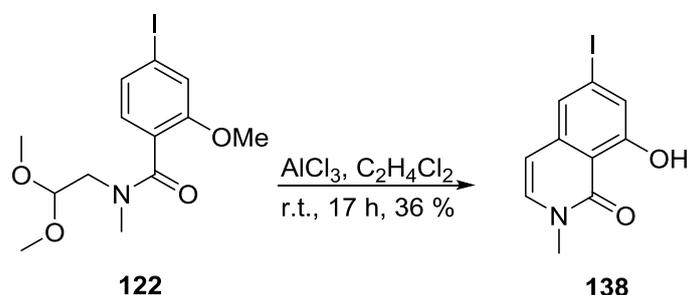
8-Methoxyisoquinolinon (135)



To a stirring solution of isoquinolinon **136** (61.1 mg, 0.35 mmol) in 1.5 mL dry DMF at 0 °C sodium hydride (60 wt%, 29.3 mg, 0.73 mmol, 2.1 eq.) was added and stirred for 5 min before methyl iodide (45.0 μL , 0.73 mmol, 2.1 eq.) was dropped into the solution. The reaction mixture was warmed to ambient temperatures and stirred for 23 h. The reaction was quenched by the addition of ammonium chloride solution (sat., aq., 1 mL) and diluted with 5 mL water. After extraction with ethyl acetate (3 x 10 mL) the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:3 to EE + 2% MeOH) to give methylated isoquinolinon **135** (19.8 mg, 0.10 mmol, 30%) as a colorless oil.

$R_f = 0.20$ (ethyl acetate + 2% MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta = 7.53$ (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.56 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta = 161.6, 161.0, 140.6, 133.2, 132.9, 118.3, 115.9, 108.3, 105.7, 56.3, 37.5$; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ 212.0682; found 212.0685.

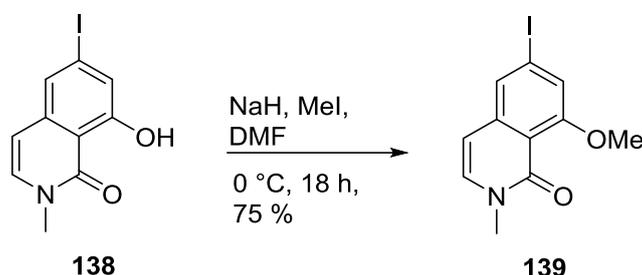
8-Hydroxy-6-iodoisoquinolinon (138)^[164]



To a mixture of Dimethylacetal **122** (50 mg, 0.13 mmol) in 2 mL dry dichlorethane was added AlCl_3 (98.4 mg, 0.74 mmol, 5.60 eq.) and stirred for 17 h at room temperature. The reaction was afterwards poured on 7 mL ice and quenched by the addition of 2 mL 3 N NaOH_{aq} . After extraction with dichlorethane (3 x 25 mL) the combined organic phases were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) leads to isoquinolinon **138** (14.2 mg, 0.05 mmol, 36%) as a yellow oil:

$R_f = 0.43$ (cyclohexane/ ethyl acetate 1:3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 12.97$ (s, 1H), 7.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 166.2, 161.9, 139.6, 133.7, 125.1, 122.2, 111.9, 106.8, 101.5, 36.8$; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NIO}_2$ 301.9672; found 301.9667.

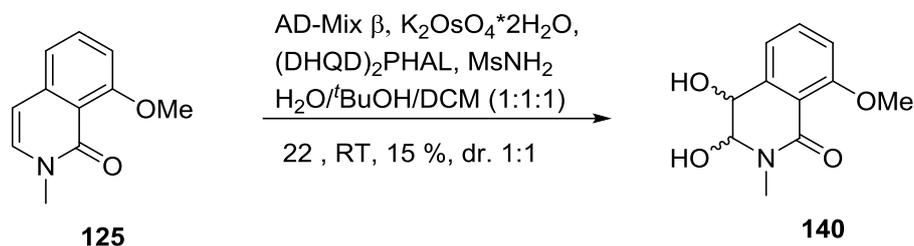
6-Iodo-8-methoxyisoquinolinon (139)



To a stirring solution of isoquinolinon **138** (25.0 mg, 0.08 mmol) in 0.5 mL dry DMF at 0 °C sodium hydride (60 wt%, 6.98 mg, 0.17 mmol, 2.1 eq.) was added and stirred for 5 min before methyl iodide (11.0 μL , 0.17 mmol, 2.1 eq.) was dropped into the solution. The reaction mixture was warmed to ambient temperatures and stirred for 18 h. The reaction was quenched by the addition of ammonium chloride solution (sat., aq., 1 mL) and diluted with 5 mL water. After extraction with ethyl acetate (3 x 10 mL) the combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:9) to give methylated isoquinolinon **139** (19.5 mg, 0.06 mmol, 75%) as a colorless oil.

R_f = 0.12 (cyclohexane/ethyl acetate 1:9); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ = 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.51 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ = 161.0, 160.8, 141.4, 134.2, 127.3, 117.5, 115.1, 104.2, 99.7, 56.6, 37.5; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NIO}_2\text{Na}$ 337.9648; found 337.9659.

2,3-Dihydroxy-8-Methoxyisoquinolinon (140)^[151]



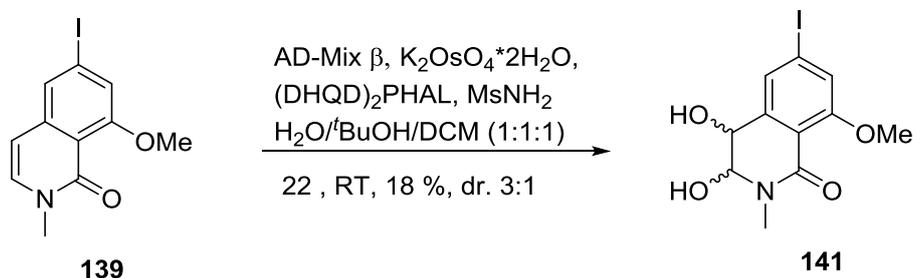
To a suspension of AD-Mix β (2.37 g, 9.1 μmol) in 15 mL $t\text{BuOH/water (1:1)}$ was added potassium osmate dihydrate (11.9 mg, 26.0 μmol , 10 mol%) and $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (99.0 mg, 0.13 mmol, 50 mol%) was added. The suspension was stirred for 1 h at room temperature before isoquinolinon **125** (50.0 mg, 0.26 mmol) in 7.5 mL DCM and methylsulfonamide (45.5 mg, 0.47 mmol, 1.8 eq.) were added. After stirring for 22 h the reaction was quenched by the addition of sodium thiosulfate (2.23 g) and stirring for another 1 h. The mixture was diluted with 10 mL water and extracted with ethylacetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (ethylacetate + 2% MeOH) to give the Diol **140/141** (8.5 mg, 38.0 μmol , 15%) as a mixture of two diastereomers (d.r. 1:1).

$R_f = 0.11$ (ethyl acetate + 2% MeOH);

Diastereomer A: $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CD_3OD , 298 K) $\delta = 7.52$ (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CD_3OD , 298 K) $\delta = 164.5, 160.9, 143.0, 134.5, 122.5, 117.2, 114.2, 86.4, 70.7, 56.3, 34.5$;

Diastereomer B: $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CD_3OD , 298 K) $\delta = 7.50$ (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 7.6, 1.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 7.6, 1.1, 1.1$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CD_3OD , 298 K) $\delta = 164.8, 160.6, 141.3, 134.5, 118.1, 115.7, 112.8, 84.8, 69.0, 56.3, 34.0$; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$ 246.0737; found 246.0748.

2,3-Dihydroxy-6-iodo-8-Methoxyisoquinolinon (141)^[151]

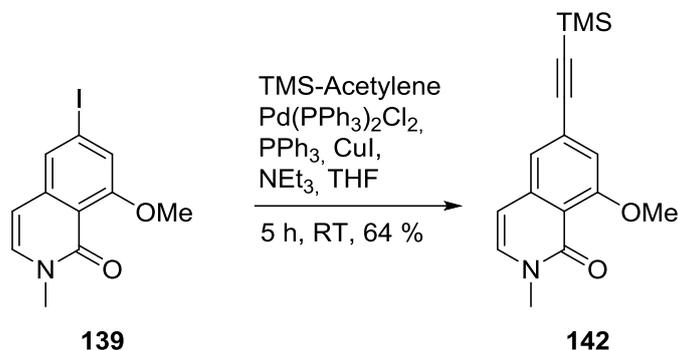


To a suspension of AD-Mix β (0.73 g, 9.1 g/mmol) in 5 mL ^tBuOH/water (1:1) was added potassium osmate dihydrate (3.60 mg, 8.00 μmol, 10 mol%) and (DHQD)₂PHAL (30.5 mg, 39.6 μmol, 50 mol%) was added. The suspension was stirred for 1 h at room temperature before isoquinolinon **139** (25.0 mg, 79.0 μmol) in 2.5 mL DCM and methylsulfonamine (13.8 mg, 0.15 mmol, 1.8 eq.) were added. After stirring for 22 h the reaction was quenched by the addition of sodium thiosulfate (0.68 g) and stirring for another 1 h. The mixture was diluted with 5 mL water and extracted with ethylacetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (ethylacetate + 2% MeOH) to give the Diol **141** (4.9 mg, 14.0 μmol, 18%) as a impure mixture of two diastereomers (d.r. 3:2).

R_f = 0.13 (ethyl acetate + 2% MeOH);

Diastereomer A: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 298 K) δ = 7.49 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H) 3.89 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); ¹³C NMR (175 MHz, CD₃OD, 298 K) δ = 161.0, 157.5, 142.8, 131.7, 127.8, 123.6, 100.0, 86.2, 70.2, 56.8, 34.5;

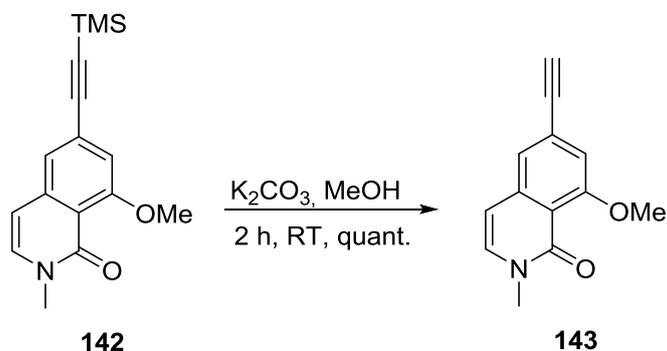
Diastereomer B: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 298 K) δ = 7.64 (dd, *J* = 1.4, 1.4 Hz, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.90 (dd, *J* = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); ¹³C NMR (175 MHz, CD₃OD, 298 K) δ = 164.0, 157.5, 144.6, 130.0, 127.8, 122.3, 84.7, 74.9, 68.5, 56.7, 34.0; HRMS (ESI-TOF) not measured.

8-Methoxy-6-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]isoquinolinon (142**)**^[165]

To a solution of Isoquinolinon **139** (50.0 mg, 0.16 mmol) in over 4 Å molecular sieve pre-dried THF (2 mL) was added triethylamine (0.4 mL, 2.8 mmol, 18.0 eq.) and trimethylsilyl acetylene (33.0 μL, 0.24 mmol, 1.5 eq.). The mixture was degassed by Freeze-Pump-Thaw method before triphenylphosphine (1.57 mg, 5.96 μmmol, 3.75 mol%) copper(I)iodide (0.21 mg, 11.2 μmol, 7.5 mol%) and bis(triphenylphosphine) palladium dichloride (5.47 mg, 7.5 μmol, 5.0 mol%) were added subsequently. The suspension was stirred for 5 h and the reaction was quenched by the addition of 8 mL water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL), washed with brine (6 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (ethyl acetate + 2% MeOH) to yield TMS-acetylene **142** (29.0 mg, 0.10 mmol, 64%) as a yellowish oil.

R_f 0.28 (ethyl acetate + 2% MeOH); **¹H NMR** (700 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 7.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 0.27 (s, 9H); **¹³C NMR** (175 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 134.5, 132.3, 132.3, 132.2, 132.2, 128.9, 128.8, 122.1, 111.1, 104.7, 56.5, 37.4, 30.1, 0.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₉NSiO₂H 286.1258; found 286.1258.

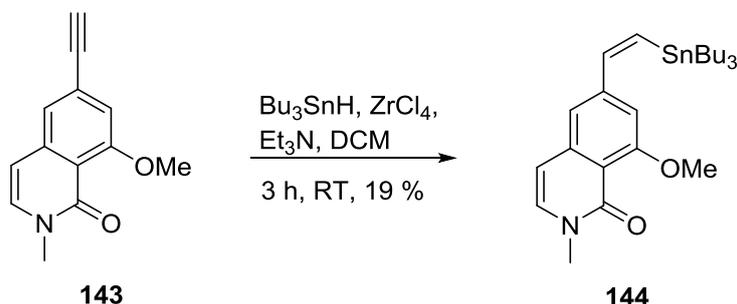
8-Methoxy-6-ethynylisoquinolinon (143)^[165]



To a solution of TMS-acetylene **142** (25.7 mg, 92.4 μmol) in 1 mL dry MeOH was added powdered potassium carbonate (25.0 mg, 0.18 mmol, 2.0 eq.). The solution was stirred for 5 h before quenching with water (5 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over MgSO_4 . The desired terminal alkyne **143** (19.3 mg, 92.4 μmol , quant.) was isolated by evaporating the remaining solvents as a yellow oil and could be used without further purification.

$R_f = 0.43$ (ethyl acetate + 2% MeOH); $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 7.19$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.26 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 160.5, 160.2, 140.4, 134.2, 128.4, 127.1, 122.0, 115.8, 110.9, 104.3, 82.7, 78.9, 37.0$; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$ 236.0682; found 236.0680.

8-Methoxy-6-[2-(tributylstannyl)-Z-ethenyl]isoquinolinon (144**)^[71]**

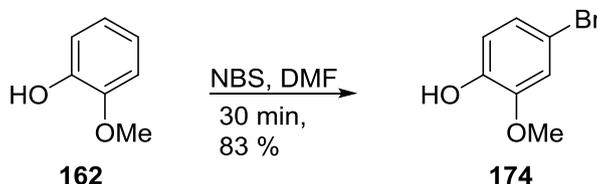


To a solution of terminal alkyne **143** (25.0 mg, 0.12 mmol) in 0.2 mL dry DCM was added zirconium tetrachloride (5.57 mg, 23.4 μmol , 20 mol%) at -20°C . Afterwards tributylstannan (50 μL , 0.18 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise to the solution over 5 min via a syringe pump. The reaction was warmed to room temperature and was stirred for another 3 h before triethylamine (8.20 μL , 58.6 μmmol , 50 mol%) was added and stirred for another 5 min. DCM (5 mL) was added and the mixture was filtered through Celite to remove solid material. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (ethyl acetate + 2% MeOH) to give *Z*-olifine **144** (11.4 mg, 22.6 μmol , 19%) as a yellow oil.

$R_f = 0.30$ (ethyl acetate + 2% MeOH); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 7.09$ (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.58-1.52 (m, 6H), 1.37-1.30 (m, 6H), 1.08-1.03 (m, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 161.1, 155.3, 152.0, 141.2, 134.0, 132.5, 129.1, 128.5, 115.9, 107.5, 105.5, 56.5, 37.4, 29.6, 27.9, 14.0, 10.9$; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NSnO}_2\text{H}$ 506.2080; found 506.2076.

6.3 Synthesis of the southern fragment of the second approach

4-Bromoguaiacol (**174**)^[166]

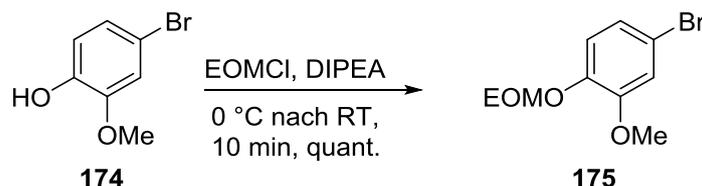


Guaiacol (**162**) (1.00 g, 0.89 mL, 8.06 mmol) was dissolved in 3 mL dry DMF. After cooling to 0 °C freshly recrystallized NBS (0.683 g, 8.06 mmol) in 4 mL dry DMF was added dropwise to the solution. The reaction was kept stirring at this temperature and was quenched with 10 mL water afterwards. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 30 mL) and the combined organic phases were washed with water and brine, 5 mL each. Drying over MgSO₄ and evaporating the solvent leads to a brownish crude product which was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 5:1) to give 4-Bromoguaiacol (**174**) (1.36 g, 6.69 mmol, 83%) as a yellow oil. Analytical data are consistent with the literature.

$R_f = 0.25$ (cyclohexane/ethyl acetate 5:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 7.03$ - 6.98 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.58 (bs 1H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 147.0$, 144.7 , 124.0 , 115.6 , 114.0 , 111.4 , 56.1 ; HRMS (ESI-TOF) m/z [M +H]⁺ calcd for C₇H₇BrO₂H 202.9702; found 202.9704.

Analytical data are consistent with the literature.^[166]

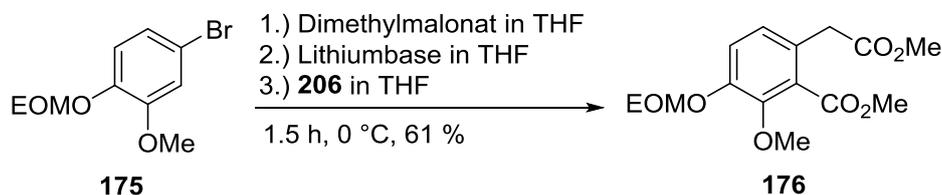
4-Brom-2-ethyloxymethylacetal-1-Methoxybenzol (175)^[117]



4-Bromoguaiacol (**174**) (500 mg, 2.47 mmol) was dissolved in 2.3 mL dry DCM at 0 °C. After Hünig's base (0.07 mL, 2.71 mmol, 1.10 eq.) was added a solution of EOMCl (0.27, 2.96 mmol, 1.20 eq.) in 1.5 mL DCM was added dropwise. The reaction was stirred for 3.5 h at room temperature and quenched with 3 mL water afterwards. The mixture was extracted with DCM (3 x 5 mL) and the combined organic phases were washed with 2 mL brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. 4-Brom-2-ethyloxymethylacetal-1-Methoxybenzol (**175**) (0.64 g, 2.47 mmol, quant.) was used without further purification. Analytical data are consistent with the literature.

R_f = 0.25 (cyclohexane/ethyl acetate 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 7.03-7.01 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 151.6, 146.6, 123.9, 118.8, 116.0, 114.8, 94.9, 65.0, 56.6, 15.4; HRMS (ESI-TOF) m/z [M +Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₃BrO₃Na 282.9947; found 282.9940.

Analytical data are consistent with the literature.^[117]

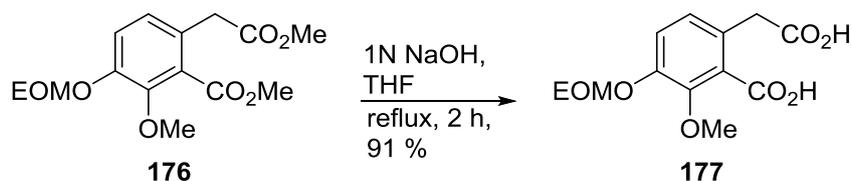
4-ethyloxymethylacetal-3-Methoxy-2-carboxymethylesterbenzylic acidmethyleneester (176)^[117]

To a solution of Diisopropylamine (0.23 mL, 1.69 mmol, 2.2 mmol) in 3.6 mL dry THF at 0 °C was added *n*-BuLi (1.6 M, 3.10 mL, 5.01 mmol, 6.50 eq.) dropwise and stirred for 30 min to form LDA. The solution of LDA was added dropwise to a solution of Dimethylmalonate (0.39 mL, 3.31 mmol, 4.30 eq.) in 2.7 mL dry THF over 15 min and stirred for further 30 min at 0 °C. 2-ethyloxymethylacetal-4-bromomethoxyphenol (**175**) (200 mg, 0.77 mmol) dissolved in 2.7 mL dry THF was added dropwise where the color changes from yellow over orange into dark red. After 10 min stirring the reaction was quenched by the addition of NH₄Cl-Solution (aq., sat., 20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 70 mL). The combined organic phases were washed with Brine (20 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 4:1) yielded in the desired diester **176** (732.7 mg, 2.35 mmol, 61%) as a yellowish oil.

R_f = 0.15 (cyclohexane/ethyl acetate 4:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ = 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ = 171.6, 167.7, 149.9, 147.7, 129.2, 126.6, 125.8, 118.1, 93.9, 64.7, 61.8, 52.4, 52.2, 38.5, 15.2; HRMS (ESI-TOF) m/z [M +Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₀NaO₇ 335.1100; found 335.1101.

Analytical data are consistent with the literature.^[117]

4-ethyloxymethylacetal-3-Methoxy-2-carboxybenzylacetic acid (177)^[85]

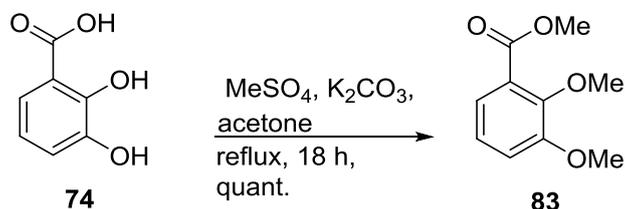


To a solution of diester **176** (2.90 g, 9.23 mmol) in 40 mL THF was added 1N NaOH (aq., 27.7 mL, 27.7 mmol, 3.0 eq.) and the mixture was refluxed for 2 h. After cooling to ambient temperatures THF was evaporated and the aqueous phase was acidified to pH 1 with 1 N HCl (aq.). Extracting with DCM (3 x 50 mL), drying over MgSO₄ and removing the solvent in vacuo gives dicarboxylic acid **177** (2.39 g, 8.40 mmol, 91%) as a yellowish oil.

$R_f = 0.11$ (cyclohexane/ethyl acetate 2:1 + 2% HOAc); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 7.30$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) $\delta = 176.2, 170.4, 150.2, 148.9, 128.1, 128.0, 125.3, 119.5, 93.9, 64.9, 62.3, 40.0, 15.2$; HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₆NaO₇ 307.0788; found 307.0782.

6.4 Synthesis of the southern fragment of the third approach

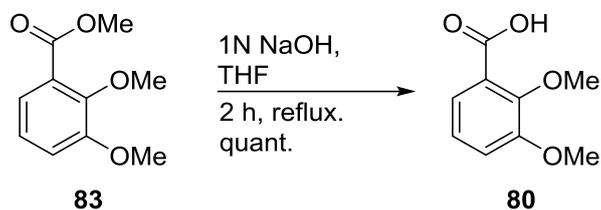
2,3-Dimethoxy-methylbenzoate (**83**)^[85]



To a solution of 2,3-Dihydroxybenzoic acid **74** (2.00 g, 13.0 mmol) in 30 mL acetone were added subsequently potassium carbonate (6.19 g, 44.8 mmol, 3.5 eq.) and Dimethyl sulfate (4.30 mL, 44.8 mmol, 3.5 eq.). The resulting suspension was stirred for 18 h at reflux before cooling the mixture to rt. The solids were filtered off and washed thoroughly with acetone. The solvent of the filtrate was removed under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate 3:1) yielded Methylbenzoate **83** (2.54 g, quant.) as a white powder.

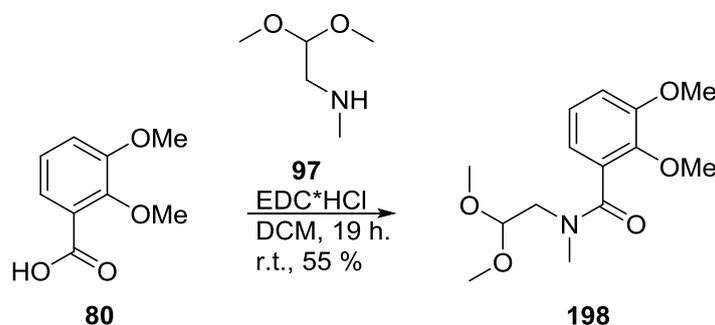
$R_f = 0.33$ (cyclohexane/ ethylacetate 3:1), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta = \delta = 7.31$ (dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.88(s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta = 166.9, 153.7, 149.3, 126.2, 124.0, 122.3, 116.0, 61.7, 56.2, 52.3$; **HRMS** (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NaO}_4$ 219.0628, found 219.0631.

2,3-Dimethoxybenzoic acid (80)^[85]



A solution of Methylbenzoate **83** (1.91g, 9.74 mmol) in 40 mL THF and 21 mL 1N NaOH (*aq.*, 21.0 mmol, 2.10 eq.) was refluxed for 4 h. Afterwards the mixture was cooled to room temperature and THF was removed under reduced pressure. The aqueous phase was acidified to pH 1 with 1N HCl_{aq} and extracted with ethyl acetate (3 x 75 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The benzoic acid **80** (1.74 g, 9.57 mmol, quant.) was obtained as a white solid and could be used without further purification.

R_f = 0.27 (cyclohexane/ethyl acetate 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ = 7.74 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.24-7.14(m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, 298 K) δ = 165.2, 152.0, 148.1, 125.0, 123.9, 122.1, 117.5, 62.2, 56.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₉H₁₀NaO₄ 205.0471; found 205.0469.

2,3-Dimethoxybenzoic acid (acetaldehyde dimethylacetal) methylamide (198)^[94]

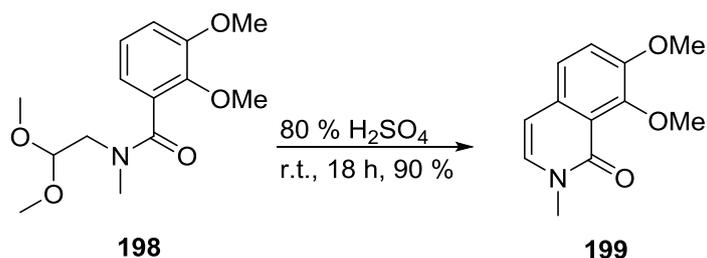
To a solution of benzoic acid **80** (500 mg, 2.75 mmol) in 40 mL dry DCM was added EDC-hydrochloride (1.101 g, 5.678 mmol, 2.05 eq.) in portions. After 1 h stirring at room temperature (methylamino) acetaldehyde dimethylacetal (**97**) (0.73 mL, 5.678 mmol, 2.05 eq.) was added dropwise to the solution and stirred for another 18 h. The reaction was quenched by the addition of 40 mL H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 x 80 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethylacetate 1:3) afforded **198** (428.5 mg, 1.51 mmol, 55%) as a 2:1 mixture of inversion isomers.

$R_f = 0.47$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:3);

Isomer A: ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) $\delta = 7.09-7.05$ (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 4.63 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74-3.60 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.43 (s, 6H), 2.88 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) $\delta = 169.5$, 153.4, 145.5, 132.6, 125.0, 119.1, 113.5, 103.5, 61.6, 56.3, 55.0, 49.9, 38.5;

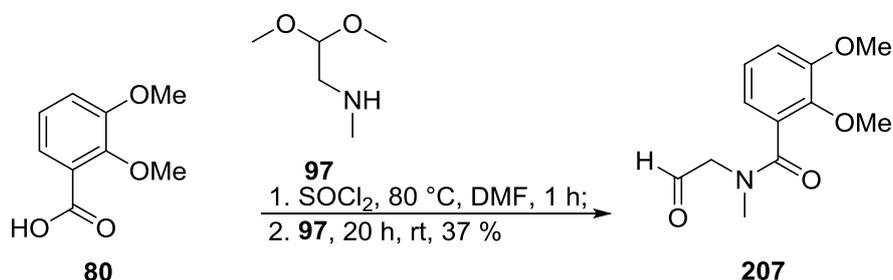
Isomer B: ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) $\delta = 7.11-7.07$ (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 4.29 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.22 (s, 6H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.10 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) $\delta = 169.6$, 153.4, 145.4, 132.5, 125.0, 119.7, 113.5, 104.6, 61.7, 56.3, 55.2, 53.2, 34.5; HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₂NO₅ 284.1492; found 284.1493.

7,8-Dimethoxy-N-methylisoquinolinon (199)^[109, 135]



Dimethylacetal **198** (300 mg, 1.27 mmol) was dissolved in 80 % sulfuric acid. After 18 h of stirring the reaction at room temperature the mixture was poured on 20 mL ice and neutralized with $\text{NaHCO}_3(\text{sat., aq.})$. the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 120 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the obtained crude product was purified by silica gel flash column chromatography (Cy/EE 1:3) to yield isoquinolinon **199** (250.1 mg, 1.14 mmol, 90%) as a yellowish oil.

$R_f = 0.18$ (Cy/EtOAc 1:3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 7.28$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) $\delta = 160.7$, 151.8, 149.6, 133.0, 130.7, 122.1, 121.0, 118.7, 61.7, 56.9, 37.2; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 220.0968; found 220.0973

2,3-Dimethoxybenzoic acid (acetaldehyde) methylamide (207)^[94]

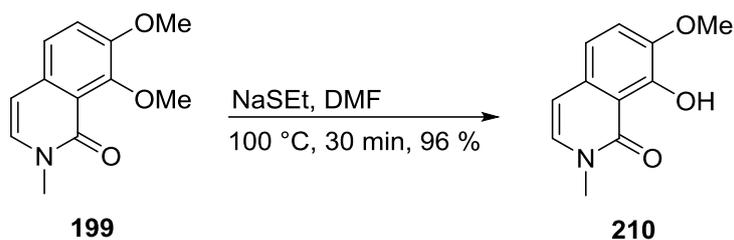
Benzoic acid **80** (1.69 g, 9.28 mmol) was dissolved in 10 mL thionyl chloride and DMF (0.87 mL, 12.5 mmol, 1.35 eq.) was added. The mixture was stirred for 1 h at reflux. After cooling the reaction the ambient temperatures the residual thionyl chloride was evaporated under reduced pressure. The acid chloride was dissolved in 100 mL dry DCM and amine **97** (3.84 mL, 28.5 mmol, 3.07 eq.) was added in two portions. The reaction was stirred for another 20 h before quenching with water (50 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:3) to obtain aldehyde **207** (0.81 g, 3.43 mmol, 37%) as a yellow oil as a 2:1 mixture of rotamers.

$R_f = 0.17$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:3);

Isomer A: ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) $\delta = 9.65$ (bs, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.90 (s, 3H);

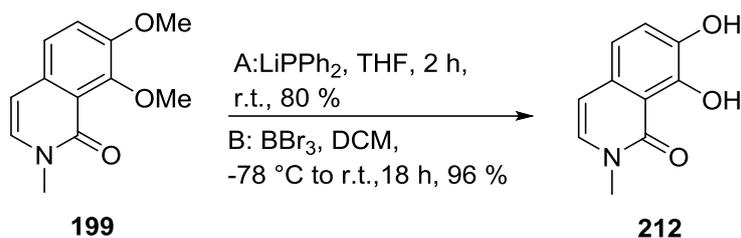
Isomer B: ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) $\delta = 9.51$ (bs, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.11 (s, 3H); HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₆NO₄ 238.1074; found 238.1071.

8-Hydroxy-7-Methoxyisoquinolinon (210)^[136]



To a solution of isoquinolinon **199** (50.0 mg, 0.23 mmol) in 2 mL DMF was added sodium ethylthiolate (25.1 mg, 0.30 mmol, 1.30 eq.). The mixture was heated to 100 °C and stirred for 30 min at this temperature. After cooling to room temperature the mixture was diluted with NH₄Cl-solution (aq., sat., 10 mL) and 20 mL DCM. The solution was acidified to pH 1 by adding 1N HCl_{aq} and phases were separated. The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 15 mL) and the combined organic phases were washed with NH₄Cl-solution (aq., sat., 10 mL), dried over MgSO₄ and the solvent was removed. The ortho deprotected isoquinlinon **210** (44.8 mg, 2.18 mmol, 96%) was obtained as a yellow oil.

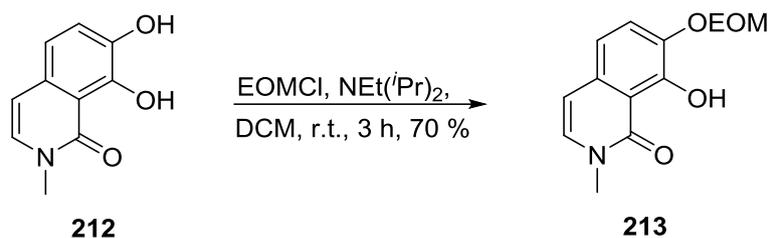
R_f = 0.65 (cyclohexane/ethyl acetate 1:3); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ = 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K) δ = 166.1, 150.5, 145.4, 131.0, 129.6, 118.8, 115.2, 112.6, 108.1, 56.8, 36.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M +H]⁺ calcd for C₁₁H₁₂NO₃ 206.2205; found 226.2202.

7,8-Dihydroxyisoquinolinon (212)^[138,167]

Method A^[138]: Diphenylphosphine (0.25 mL, 1.45 mmol) was dissolved in 1.5 mL dry THF at 0 °C. To this solution *n*-BuLi (1.6 M, 1.00 mL, 1.60 mmol) was added dropwise and the red solution was warmed to room temperature over 20 min to form LiPPh₂. 0.86 mL of the so formed LiPPh₂-solution (0.46 mmol, 2.0 eq.) was added dropwise to a solution of isoquinolinon **199** (50 mg, 0.23 mmol) in 2 mL dry THF. The mixture was stirred for 2 h and afterwards quenched with HCl (1M, aq., 2 mL) and 2 mL water. Extraction of the solution with ethyl acetate (3 x mL), drying over MgSO₄ and removing the solvent in vacuo gives a reddish crude product which was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 2:3) gives double deprotected compound **212** (34.6 mg, 0.181 mmol, 80%) as yellowish oil.

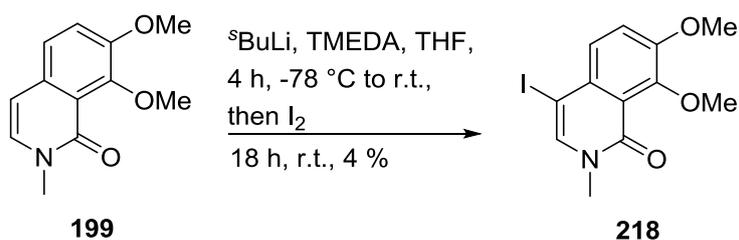
Method B^[167]: Isoquinolinon **199** (349 mg, 1.59 mmol) was dissolved in 6 mL dry DCM and cooled to -78 °C. To this solution boron tribromide (1M in DCM, 4.77 mL, 4.77 mmol, 3.00 eq.) was added dropwise. The cooling bath was removed and the solution warmed to ambient temperatures and stirred for 18 h. After cooling to 0 °C was diluted with Phthalat buffer (pH 4, 12 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure before purification by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:9 + 2% HOAc) to yield compound **212** (291 mg, 1.53 mmol, 96%) as a yellow oil.

R_f = 0.65 (cyclohexane/ethyl acetate 1:9 + 2% HOAc); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃, 298 K) δ = 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃, 298 K) δ = 165.6, 146.6, 142.1, 130.4, 129.3, 121.2, 115.7, 112.1, 108.3, 36.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₁₀NO₃ 192.0655; found 192.00658.

7-ethyloxymethylacetal-8-Hydroxy-isoquinolinon (213)^[117]

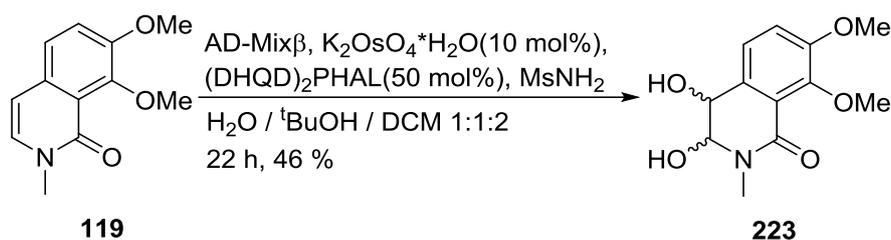
To a solution of dihydroxyisoquinolinon **212** (50.0 mg, 0.262 mmol) in 1 mL dry DCM was added Hünig's base (0.14 mL, 0.811 mmol, 3.10 eq.). After dropwise addition of EOMCl (64 μ L, 0.654 mmol, 2.50 eq.) the mixture was stirred for 3 h and quenched with NaHCO₃-solution (sat., aq., 1mL). The solution was extracted with DCM (3 x 6 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:1 + 2 % isopropylamine) to give the single protected isoquinolinon **213** (46.3 mg, 0.183 mmol, 70%).

R_f = 0.35 (cyclohexane/ethyl acetate 1:1 + 2 % isopropylamine); ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 13.10, (bs, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.92, (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.80 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 166.5, 152.1, 142.7, 133.3, 131.1, 125.2, 115.5, 113.4, 108.1, 95.4, 65.0, 36.6, 15.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₅NO₄Na 272.0904; found 272.0898.

4-Iodo-7,8-Dimethoxyisoquinolinon (218)^[168]

To a solution of isoquinolinon **199** (50 mg, 0.227 mmol) in 2 mL dry THF was added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ *sec*-BuLi (1.4 M in hexane, 0.20 mL, 0.274 mmol, 1.2 eq.) and TMEDA (40.0 μL , 0.274 mmol, 1.2 eq.). The solution was warmed slowly to r.t. over 4 h. Afterwards iodine (115 mg, 0.454 mmol, 2.0 eq.) was added to the solution and stirring was continued for further 18 h. The reaction was quenched by the addition of NaH_4Cl -solution (sat., aq., 2mL). The solution was extracted with DCM (3 x 8 mL) and the combined organic layers were washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -solution (sat., aq., 4mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed and the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexyne/ ethyl acetate 1:5) to obtain iodide **218** (3.30 mg, 9.60 μmol , 4%) as a yellow oil.

$R_f = 0.33$ (cyclohexane/ethyl acetate 1:5); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta = 7.45$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) $\delta = 160.3, 152.6, 149.5, 137.3, 132.2, 127.1, 121.0, 118.5, 70.5, 61.8, 56.8, 37.0$; HRMS (EI-TOF) m/z $[\text{M}]^{+\bullet}$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NIO}_3$ 344.9862; found 344.9864.

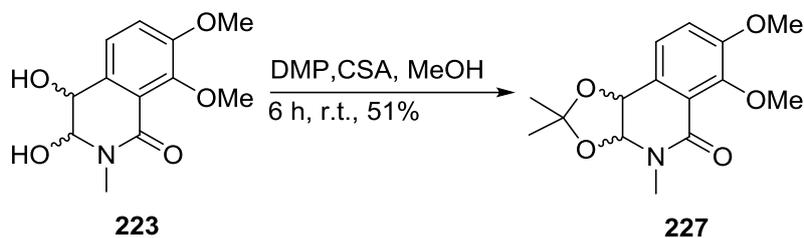
3,4-dihydroxy-7,8-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (223)^[151]

A mixture consisting of AD-Mix β (1.63 g), $\text{K}_2\text{OsO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (1.02 mg, 23.0 μmol , 10 mol%) and $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (70.2 mg, 0.12 mmol, 50 mol%) in $\text{H}_2\text{O}/\text{tBuOH}$ (6 mL, 1:1) was stirred for 15 min at r.t. before MsNH_2 (39.0 mg, 0.41 mmol, 1.80 eq.) and isoquinolinone **119** (50.0 mg, 0.23 mmol) dissolved in DCM (6 mL) were added at 0 °C. The mixture was warmed to r.t. and stirred for 18 h. The reaction was quenched by the addition of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.20 g) and stirred for further 1 h. The mixture was diluted with H_2O (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 70 mL) and the combined organic phases were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO_4 . After evaporating the solvent *in vacuo* the crude product was purified by silica gel flash column chromatography (ethylacetate + 2% MeOH) to obtain the 3,4-Diol **223** (36.8 mg, 0.15 mmol 46%) as an unseparable mixture of enantiomers and diastereomers (dr. 3:2 syn/anti).

$R_f = 0.21$ (ethyl acetate + 2% MeOH);

Diastereomer A: ^1H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (175 MHz, CD_3OD) δ 168.6, 164.0, 155.8, 150.9, 132.0, 126.5, 122.0, 116.9, 86.8, 70.4, 61.7, 43.3;

Diastereomer B: ^1H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 3.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (175 MHz, CD_3OD) δ 173.9, 164.3, 154.6, 150.6, 133.3, 122.8, 118.5, 117.1, 85.0, 68.7, 56.6, 34.7; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_5$, 254.1023; found, 254.1021.

3,4-dihydroxy(dimethylacetonid)-7,8-dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (227)^[152]

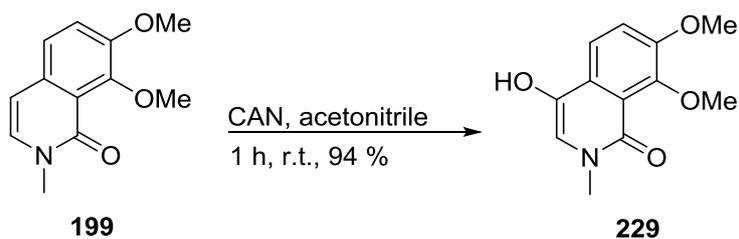
To a solution 3,4-Diol **223** (56.9 mg, 0.225 mmol) in 2 mL dry MeOH over 3 Å molecular sieve was added 2,2 Dimethoxypropane (0.16 mL, 1.35 mmol, 6.0 eq.) and CSA (5.22 mg, 22.5 μmol, 10 mol%). The solution was stirred for 6 h at room temperature before the reaction was quenched by the addition of NaHCO₃-solution (sat., aq., 2mL) and water (4 mL). The solution was extracted with ethyl acetate (3 x 8 mL) and the combined organic layers were washed with water and brine (5 mL each), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (ethyl acetate + 2% MeOH) to give the acetonide **227** (33.8 mg, 0.115 mmol, 51 %) as a mixture of two diastereomers in a 1:1 ratio.

R_f = 0.24 (ethyl acetate + 2% MeOH);

Diastereomer A: ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.32 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.27 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ = 172.8, 162.6, 155.4, 131.1, 124.9, 121.3, 115.7, 94.1, 68.6, 60.8, 56.8, 56.6, 37.2, 21.3;

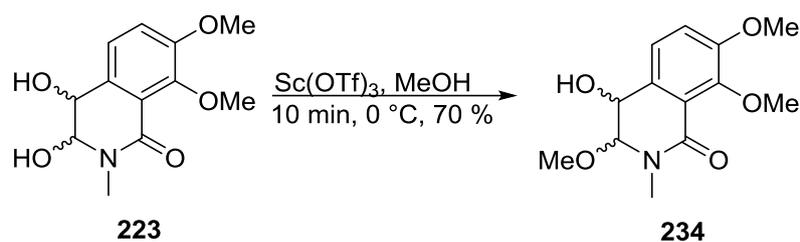
Diastereomer B: ¹H NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ = 7.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); ¹³C NMR (175 MHz, CD₃OD) δ = 171.4, 162.4, 154.1, 132.6, 122.6, 120.4, 115.8, 92.7, 68.5, 31.8, 57.6, 56.5, 43.9, 37.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺ Calcd for C₁₅H₂₀NO₅, 294.1336; found, 254.1339.

4-hydroxy-7,8-Dimethoxyisoquinolinon (229)^[154]



To a solution of isoquinolinon **199** (50 mg, 0.227 mmol) in 1 mL Acetonitrile was slowly added CAN (149 mg, 0.272 mmol, 1.2 eq.) in 2 mL acetonitrile over 10 min. The solution remained stirring for 1 h before the reaction was quenched by the addition of 4 mL water. The solution was extracted with DCM (3 x 10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 1:1) to obtain **229** (50.1 mg, 0.213 mmol, 94%) as an slightly orange oil.

R_f = 0.17 (cyclohexane/ethyl acetate 1:1); ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ = 190.9, 153.5, 137.3, 124.1, 120.1, 119.7, 119.3, 115.4, 61.8, 57.5, 56.9, 38.5; HRMS (EI-TOF) *m/z* [M]⁺• calcd for C₁₂H₁₃NO₄ 235.0845; found 235.0847.

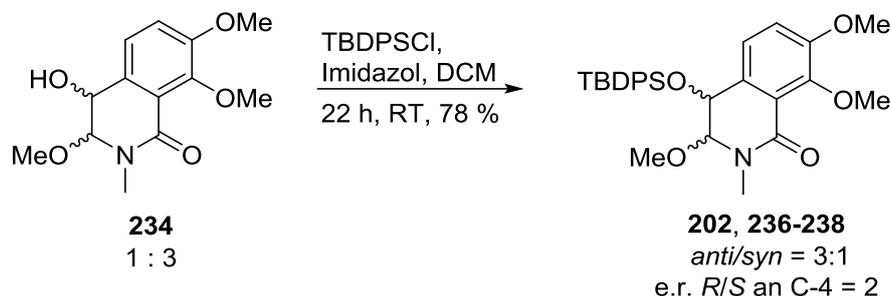
4-hydroxy-3,7,8-trimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (234)^[122]

Dihydroxyisoquinolinon **249** (10.0 mg, 0.04 mmol) was dissolved in dry MeOH (0,5 mL) and scandium triflate (0.20 mg, 0.40 μmol , 1 mol%) was added. The mixture was stirred for 10 min at r.t. before the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 -solution (2 mL). After extraction with ethyl acetate (3 x 6 mL) the combined organic phases were washed with brine (2 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the product **260** (7.60 mg, 0.03 mmol, 70 %) was obtained as an unseperatable mixture of diastereomers (d.r. 1:3) as a colorless oil and could be used without any further purification.

$R_f = 0.24$ (ethyl acetate + 2% MeOH);

Diastereomer A: $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.25 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CD_3OD) δ 164.5, 155.7, 150.9, 132.4, 126.0, 122.8, 116.8, 95.0, 68.3, 61.8, 56.6, 56.6, 37.1;

Diastereomer B: $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (d, $J = 8.4$, 1.3 Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 2.7$, 1.3 Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (175 MHz, CD_3OD) δ 164.5, 154.5, 150.5, 133.7, 121.4, 121.3, 117.0, 94.0, 69.0, 61.8, 57.9, 56.6, 36.5; HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$, 290.0999; found, 290.0986.

4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3,7,8-trimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (**202,236-238**)^[65]

The free alcohol **234** (64.3 mg, 0.24 mmol) was dissolved in dry DCM (4 mL) and imidazole (24.7 mg, 0.36 mmol, 1.50 eq.) and TBDPSCI (93.8 μ L, 0.36 mmol, 1.50 eq.) were added. The reaction was stirred for 22 h at r.t. and quenched with saturated aqueous NaHCO_3 -solution (6 mL). The aqueous phase was extracted with ethylacetate (3 x 20 mL), the combined organic phases washed with brine (5 mL), dried over MgSO_4 and the solvent was removed. After purification by silica gel flash column chromatography (cyclohexane/ ethyl acetate 1:3) the enantiomers and diastereomers were separated by HPLC to obtain the *3R,4R*-product **202** (14.8 mg, 29.3 μ mol, 12%), *3S,4S*-product **236** (7.80 mg, 13.4 μ mol, 5%), *3R,4S*-product **238** (27.9 mg, 55.0 μ mol, 23%) and the *3S,4R*-product **237** (47.9 mg, 94.7 μ mol, 39%).

R_f = 0.17 (ethyl acetate + 2% MeOH);

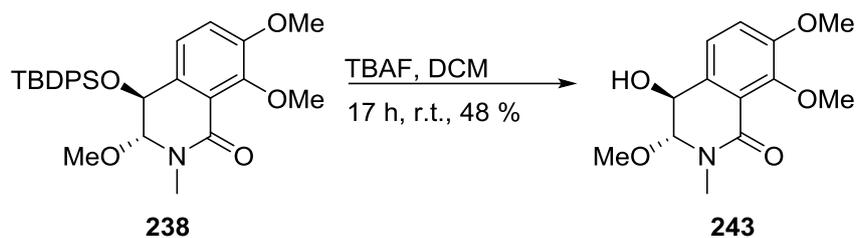
syn-isomers (**202, 236**): ^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.81-7.80 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.46-7.43 (s, 3H), 7.42-7.39 (s, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 3.3, 1.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (175 MHz, CD_2Cl_2) δ 161.5, 153.3, 149.1, 135.8, 135.6, 133.8, 130.2, 130.2, 127.9, 127.9, 121.1, 119.6, 115.0, 91.8, 70.4, 61.2, 56.6, 56.0, 35.6, 26.8, 19.3;

anti-isomers (**237, 238**): ^1H NMR (700 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.75-7.73 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (175 MHz, CD_2Cl_2) δ 162.7, 155.0, 150.1, 136.4, 136.4, 133.9, 133.6, 130.8, 130.7, 130.3, 128.5, 128.1, 124.8, 123.5, 114.6, 94.3,

Kap. 6.4 Synthesis of the southern fragment of the third approach

69.6, 61.9, 56.4, 56.4, 37.3, 27.1, 19.6; HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$ Calcd for $C_{29}H_{36}NO_5Si$, 506.2357; found, 506.2371.

3*R*,4*S*-4-hydroxy-3,7,8-trimethoxy-2-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one (243)^[65]



Exemplary for 3*R*,4*S*-compound **238**: 3*R*,4*S*-compound **243** (27.9 mg, 55.0 μmol) was dissolved in dry DCM (2 mL) and a TBAF-solution (1.0 M in THF, 0.11 mL, 0.11 mmol, 2.00 eq.) were added. The reaction was stirred for 17 h and quenched with water (1 mL) and aqueous saturated NH₄Cl-solution (1 mL) afterwards. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 9 mL) and the combined organic phases were washed with brine (3 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo* and purified by silica gel flash column chromatography (ethyl acetate + 2% MeOH) to get the free 3*R*,4*S*-alcohol **243**: analytical data are consistent with those described before for diastereomer A (s.h **234**).

7. Literaturverzeichnis

- [1] H. D. Holland, *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **2006**, 361, 903.
- [2] J. M. Olson, *Photosynthesis research* **2006**, 88, 109.
- [3] H. Hof, G. Geginat (Eds.) *Duale Reihe*, Thieme, Stuttgart, **2002**.
- [4] G. Günther, M. Haglund, *CNS drugs* **2005**, 19, 1009.
- [5] W. E. Gerabek, B. D. Haage, G. Keil, W. Wegner (Eds.) *Enzyklopädie Medizingeschichte*, de Gruyter, Berlin, **2005**.
- [6] C. J. Cambier, K. K. Takaki, R. P. Larson, R. E. Hernandez, D. M. Tobin, K. B. Urdahl, C. L. Cosma, L. Ramakrishnan, *Nature* **2014**, 505, 218.
- [7] A. Brzostek, J. Pawelczyk, A. Rumijowska-Galewicz, B. Dziadek, J. Dziadek, *Journal of bacteriology* **2009**, 191, 6584.
- [8] C. Mims, G. Ackermann, *Medizinische Mikrobiologie, Infektiologie. [mit Virologie und Immunologie ; ideal für die neue AO]*, Elsevier Urban & Fischer, München u.a., **2006**.
- [9] M. Frink, C. W. Müller, S. Ziesing, C. Krettek, *Der Unfallchirurg* **2006**, 109, 977-82; quiz 983.
- [10] M. Otto, *Nature reviews. Microbiology* **2009**, 7, 555.
- [11] W. F. Caspary, M. Kist, J. Stein, *Infektiologie des Gastrointestinaltraktes*, **2006**.
- [12] M. Dworkin, S. Falkow, E. Rosenberg, K.-H. Schleifer, E. Stackebrandt (Eds.) *The Prokaryotes. Volume 4: Bacteria: Firmicutes, Cyanobacteria*, Springer-Verlag, New York, NY, **2006**.
- [13] W. Ritter, *Pathobiology* **2004**, 8, 433.
- [14] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1264.
- [15] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2864.
- [16] D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2868.
- [17] K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2872.
- [18] K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2881.
- [19] K. C. Nicolaou, Nareshkumar F. Jain, Swaminathan Natarajan, Robert Hughes, Michael E. Solomon, Hui Li, Joshi M. Ramanjulu, Masaru Takayanagi, Alexandros E. Koumbis, Toshikazu Bando, *Angew. Chem.* **1998**, 2879.
- [20] K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 253.
- [21] A. Schatz, E. Bugle, S. A. Waksman, *Experimental Biology and Medicine* **1944**, 55, 66.
- [22] D. Molyneux, H. R. Taylor, *Trends in parasitology* **2015**, 31, 1.
- [23] E. A. Bayer, T. Kulik, R. Adar, M. Wilchek, *Biochimica et biophysica acta* **1995**, 1263, 60.
- [24] B. M. Duggar, *Ann NY Acad Sci* **2011**, 1241, 163.
- [25] C. Reading, M. Cole, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1977**, 11, 852.
- [26] C. E. HIGGENS, R. E. KASTNER, *International Journal of Systematic Bacteriology* **1971**, 21, 326.
- [27] H. Drautz, W. Keller-Schierlein, H. Zähler, *Arch. Microbiol.* **1975**, 106, 175.
- [28] S. Blum, I. Groth, J. Rohr, H.-P. Fiedler, *J Basic Microbiol* **1996**, 36, 19.

Kap. 7 Literaturverzeichnis

- [29] A. Hölzel, C. Kempter, J. W. Metzger, G. Jung, I. Groth, T. Fritz, H. P. Fiedler, *The Journal of antibiotics* **1998**, *51*, 699.
- [30] P. Lopez, A. Hornung, K. Welzel, C. Unsin, W. Wohlleben, T. Weber, S. Pelzer, *Gene* **2010**, *461*, 5.
- [31] H. R. Perkins, *Pharmacology & Therapeutics* **1982**, *16*, 181.
- [32] S. Zeisel, *Monatshefte fr Chemie* **1885**, *6*, 989.
- [33] S. Zeisel, *Monatshefte fr Chemie* **1886**, *7*, 406.
- [34] R. W. Hoffmann, *Classical methods in structure elucidation of natural products*, Wiley-VHCA, Zürich, Switzerland, **2018**.
- [35] M. Dobler, W. Keller-Schierlein, *Helvetica chimica acta* **1977**, *60*, 178.
- [36] A. Schoenflies, *Krystallsysteme und Krystallstruktur*, Springer, Berlin u.a., **1984**.
- [37] T. Hahn (Ed.) *International tables for crystallography, / publ. for the International Union of Crystallography ; Vol. A*, Kluwer Acad. Publ, Dordrecht, **1992**.
- [38] P. Main, M. M. Woolfson & G. Germain, *A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystalstructures*, **1974**.
- [39] A. T. Brunger, P. D. Adams in *Comprehensive Biophysics*, Elsevier, **2012**, pp. 105–115.
- [40] C. Kokate, S. S. Jalapure, P. J. Hurakadle, *Textbook of pharmaceutical biotechnology*, Elsevier, New Delhi, **2011**.
- [41] Andreas Hornung, *Halogenasen aus Actinomyceten: Funktionelle und phylogenetische Studien*, Dissertation, Universität Freiburg, **2005**.
- [42] Gram, *Fortschritte der Medizin* **1884**, *2*, 185.
- [43] D. G. Bishop, L. Rutberg, B. Samuelsson, *Eur J Biochem* **1967**, *2*, 448.
- [44] W. Pache, H. Zhner, *Arch. Microbiol.* **1969**, *66*, 281.
- [45] A. T. Ganesan, J. Lederberg, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1965**, *18*, 824.
- [46] L. Nielsen, A. Abrams, *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1964**, *17*, 680.
- [47] D. Schlessinger, *Journal of Molecular Biology* **1963**, *7*, 569.
- [48] G. Hartmann, W. Behr, K.-A. Beissner, K. Honikel, A. Sippel, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 710.
- [49] Ryter, A., Landman, O., *J. Bact.* **1964**, 457.
- [50] F. Fiedler, J. Mauck, L. Glaser, *Ann NY Acad Sci* **1974**, *235*, 198.
- [51] Anderson et al., *J. biol.chem.* **1967**, 3180.
- [52] B. Hohn, K. Murray, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1977**, *74*, 3259.
- [53] H. Bockholt, G. Udvarnoki, J. Rohr, U. Mocek, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2064.
- [54] C. M. Harris, R. Kannan, H. Kopecka, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6652.
- [55] L. I. Sun, A. C. Lindbeck, A. M. Nilius, T. B. Towne, C. C. Zhou, T. J. Paulus, *The Journal of antibiotics* **2004**, *57*, 691.
- [56] M. Sancelme, S. Fabre, M. Prudhomme, *The Journal of antibiotics* **1994**, *47*, 792.
- [57] R. Crosse, R. McWilliam, A. Rhodes, *Journal of general microbiology* **1964**, *34*, 51.
- [58] Carsten Dr. Fischer, Meike Dr. Holzenkämpfer, Andreas Dr. Hornung, Stefan Dr. Pelzer, Horst Dr. Priefert, Ulf-Dietrich Dr. Renner, Silke Dr. Vierling, Sven-Eric Dr. Wohler, DE102006002427A1.
- [59] R. O. Duthaler, P. Mathies, W. Petter, C. Heuberger, V. Scherrer, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1217.
- [60] R. O. Duthaler, V. Scherrer, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1767.
- [61] R. O. Duthaler, U. H.-U. Wegmann, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1755.
- [62] M. A. Selepe, S. E. Drewes, F. R. van Heerden, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8654.
- [63] T.-L. Wu, H.-H. Chou, P.-Y. Huang, C.-H. Cheng, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 267.

Kap. 7 Literaturverzeichnis

- [64] W. Yang, G. Longhi, S. Abbate, A. Lucotti, M. Tommasini, C. Villani, V. J. Catalano, A. O. Lykhin, S. A. Varganov, W. A. Chalifoux, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13102.
- [65] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, Hoboken, N.J, **2007**.
- [66] E. J. Moriconi, F. T. Wallenberger, W. F. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 86.
- [67] C. J. Collins, J. G. Burr, D. N. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5176.
- [68] Chi-Ming Che, Wing-Yiu Yu, Chi-Ming Ho, US 2005/0234260 A1, **2005**.
- [69] D. R. Boyd, N. D. Sharma, T. Belhocine, J. F. Malone, S. McGregor, C. C. R. Allen, *Chemical communications (Cambridge, England)* **2006**, 4934.
- [70] J.-L. Gras, R. Nouguier, M. Mchich, *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 6601.
- [71] N. Asao, J.-X. Liu, T. Sudoh, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4568.
- [72] E. Anselmi, M. Abarbri, A. Duchêne, S. Langle-Lamandé, J. Thibonnet, *Synthesis* **2012**, *44*, 2023.
- [73] V. I. Doderio, L. C. Koll, M. B. Faraoni, T. N. Mitchell, J. C. Podestá, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10087.
- [74] J. B. M. Somers, A. Couture, A. Lablache-Combier, W. H. Laarhoven, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1387.
- [75] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Letters* **1975**, *16*, 4467.
- [76] H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, *46*, 89.
- [77] Y. Xu, J. Zhou, C. Zhang, K. Chen, T. Zhang, Z. Du, *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 6432.
- [78] H. Zhang, R. Shi, P. Gan, C. Liu, A. Ding, Q. Wang, A. Lei, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2012**, *51*, 5204.
- [79] a) J. Hu, E. A. Adogla, Y. Ju, D. Fan, Q. Wang, *Chemical communications (Cambridge, England)* **2012**, *48*, 11256; b) S. Wertz, D. Leifert, A. Studer, *Organic letters* **2013**, *15*, 928.
- [80] J. Yang, C. Dong, H. Li, H. Li, Y. Li, *Chin. Sci. Bull.* **2012**, *57*, 2364.
- [81] C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3551.
- [82] D. K. Ho, A. T. McKenzie, S. R. Byrn, J. M. Cassady, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 342.
- [83] M. K. Schwaebe, T. J. Moran, J. P. Whitten, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 827.
- [84] P. K. Grover, G. D. Shah, R. C. Shah, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3982.
- [85] G. Abbiati, A. Doda, M. Dell'Acqua, V. Pirovano, D. Facoetti, S. Rizzato, E. Rossi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10461.
- [86] T.-H. Nguyen, N. T. T. Chau, A.-S. Castanet, K. P. P. Nguyen, J. Mortier, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3419.
- [87] Lubomir Lochmann, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2000**, 1115.
- [88] Manfred Schlosser, *European Journal of Organic Chemistry* **2001**, 3975.
- [89] R. P. Quirk, D. E. Kester, *Journal of Organometallic Chemistry* **1974**, *72*, C23-C25.
- [90] Y. Q. Ye, H. Koshino, J.-i. Onose, C. Negishi, K. Yoshikawa, N. Abe, S. Takahashi, *The Journal of organic chemistry* **2009**, *74*, 4642.
- [91] S. Akai, T. Tsujino, N. Fukuda, K. Iio, Y. Takeda, K.-i. Kawaguchi, T. Naka, K. Higuchi, E. Akiyama, H. Fujioka et al., *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2005**, *11*, 6286.
- [92] T. R. Kelly, N. Ohashi, R. J. Armstrong-Chong, S. H. Bell, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7100.
- [93] Y. Kita, H. Fujioka, *Pure and Applied Chemistry* **2007**, *79*, 701.
- [94] D. V. LaBarbera, T. S. Bugni, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8501.
- [95] S. L. Broman, O. Kushnir, M. Rosenberg, A. Kadziola, J. Daub, M. B. Nielsen, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4119.
- [96] Y. Ogino, H. Chen, H.-L. Kwong, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 3965.
- [97] H. C. Kolb, P. G. Andersson, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12226.

Kap. 7 Literaturverzeichnis

- [98] H. Becker, M. A. Soler, K. Barry Sharpless, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1345.
- [99] Wingkee Christine Li, *Beitrag zur Totalsynthese von Lysolipin. Bachelorarbeit*, Bonn, **2015**.
- [100] Alexander Kilian, *Beitrag zur Totalsynthese von Lysolipin I. Masterarbeit*, Bonn, **2015**.
- [101] Alexander Kilian, *laufende Doktorarbeit zur Totalsynthese von Lysolipin I*, Bonn.
- [102] A. S. Stephanou, G. A. Roberts, L. P. Cooper, D. J. Clarke, A. R. Thomson, C. L. MacKay, M. Nutley, A. Cooper, D. T. F. Dryden, *Journal of Molecular Biology* **2009**, *391*, 565.
- [103] J. J. Li, *Name reactions. A collection of detailed reaction mechanisms*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2006**.
- [104] Lukas Wingen, *Synthesis and characterization of G protein-coupled receptor ligands with carbaboranes as pharmacophores. Masterarbeit*, Bonn, **2016**.
- [105] R. Subiros-Funosas, G. A. Acosta, A. El-Faham, F. Albericio, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6200.
- [106] J.-d.'A. K. Twibanire, T. B. Grindley, *Organic letters* **2011**, *13*, 2988.
- [107] a) T. Drakenberg, K. I. Dahlqvist, S. Forsen, *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 2178; b) T. H. Siddall, E. L. Pye, W. E. Stewart, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 594.
- [108] K. Kanamori, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4698.
- [109] J. A. Cody, I. Ahmed, D. J. Tusch, *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 5585.
- [110] M. Leonardi, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *The Journal of organic chemistry* **2017**, *82*, 2570.
- [111] T. Aoyama, S. Terasawa, K. Sudo, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3759.
- [112] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen. Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akad. Verl., Berlin, **2009**.
- [113] J. V. Obligacion, J. M. Neely, A. N. Yazdani, I. Pappas, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5855.
- [114] R. Radeaglia, *J. Prakt. Chem.* **1981**, *323*, 175.
- [115] A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chemical communications (Cambridge, England)* **2008**, 2873.
- [116] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748.
- [117] D. C. K. Rathwell, S.-H. Yang, K. Y. Tsang, M. A. Brimble, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2009**, *48*, 7996.
- [118] D. J. Atkinson, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 91.
- [119] R. Jangir, S. Gadre, N. Argade, *Synthesis* **2014**, *46*, 1954.
- [120] in *Science of synthesis, SOS : Houben-Weyl methods of molecular transformations : reference library ; 2017,4* (Ed.: K. Muniz), Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, **2018**.
- [121] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Background and detailed mechanisms ; 250 named reactions*, Elsevier Acad. Press, Amsterdam, **2009**.
- [122] O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809.
- [123] H. D. S. Guerrand, L. D. Marciasini, M. Jousseume, M. Vaultier, M. Pucheault, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2014**, *20*, 5573.
- [124] M. Guyot, D. Molho, *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 3433.
- [125] S. Akai, K. Kakiguchi, Y. Nakamura, I. Kuriwaki, T. Dohi, S. Harada, O. Kubo, N. Morita, Y. Kita, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 7458.
- [126] H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701.
- [127] P. G. Sammes, D. J. Dodsworth, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 33.
- [128] C. Kowalski, X. Creary, A. J. Rollin, M. C. Burke, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2601.
- [129] R. A. Olofson, C. M. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 582.

Kap. 7 Literaturverzeichnis

- [130] Y. Kita, K. Higuchi, Y. Yoshida, K. Iio, S. Kitagaki, K. Ueda, S. Akai, H. Fujioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3214.
- [131] A. Kimura, S. Takahashi, S. Kawauchi, T. Yamamoto, Y. Tezuka, *The Journal of organic chemistry* **2013**, *78*, 3086.
- [132] Werner Mederski, Manfred Baumgarth, Martina Germann, Dieter Kux, Thomas Weitzel, WO2003097600A1, **2003**.
- [133] Robert William Scott, Sean Timothy Neville, Lishan Zhao, Ningqing Ran, WO/2009/005647, **2009**.
- [134] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556.
- [135] S. W. Li, M. G. Nair, D. M. Edwards, R. L. Kisliuk, Y. Gaumont, I. K. Dev, D. S. Duch, J. Humphreys, G. K. Smith, R. Ferone, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2746.
- [136] F. M. Hauser, S. Chakrapani, W. P. Ellenberger, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5248.
- [137] J. A. Dodge, M. G. Stocksdales, K. J. Fahey, C. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 739.
- [138] Robert E. Ireland, David M. Walba, *Organic Syntheses Database online* **2003**.
- [139] A. Basak, M. K. Nayak, A. K. Chakraborti, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 4883.
- [140] D. W. Slocum, R. Moon, J. Thompson, D. S. Coffey, J. D. Li, M. G. Slocum, A. Siegel, R. Gayton-Garcia, *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 385.
- [141] I. V. Egorova, V. V. Zhidkov, I. P. Grinishak, N. A. Rodionova, *Russ J Gen Chem* **2016**, *86*, 2484.
- [142] D. W. Slocum, T. K. Reinscheld, C. B. White, M. D. Timmons, P. A. Shelton, M. G. Slocum, R. D. Sandlin, E. G. Holland, D. Kusmic, J. A. Jennings et al., *Organometallics* **2013**, *32*, 1674.
- [143] L. Gao, J. Han, X. Lei, *Organic letters* **2016**, *18*, 360.
- [144] A. R. Hajipour, M. Arbabian, A. E. Ruoho, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8622.
- [145] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- [146] S. Sukemoto, M. Oshige, M. Sato, K.-i. Mimura, H. Nishioka, H. Abe, T. Harayama, Y. Takeuchi, *Synthesis* **2008**, *2008*, 3081.
- [147] Sebastian Reuter, *KATALYTISCHE DIHYDROXYLIERUNG FUNKTIONALISierter OLEFINE IN DER ASYMMETRISCHEN SYNTHESE. Dissertation*, **1999**.
- [148] C. H. Sugisaki, P. J. Carroll, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 3413.
- [149] L. Emmanuvel, T. M. A. Shaikh, A. Sudalai, *Organic letters* **2005**, *7*, 5071.
- [150] P. N. M. Botman, F. J. Dommerholt, R. de Gelder, Q. B. Broxterman, H. E. Schoemaker, F. P. J. T. Rutjes, R. H. Blaauw, *Organic letters* **2004**, *6*, 4941.
- [151] M. Ito, F. Konno, T. Kumamoto, N. Suzuki, M. Kawahata, K. Yamaguchi, T. Ishikawa, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8041.
- [152] D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 7099.
- [153] H. Gottam, T. K. Vinod, *The Journal of organic chemistry* **2011**, *76*, 974.
- [154] V. Nair, K. Mohanan, T. D. Suja, E. Suresh, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 2803.
- [155] F. R. Heitzler, *Synlett* **1999**, *1999*, 1203.
- [156] A. Wu, Y. Duan, D. Xu, T. M. Penning, R. G. Harvey, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2111.
- [157] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [158] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
- [159] L. Wang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7568.
- [160] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176.
- [161] N. Meyer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1304.
- [162] C. Li, X. Xie, S. Cao, *Polym. Adv. Technol.* **2002**, *13*, 178.

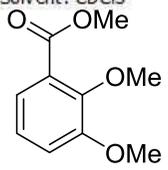
Kap. 7 Literaturverzeichnis

- [163] R. Luckenbach (Ed.) *Beilstein handbook of organic chemistry. 5. supplementary series, covering the literature from 1960 through 1979*, Springer, Berlin, **1998**.
- [164] C. D. Perchonock, I. Lantos, J. A. Finkelstein, K. G. Holden, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1950.
- [165] S. Maurer et al., US 2014/0081044 A1, **2014**.
- [166] S. Matsumoto, T. Asakawa, Y. Hamashima, T. Kan, *Synlett* **2012**, *23*, 1082.
- [167] P. Ellerbrock, N. Armanino, D. Trauner, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2014**, *53*, 13414.
- [168] S. Nerdinger, C. Kendall, X. Cai, R. Marchart, P. Riebel, M. R. Johnson, C.-F. Yin, N. Hénaff, L. D. Eltis, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5960.

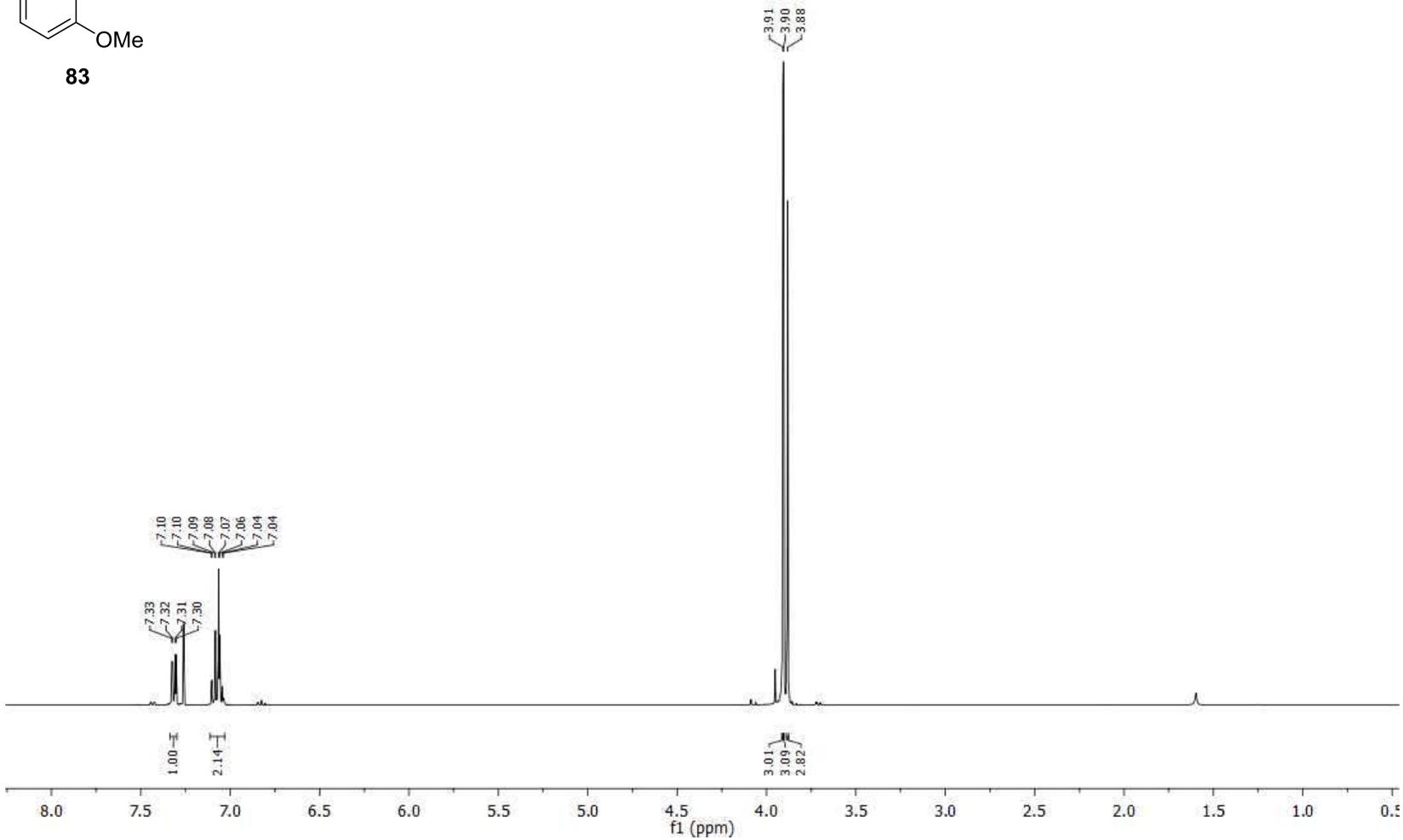
Kap. 7 Literaturverzeichnis

8. Spektrenanhang

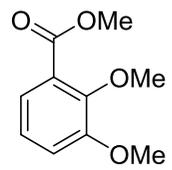
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3



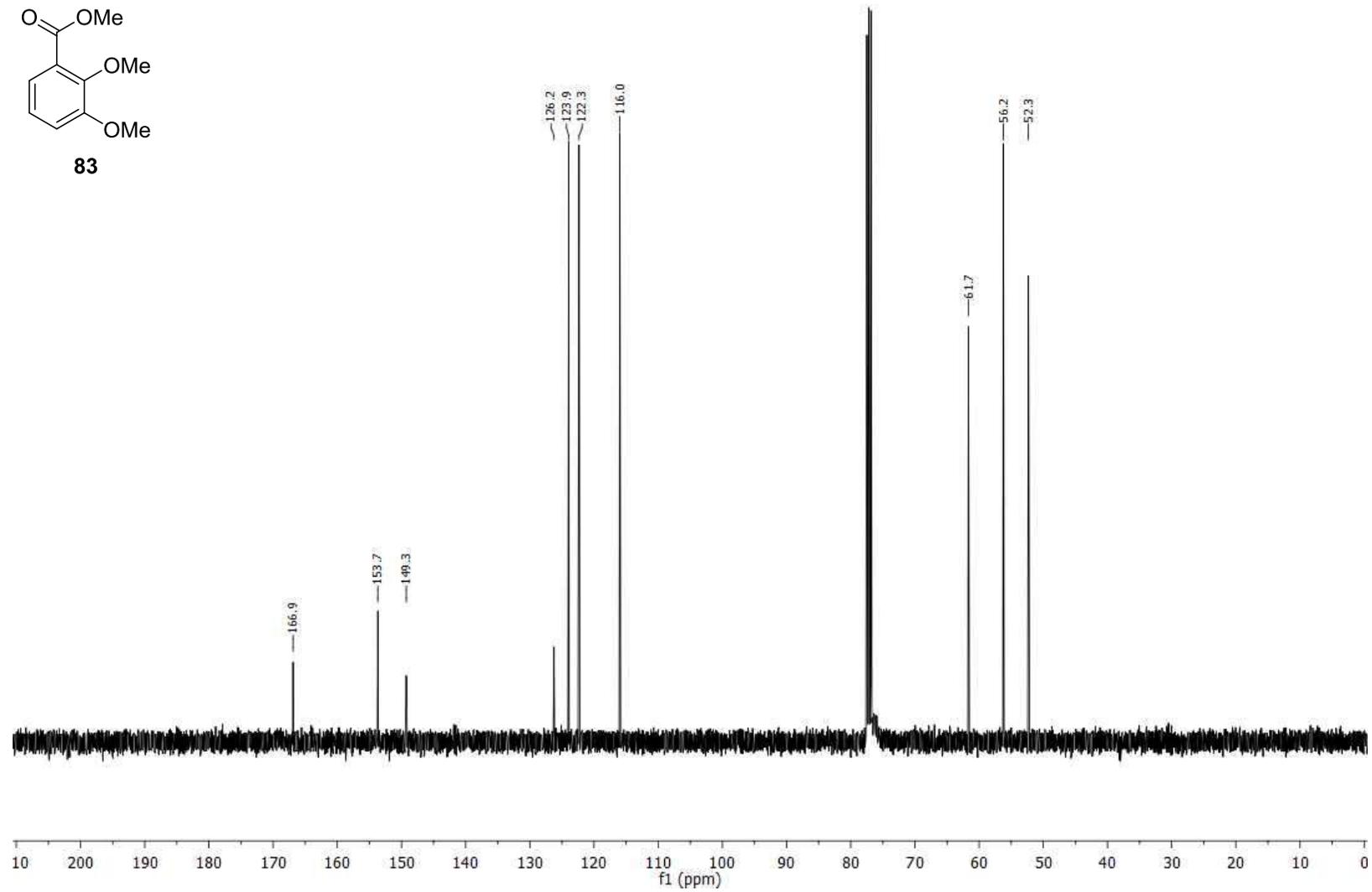
83



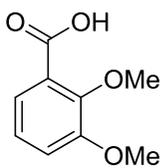
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63MHz
Solvent: CDCl_3



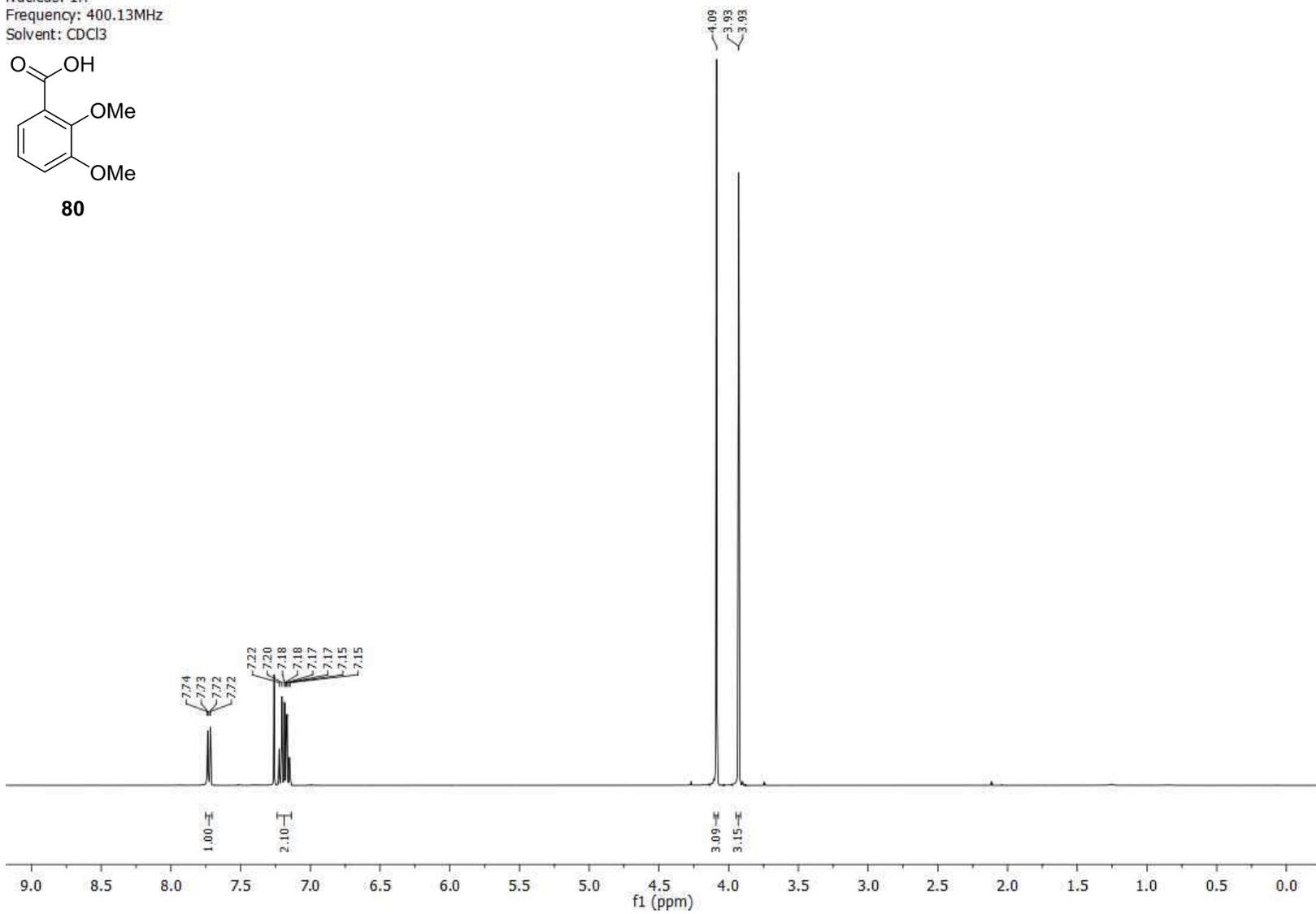
83



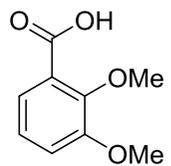
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3



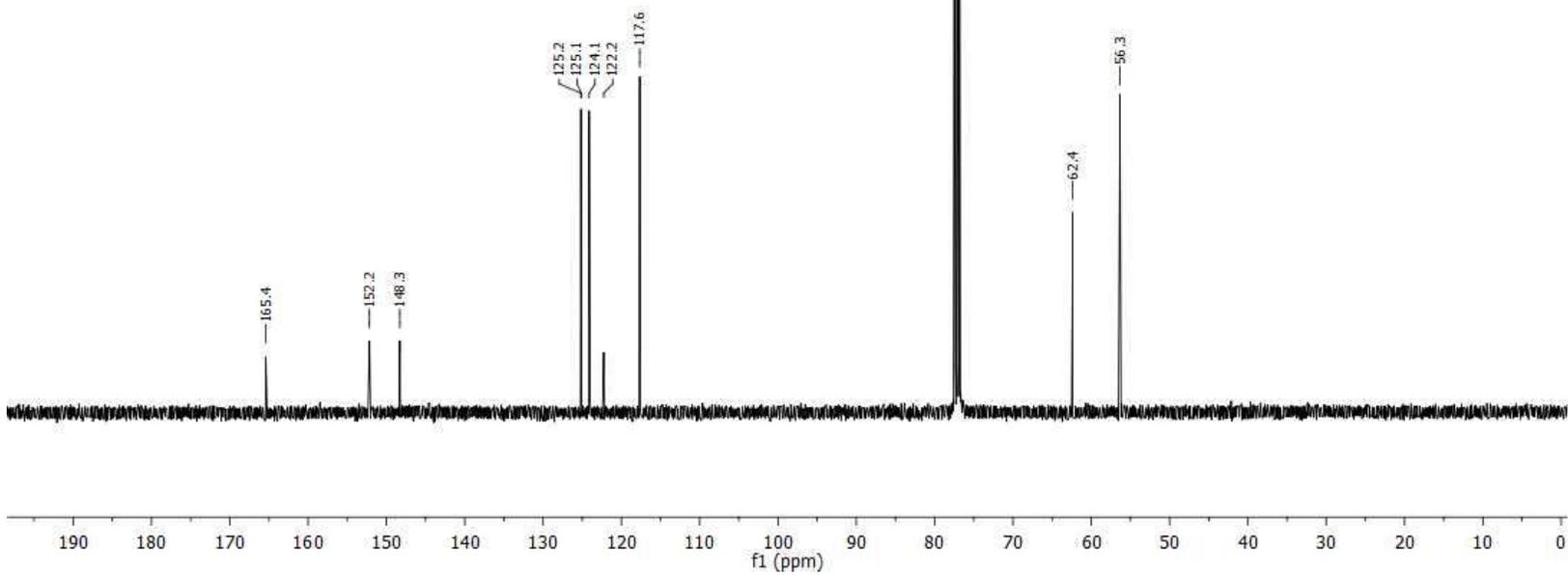
80



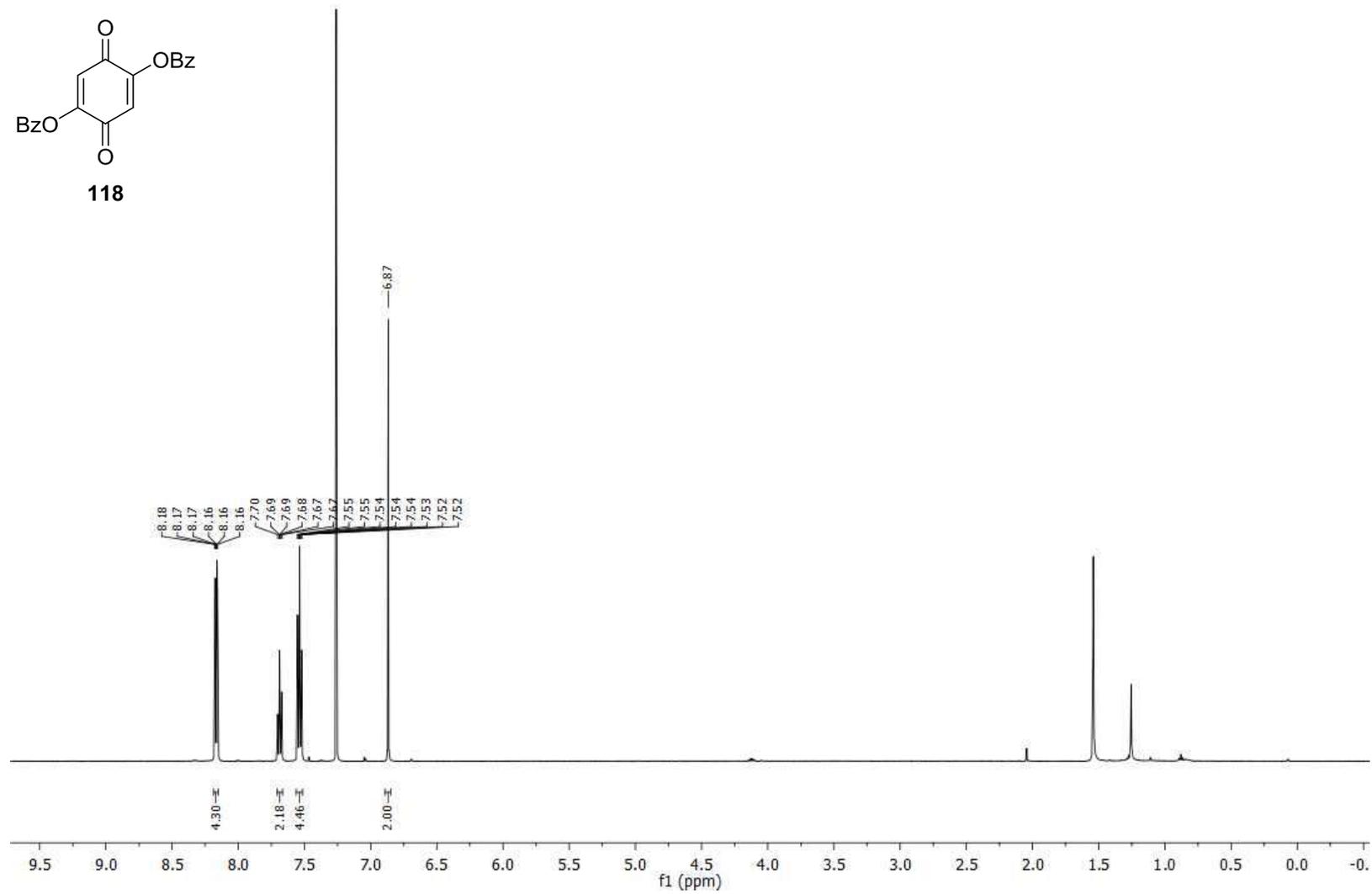
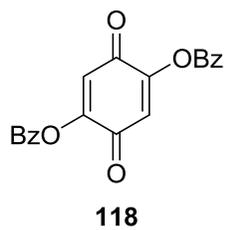
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63MHz
Solvent: CDCl_3



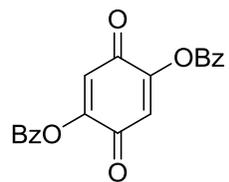
80



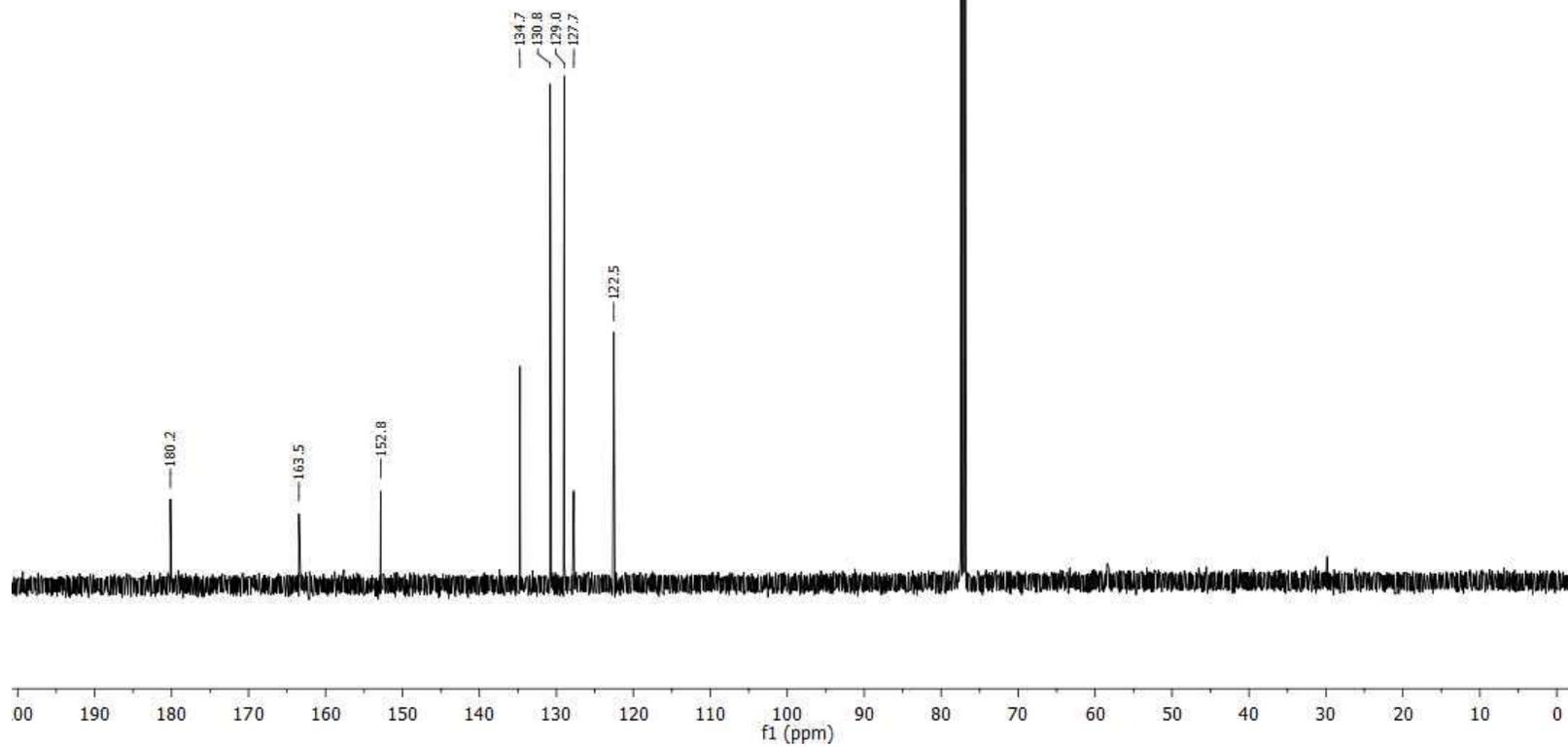
Nucleus: 1H
Frequency: 500.13MHz
Solvent: CDCl3



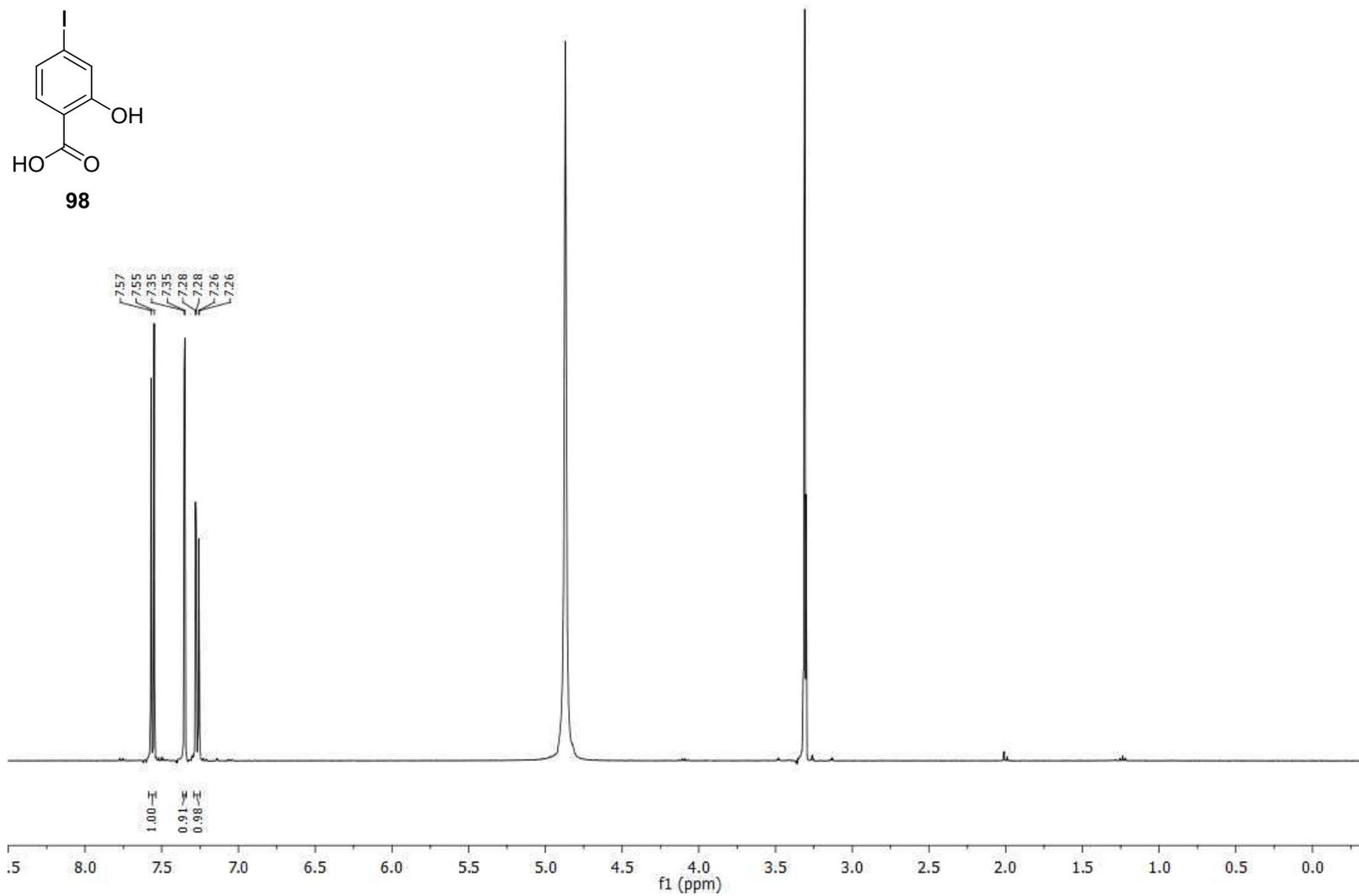
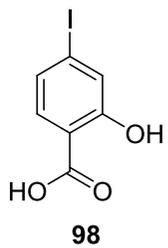
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77MHz
Solvent: CDCl_3



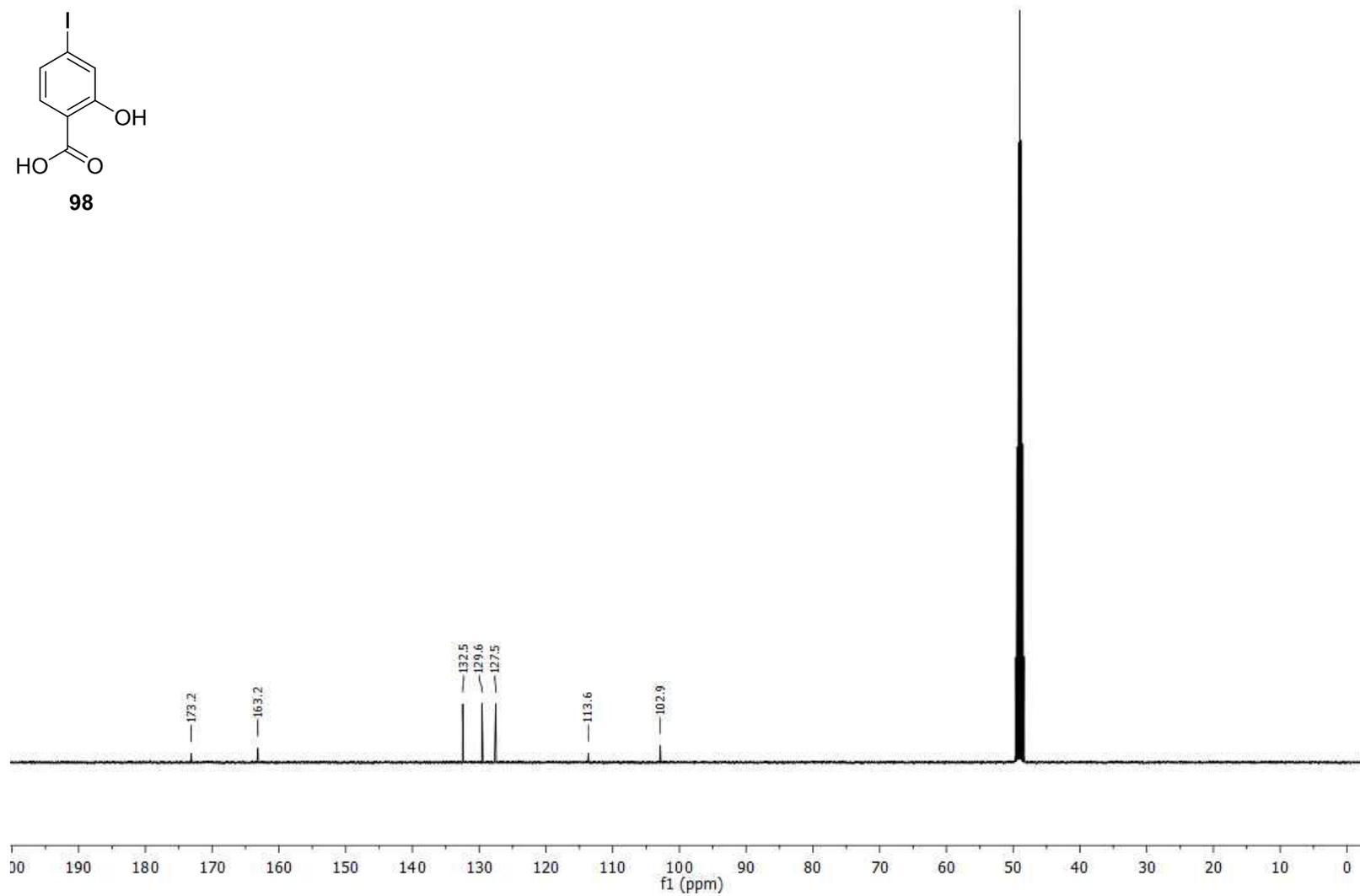
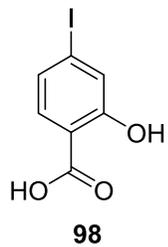
118



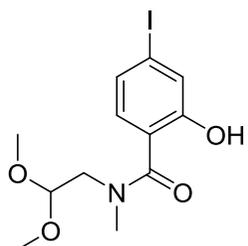
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: MeOD



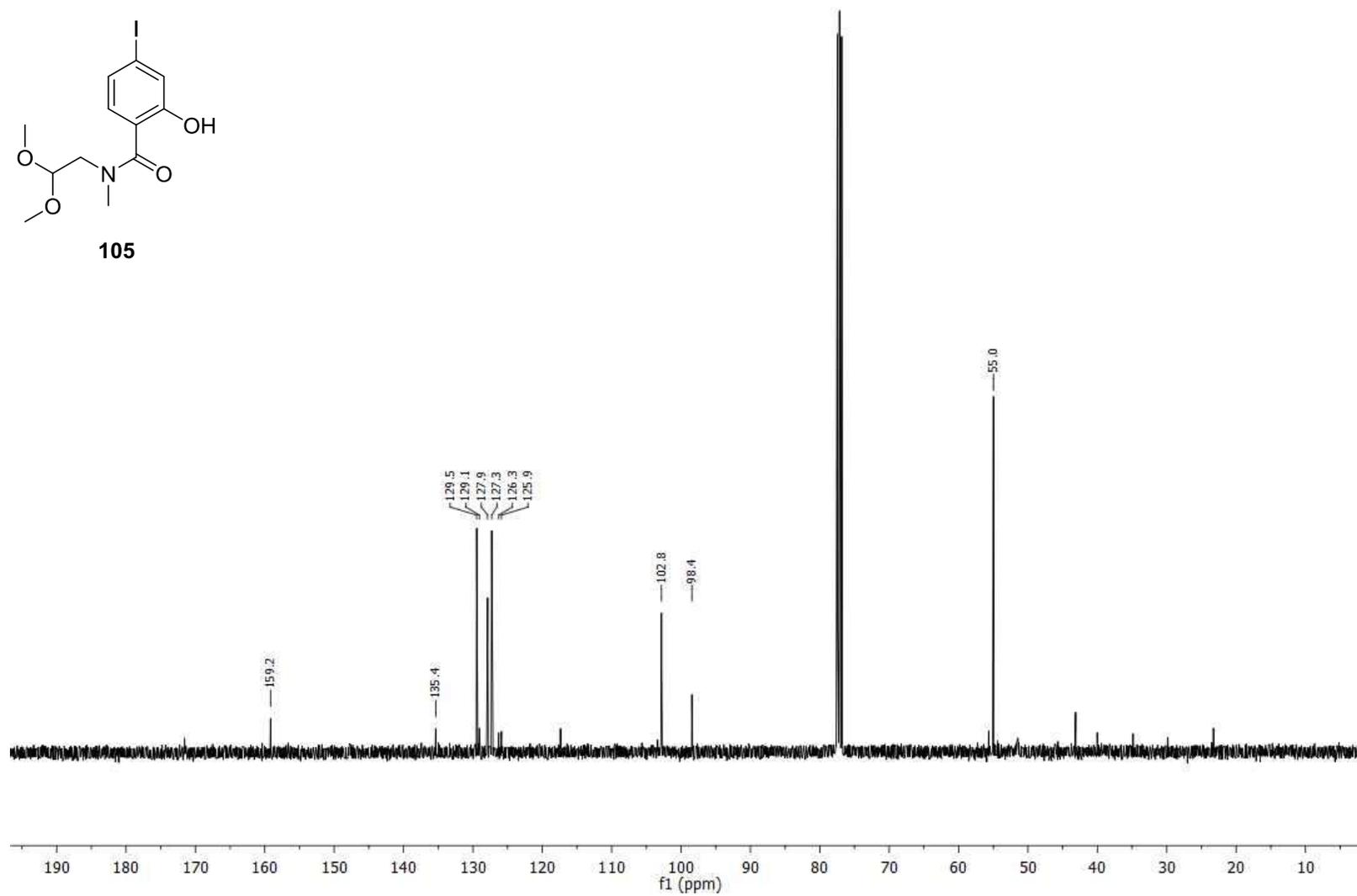
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63MHz
Solvent: MeOD



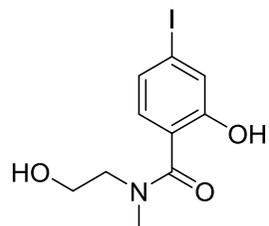
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63MHz
Solvent: CDCl_3



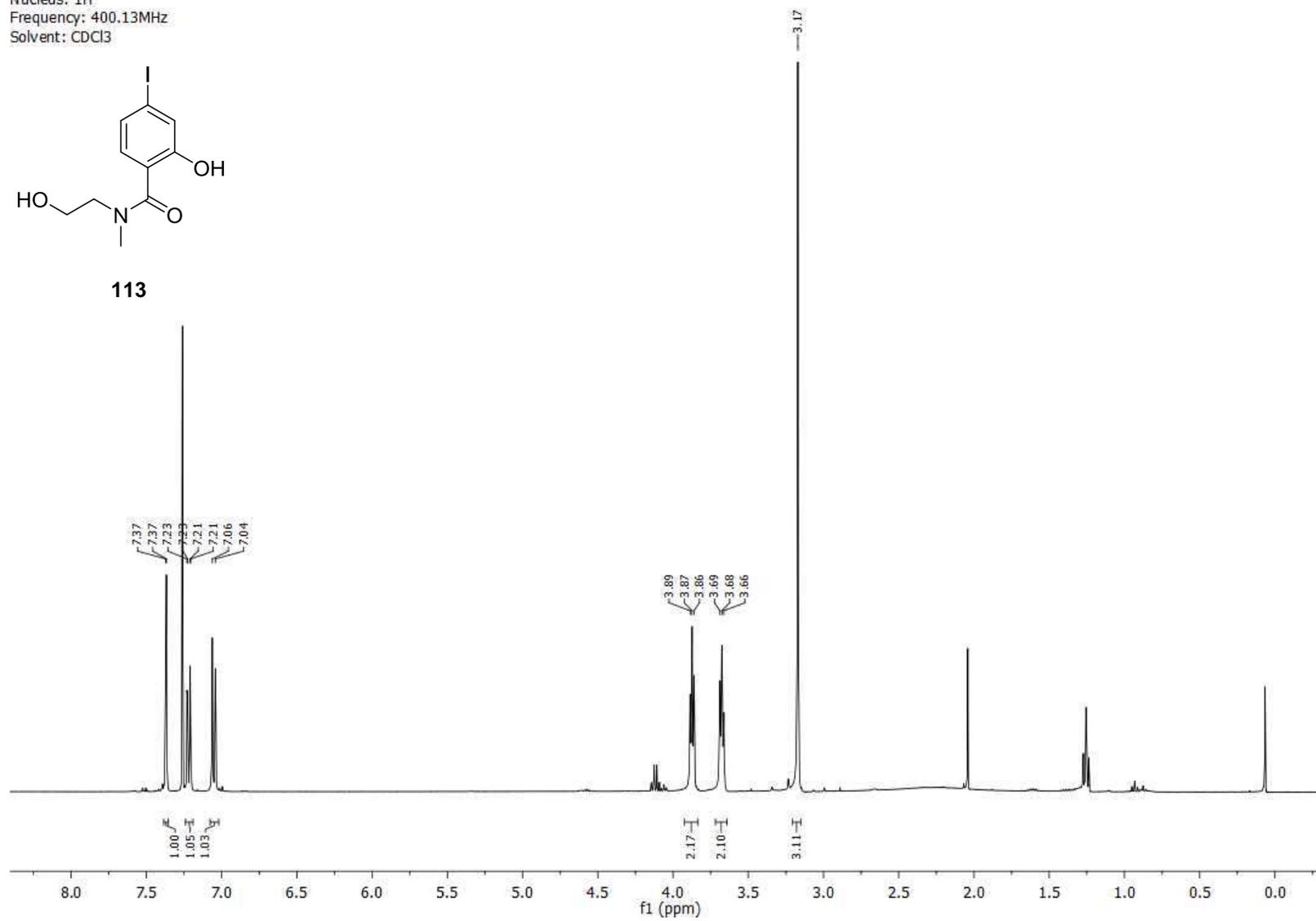
105



Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3

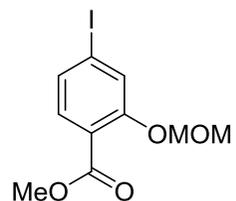


113

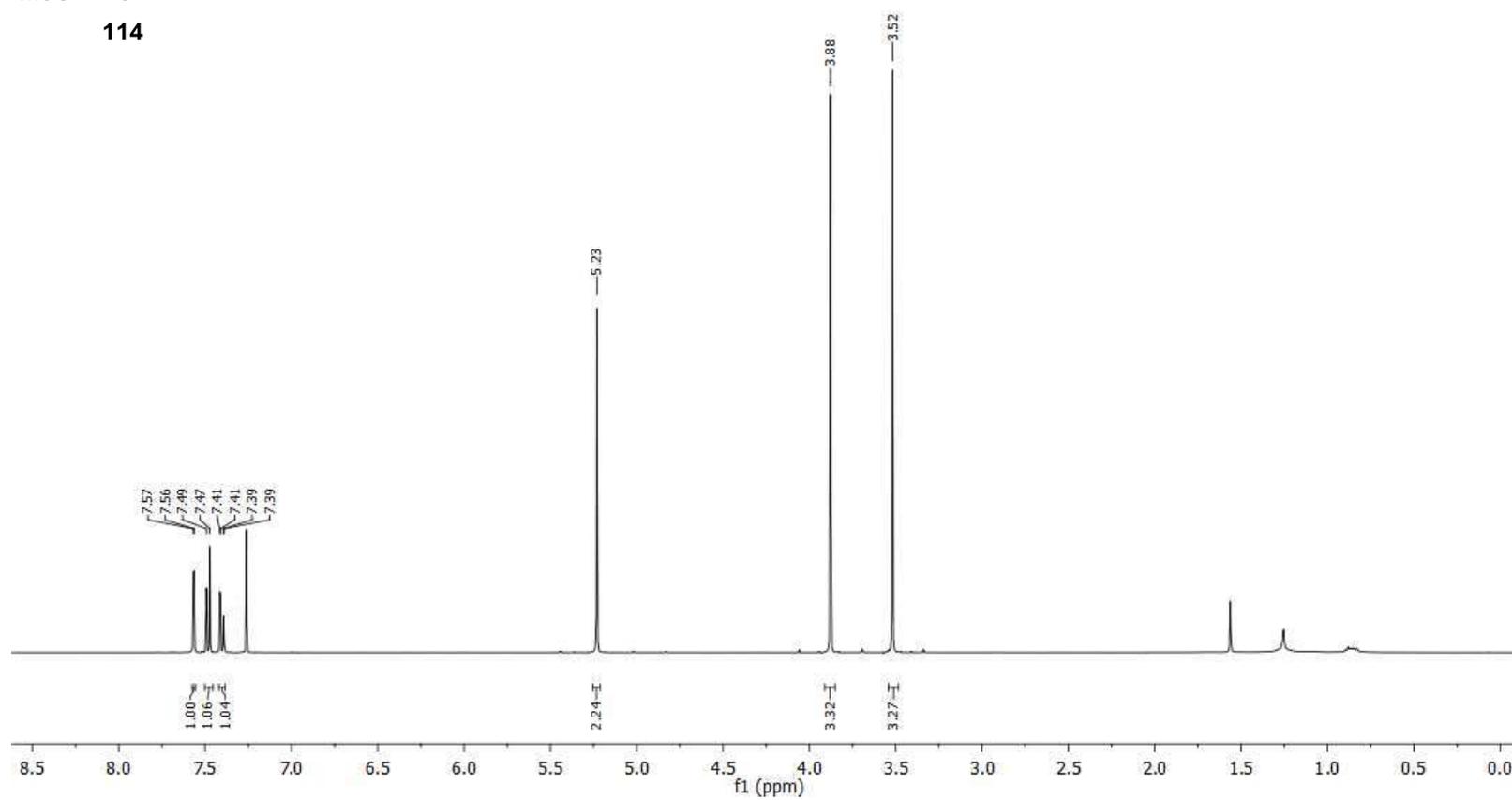


Kap. 8 Spektrenanhang

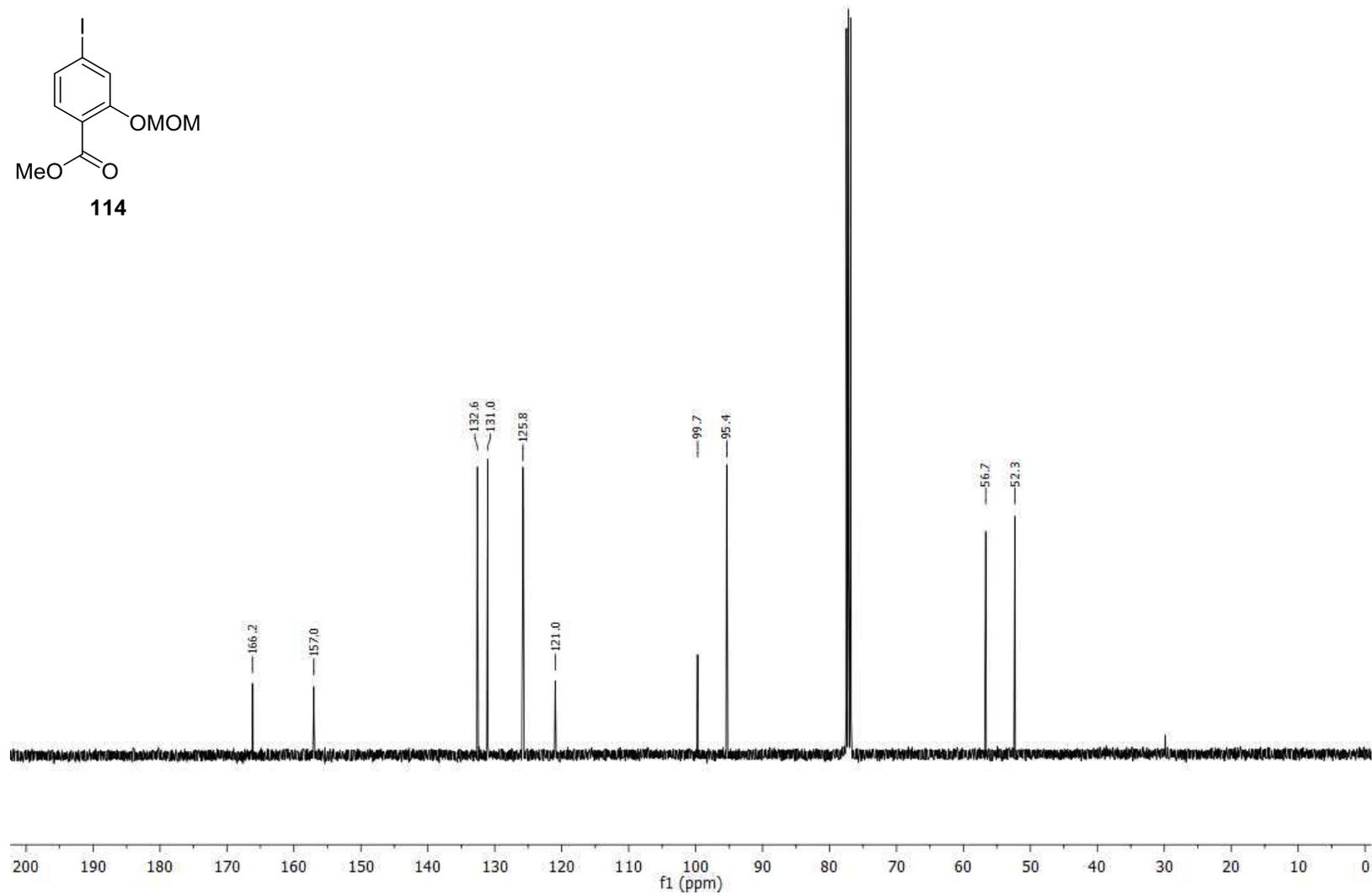
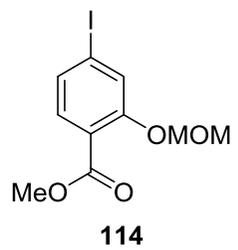
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3



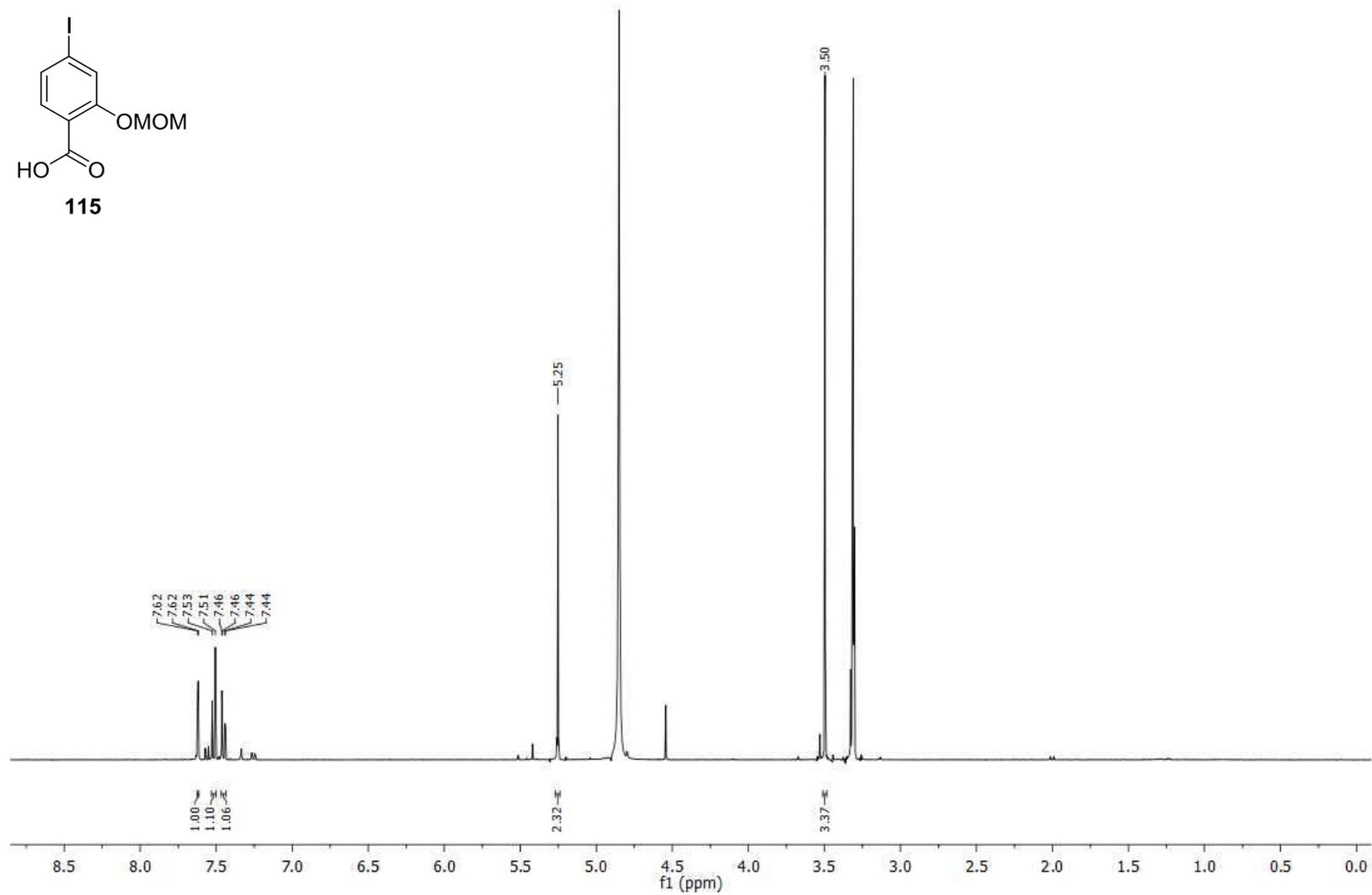
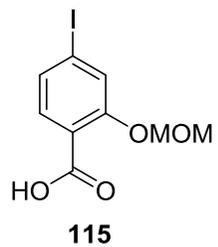
114



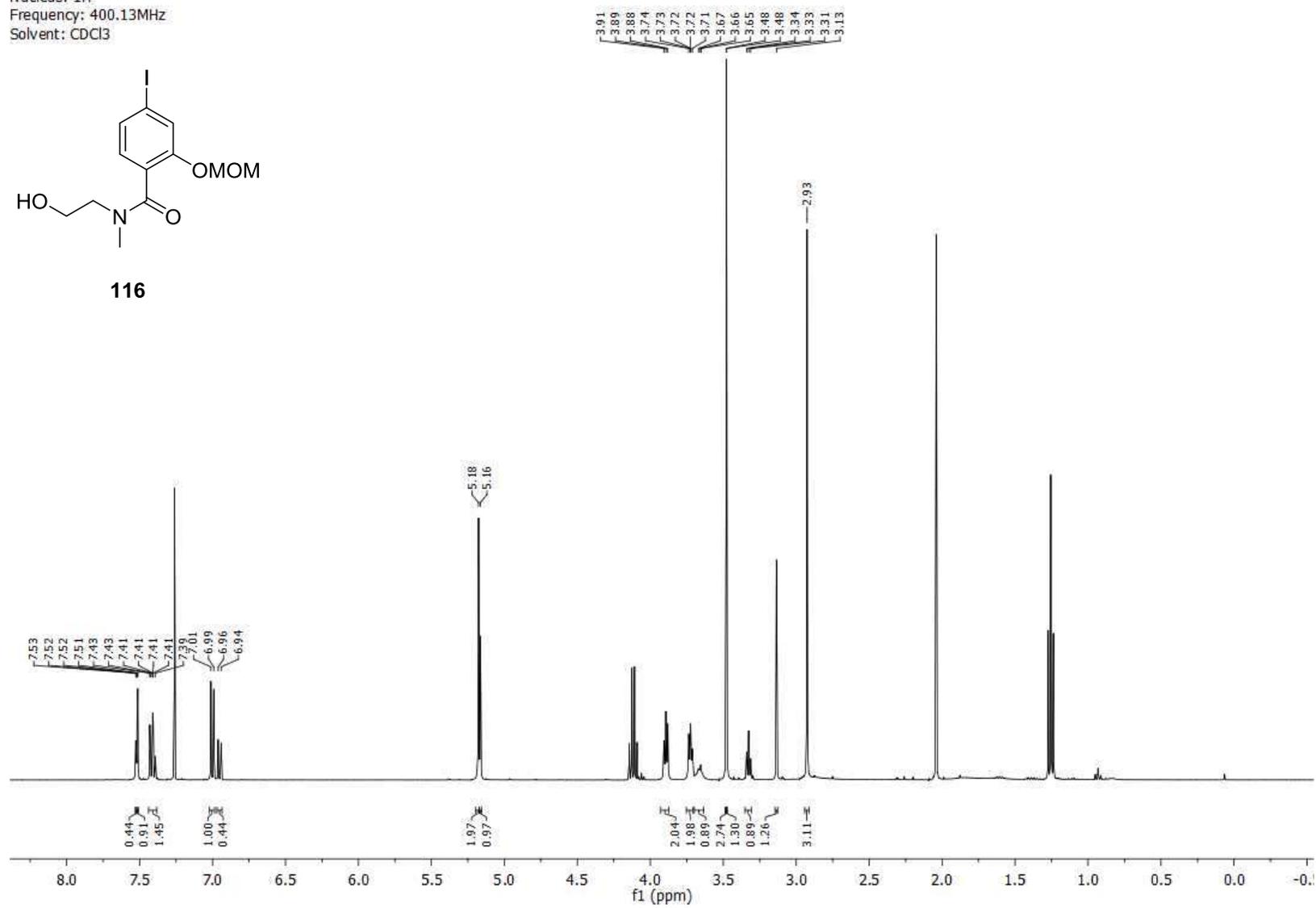
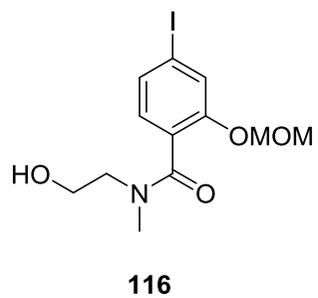
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63MHz
Solvent: CDCl_3



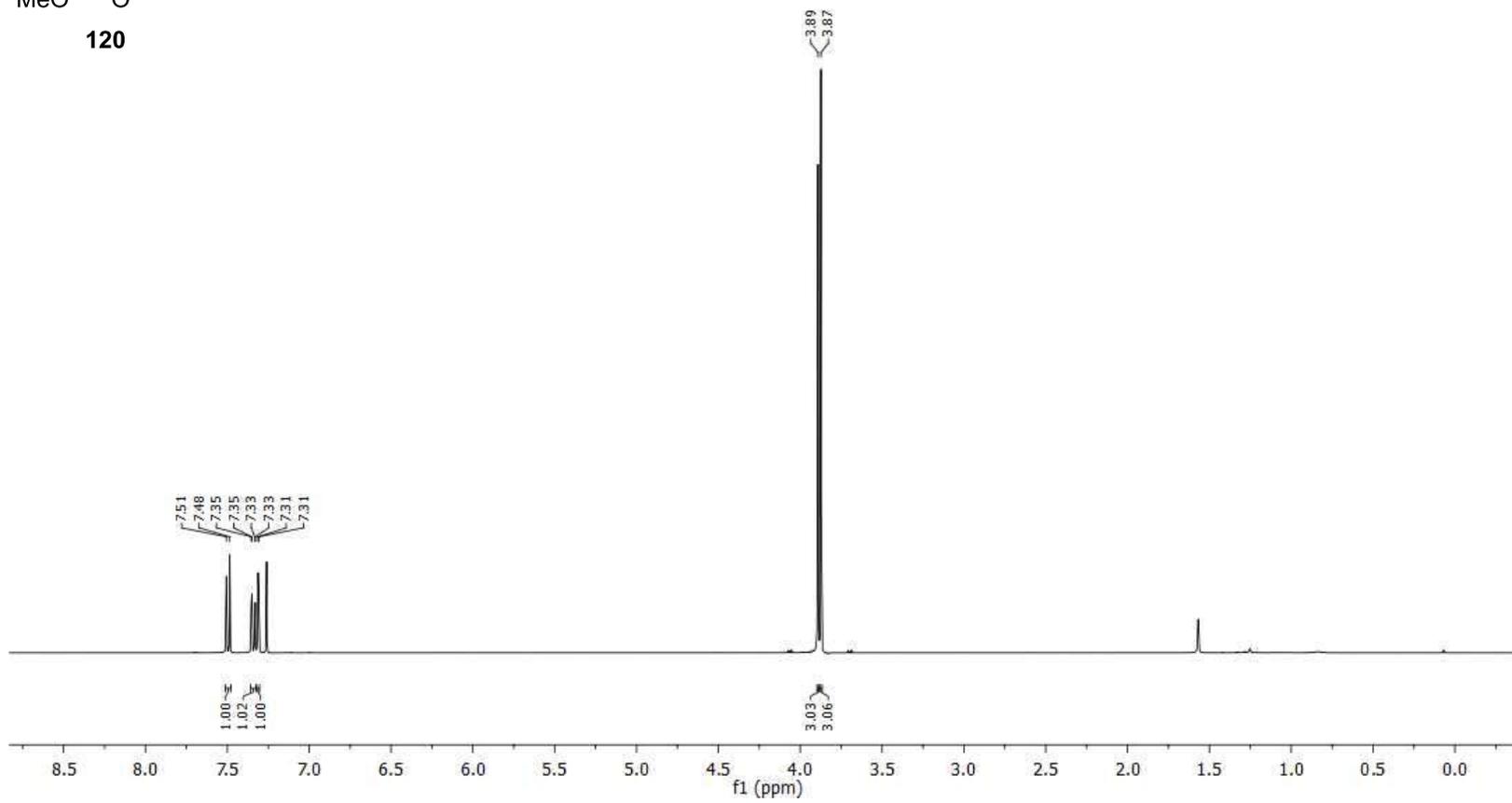
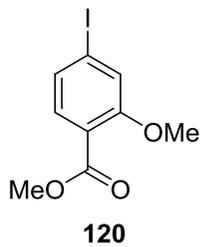
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: MeOD



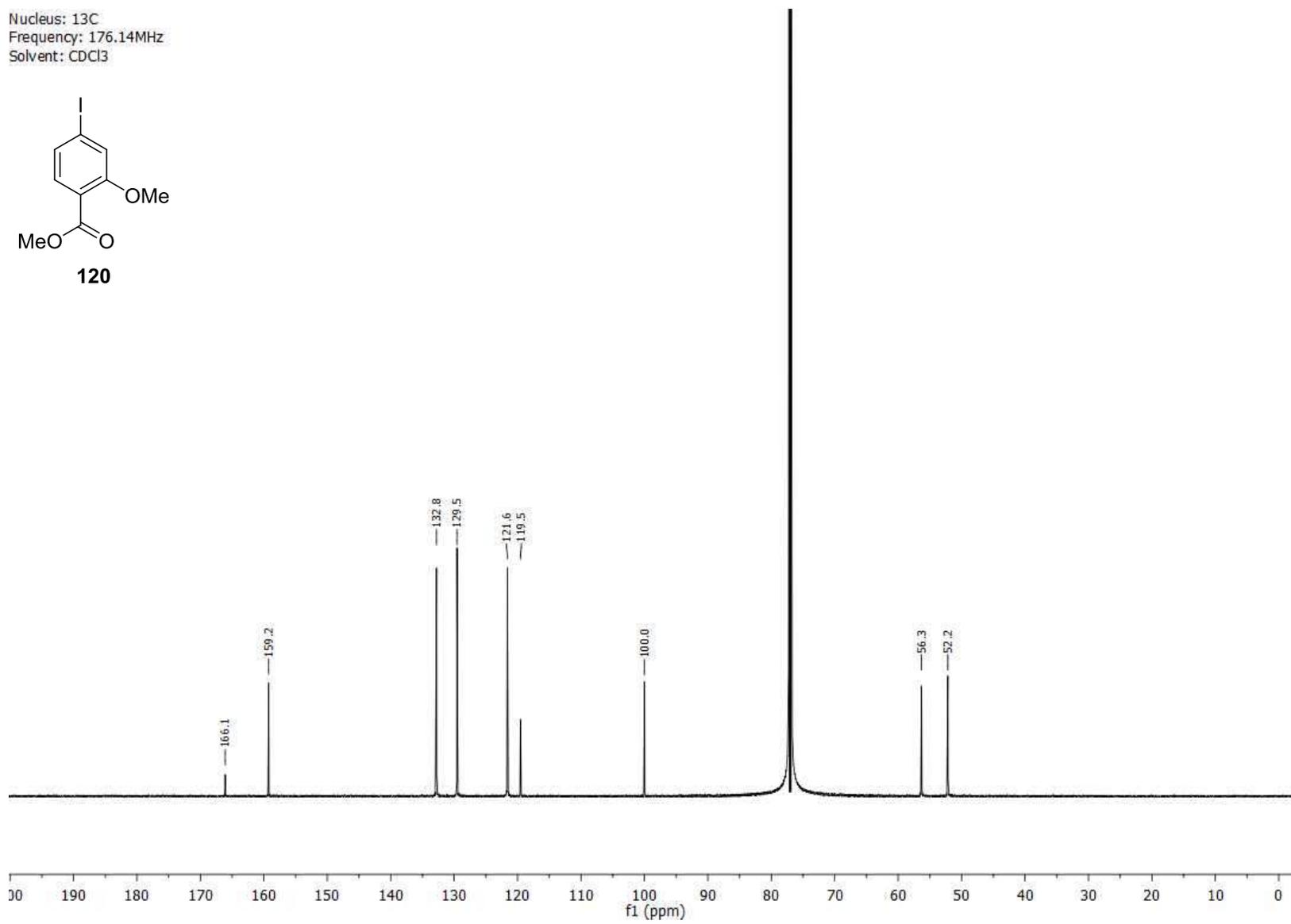
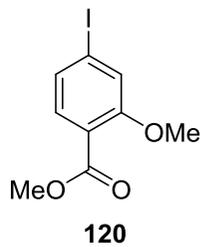
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3



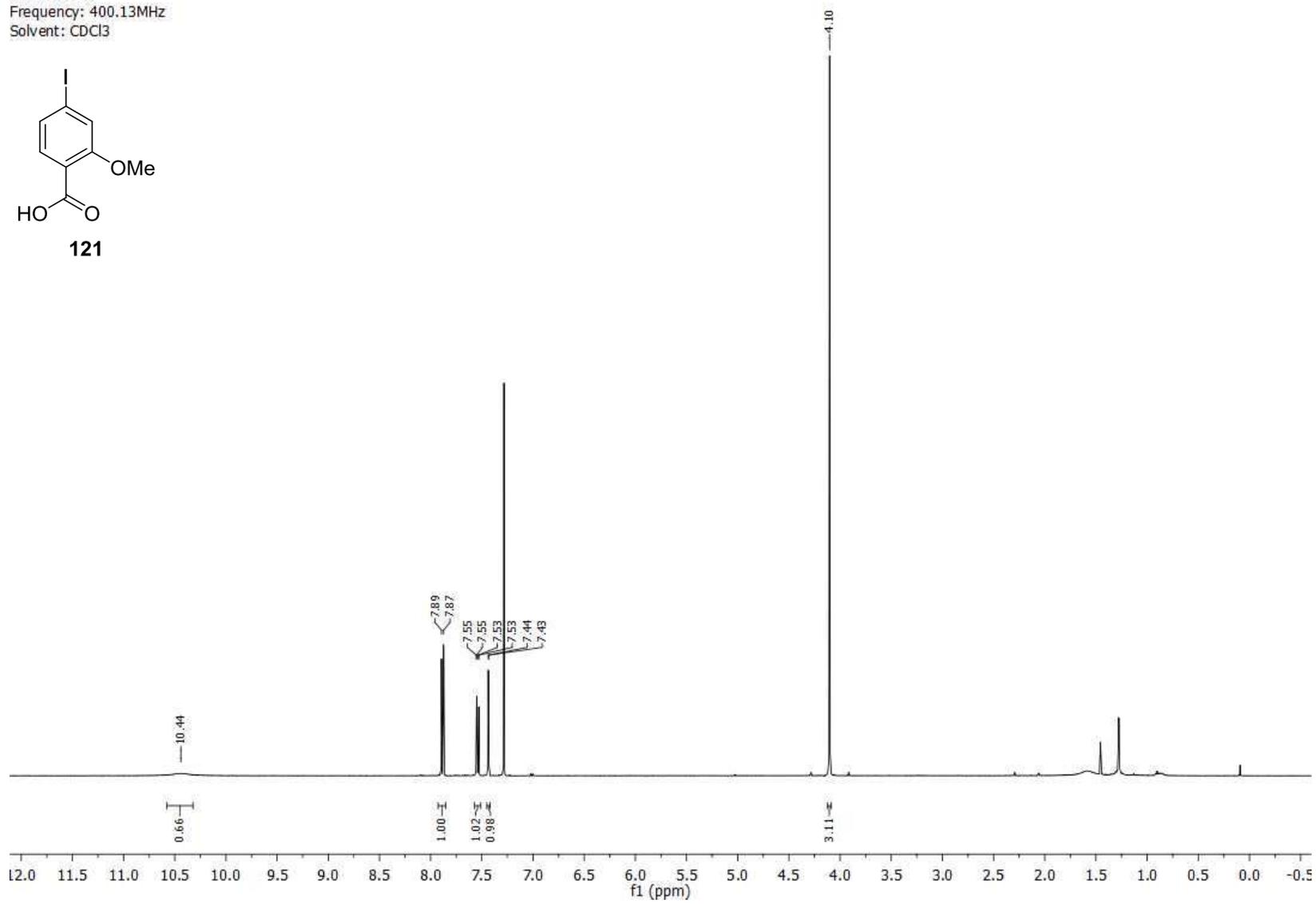
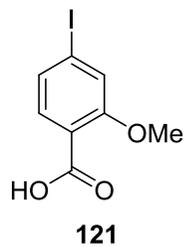
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3



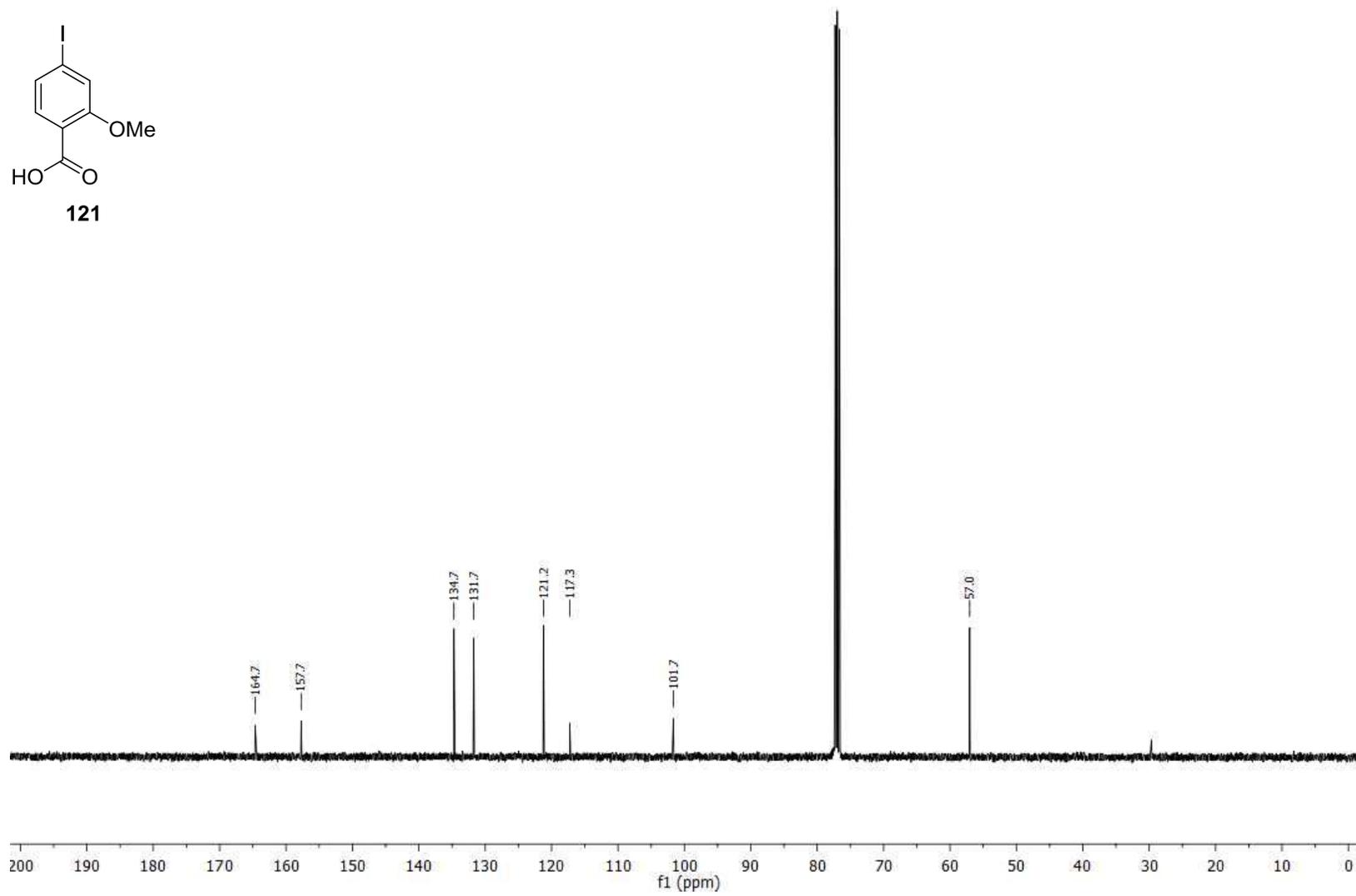
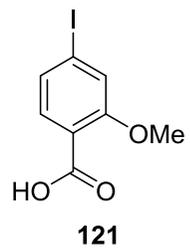
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.14MHz
Solvent: CDCl_3



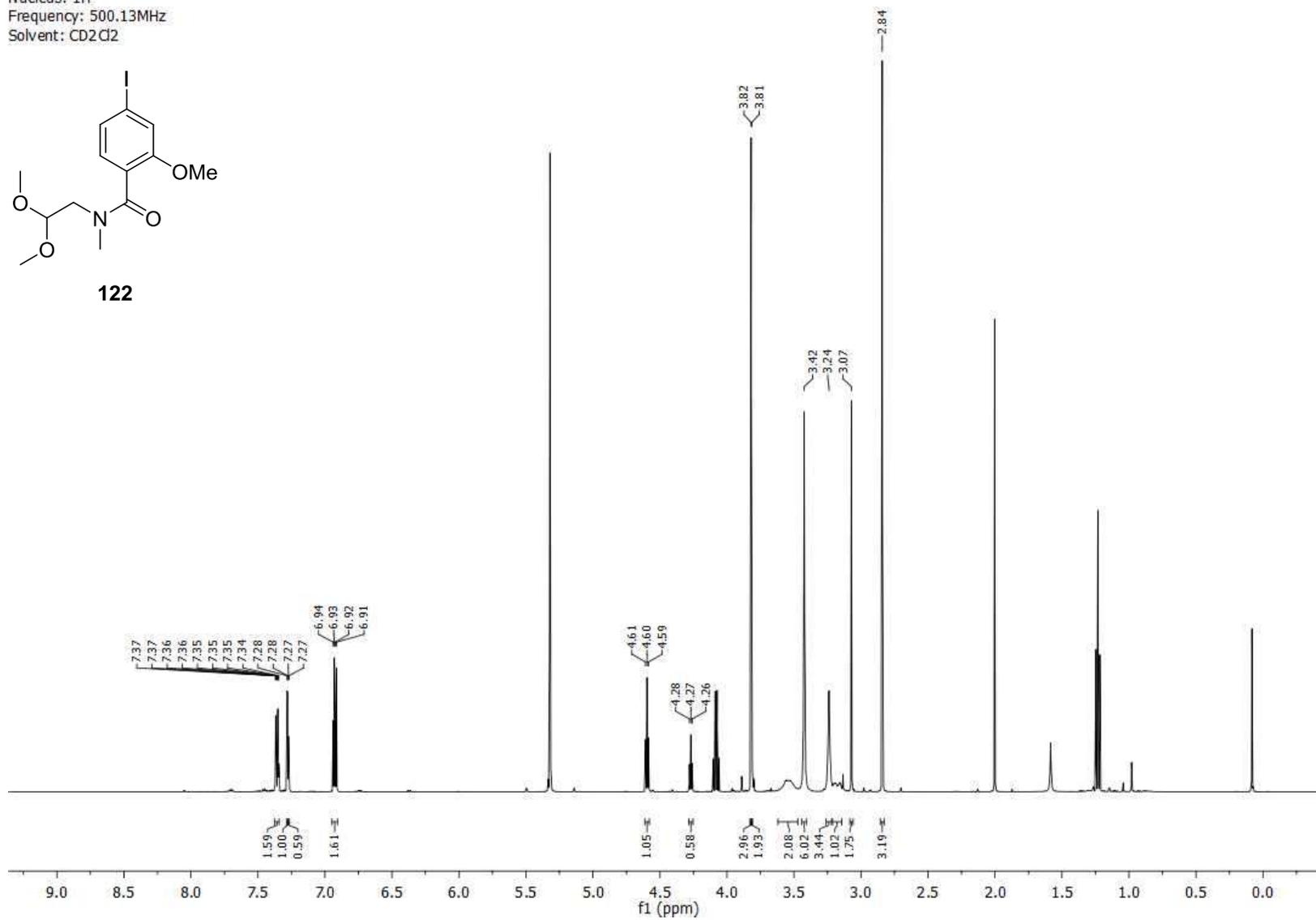
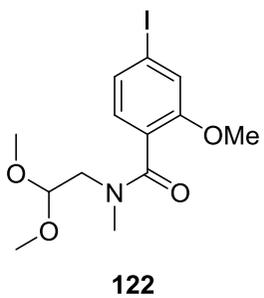
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3



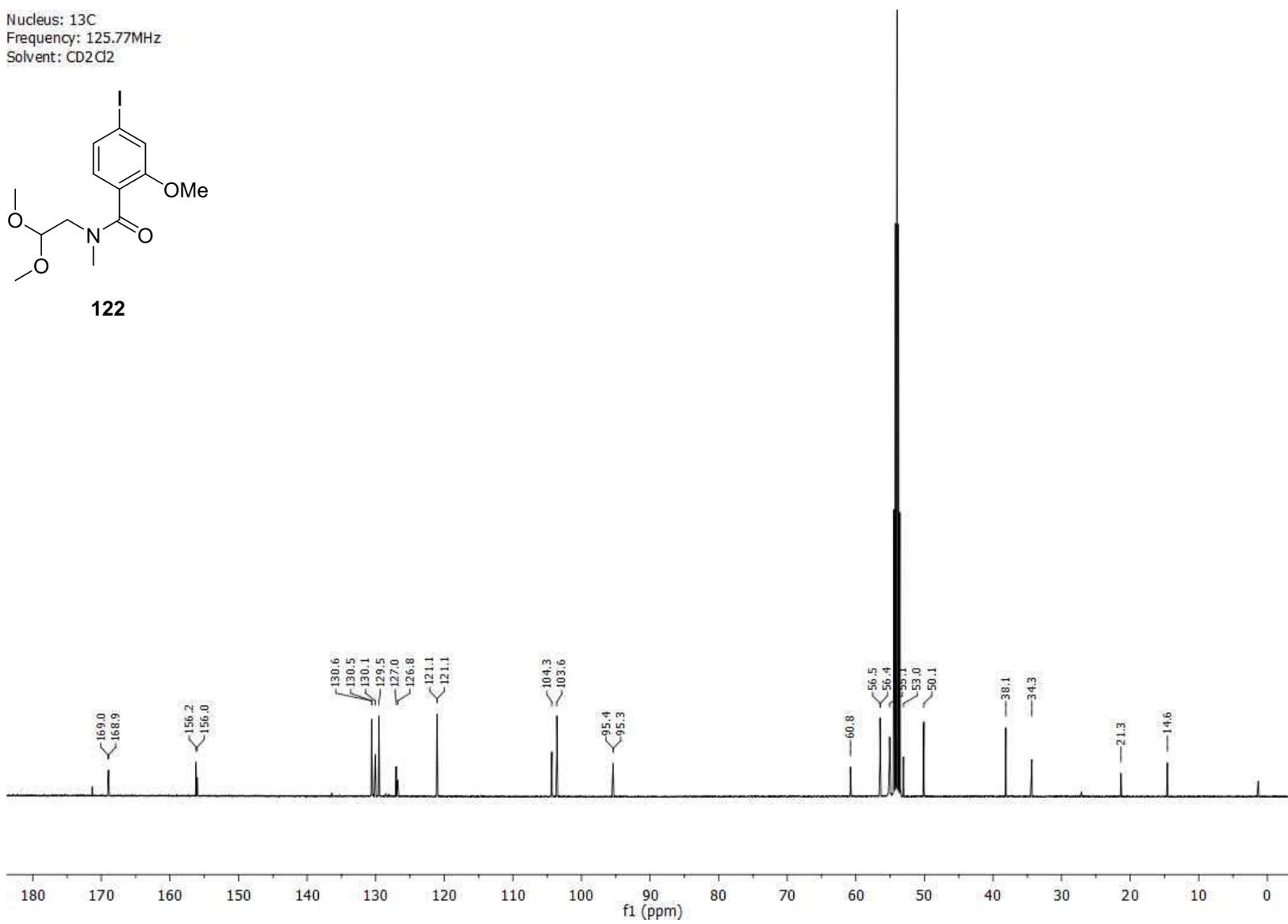
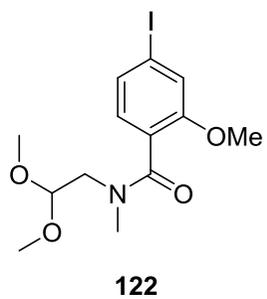
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63MHz
Solvent: CDCl_3



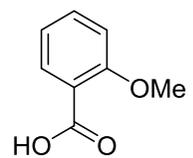
Nucleus: 1H
Frequency: 500.13MHz
Solvent: CD2Cl2



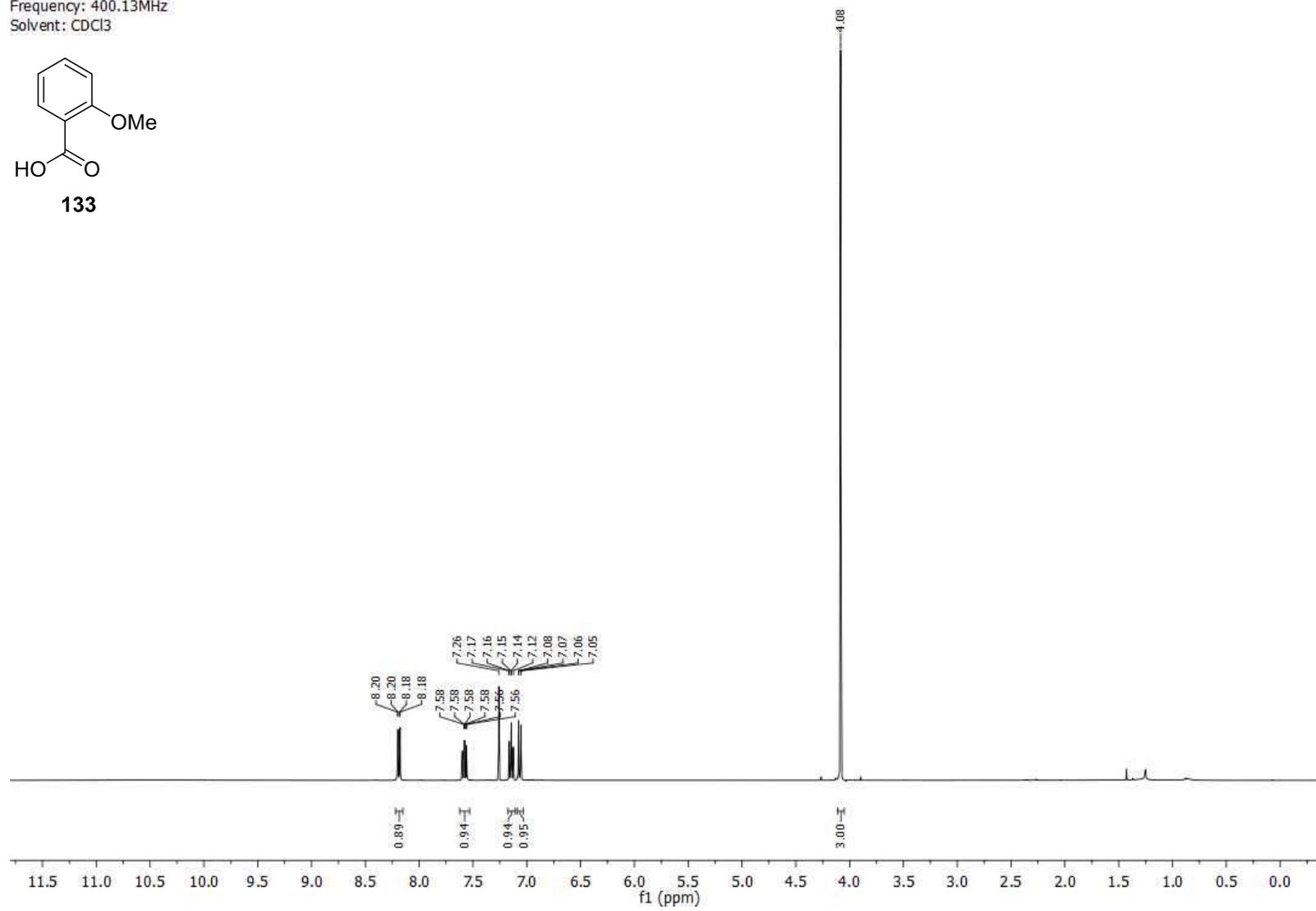
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77MHz
Solvent: CD_2Cl_2



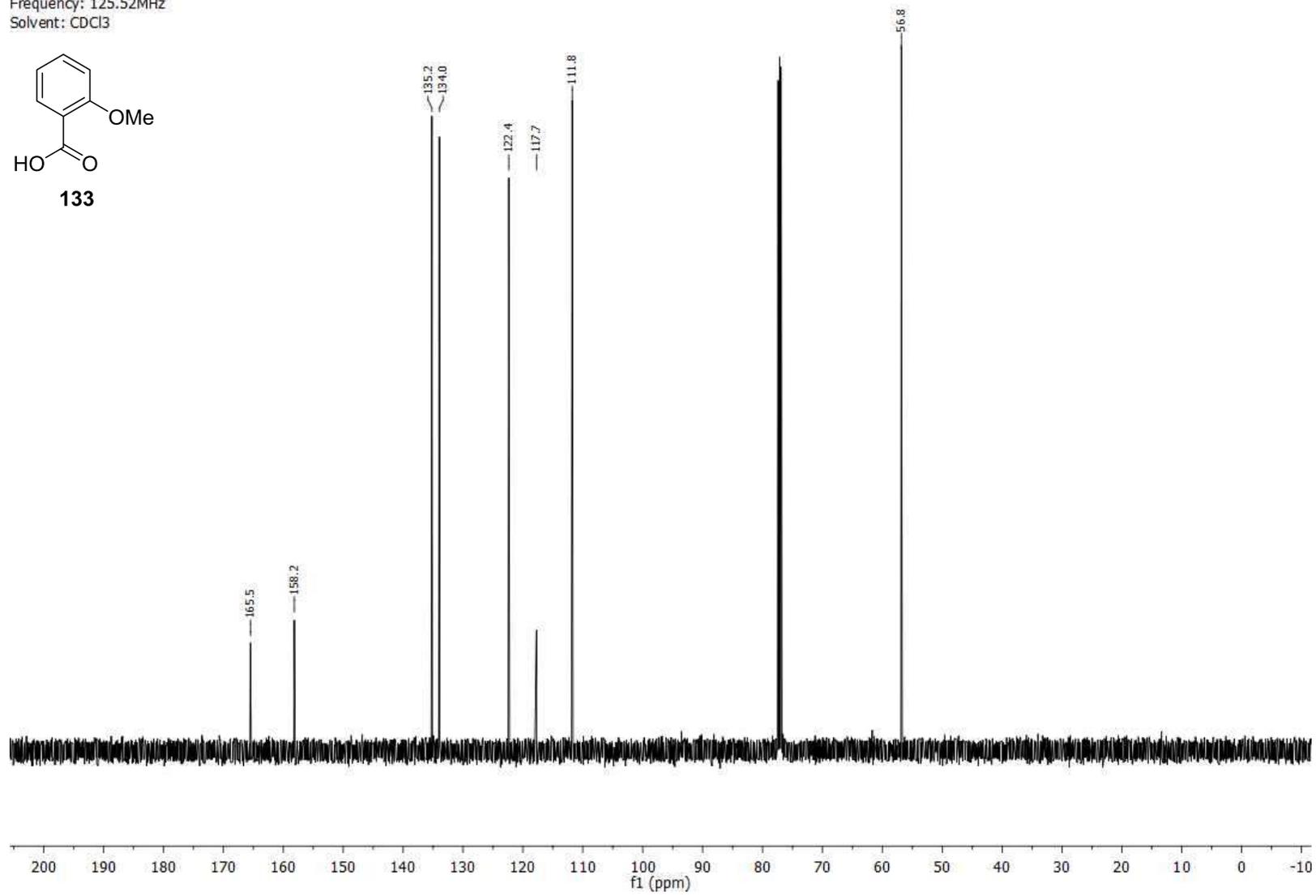
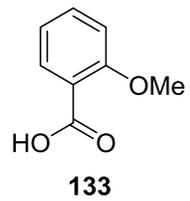
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl_3



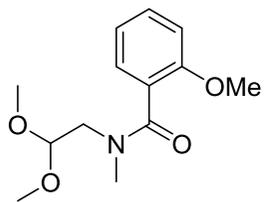
133



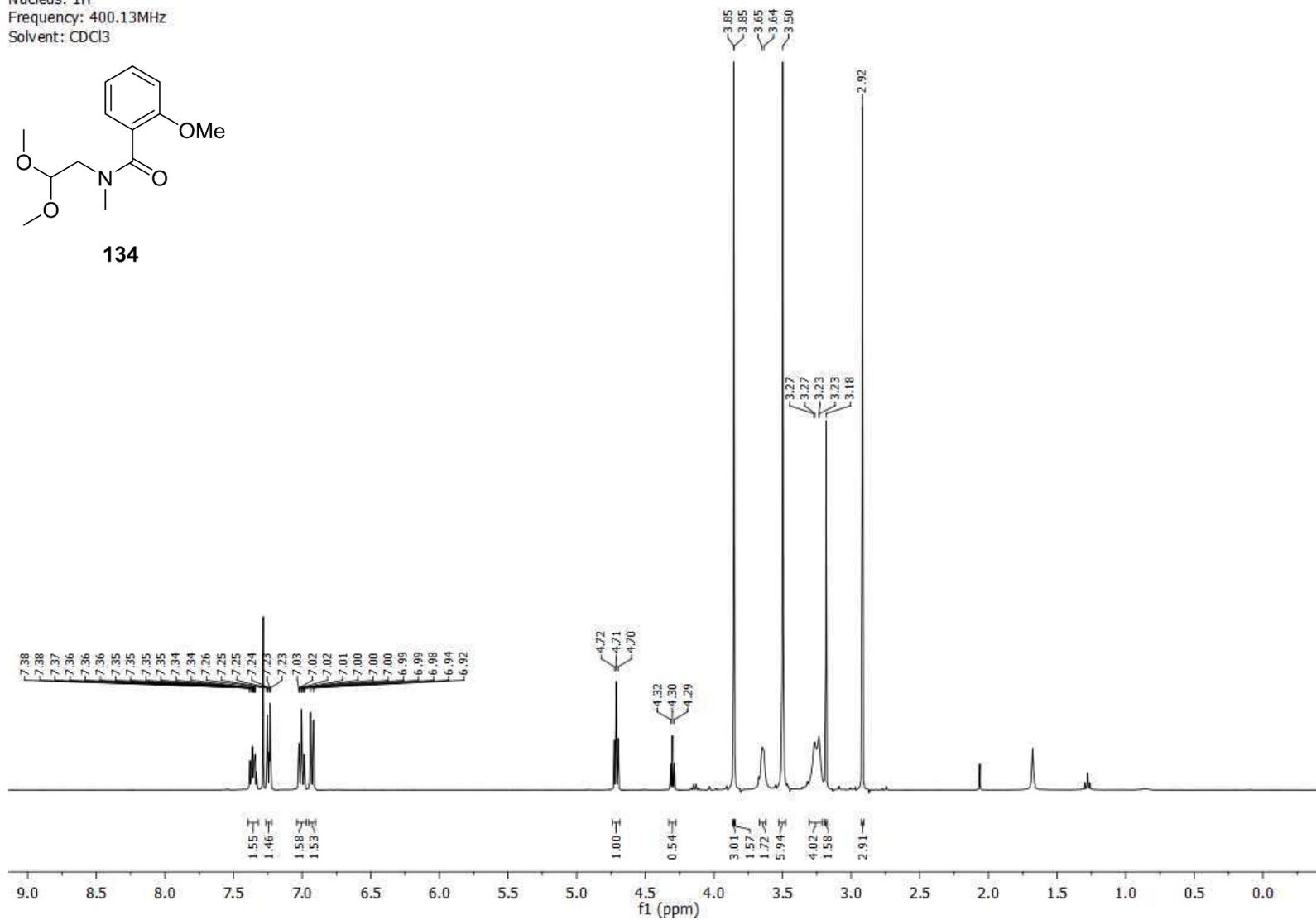
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: CDCl_3



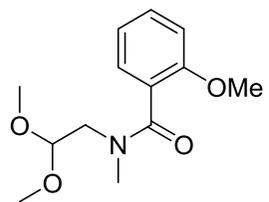
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3



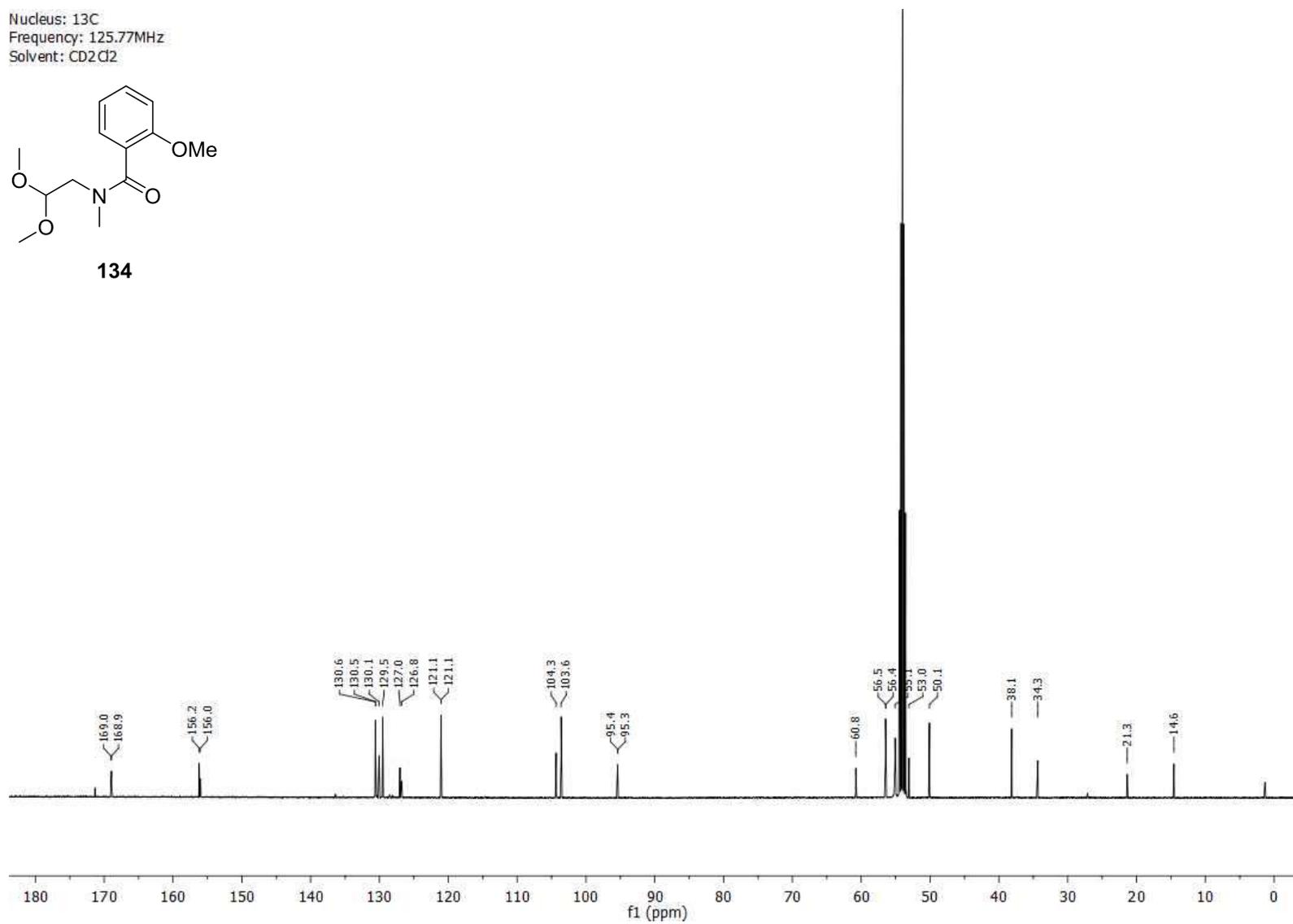
134



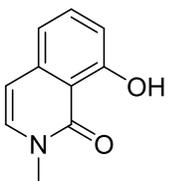
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77MHz
Solvent: CD_2Cl_2



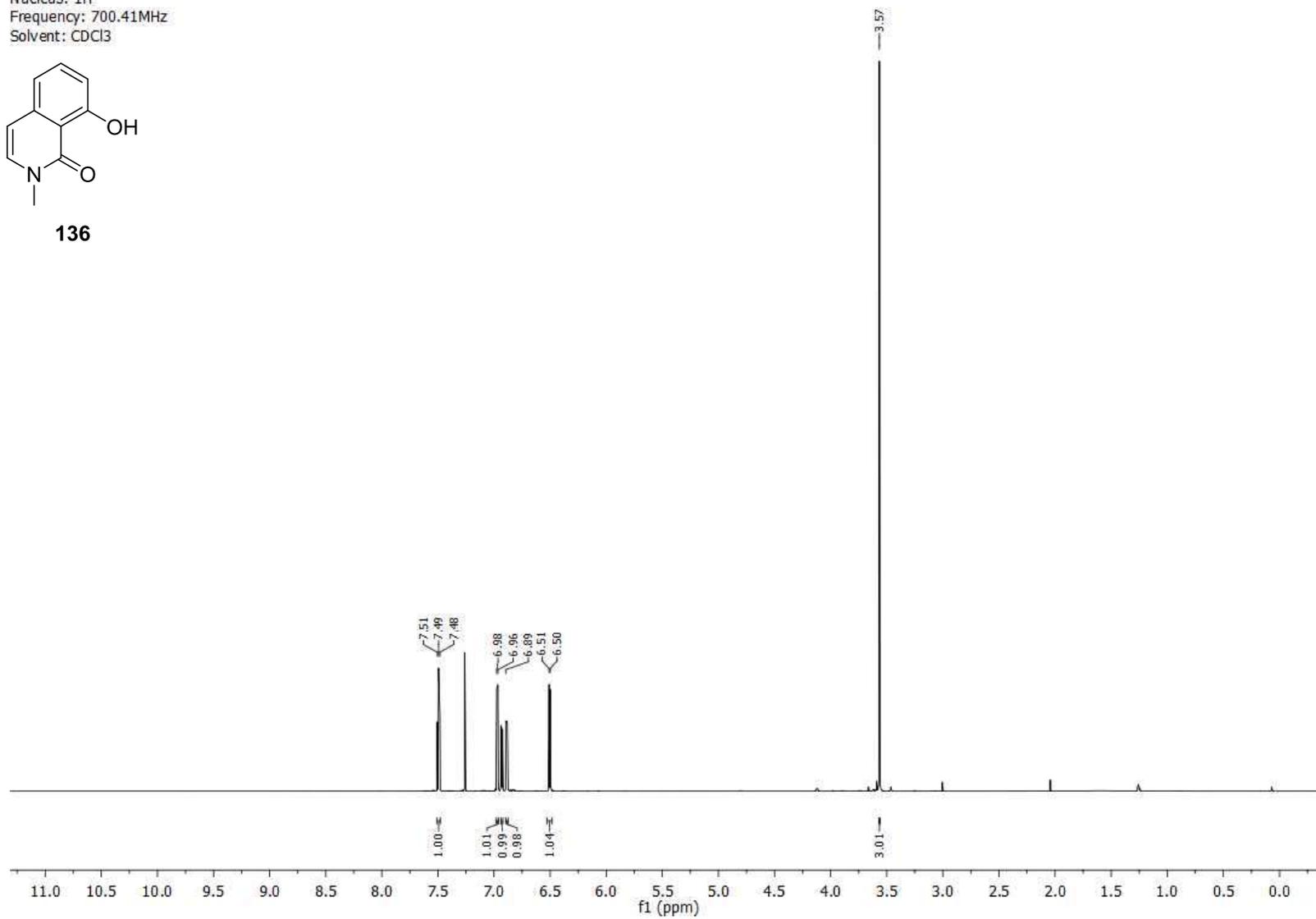
134



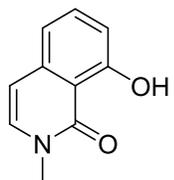
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: CDCl3



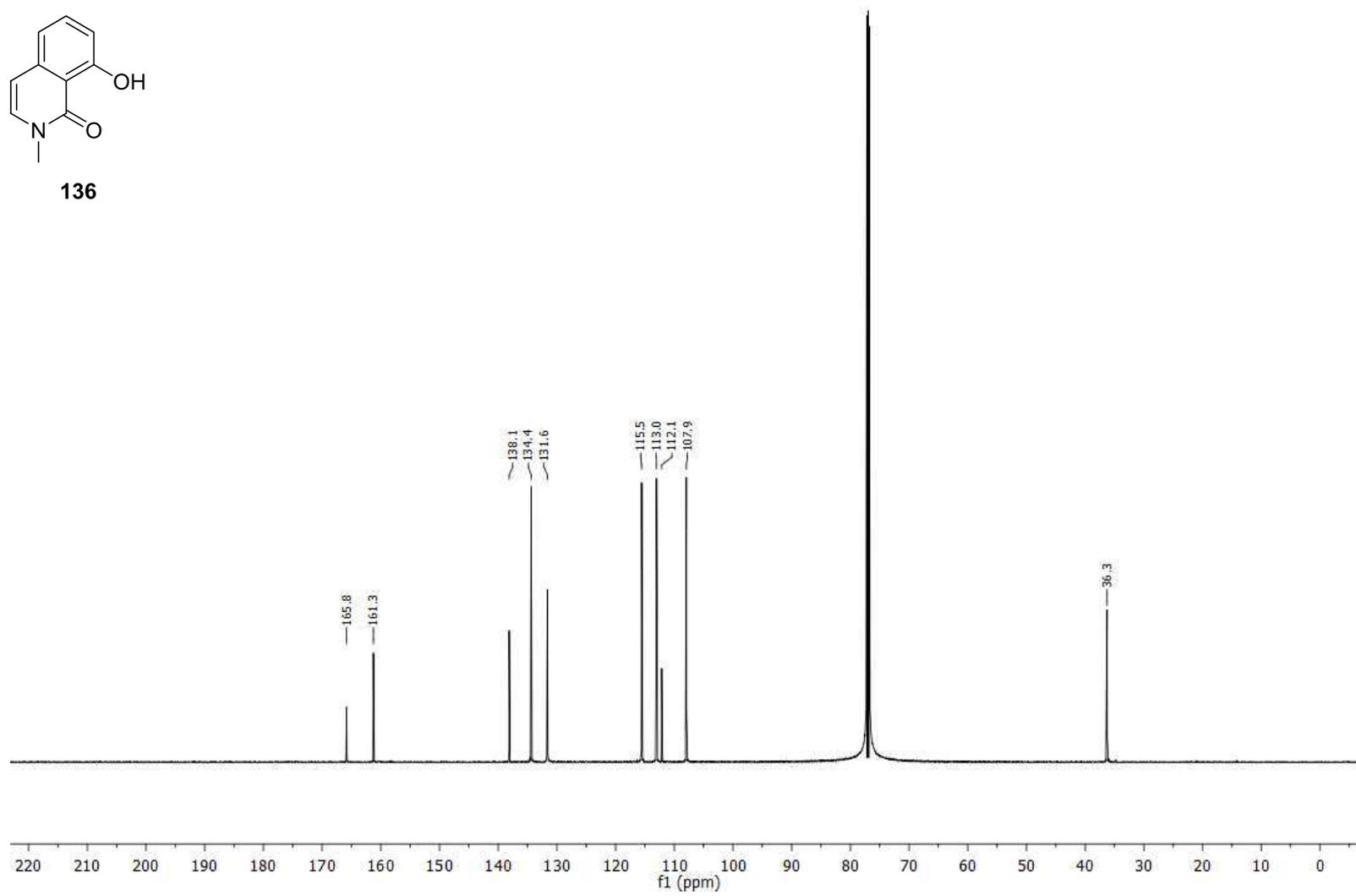
136



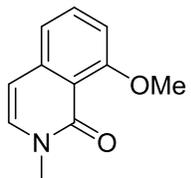
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.14MHz
Solvent: CDCl_3



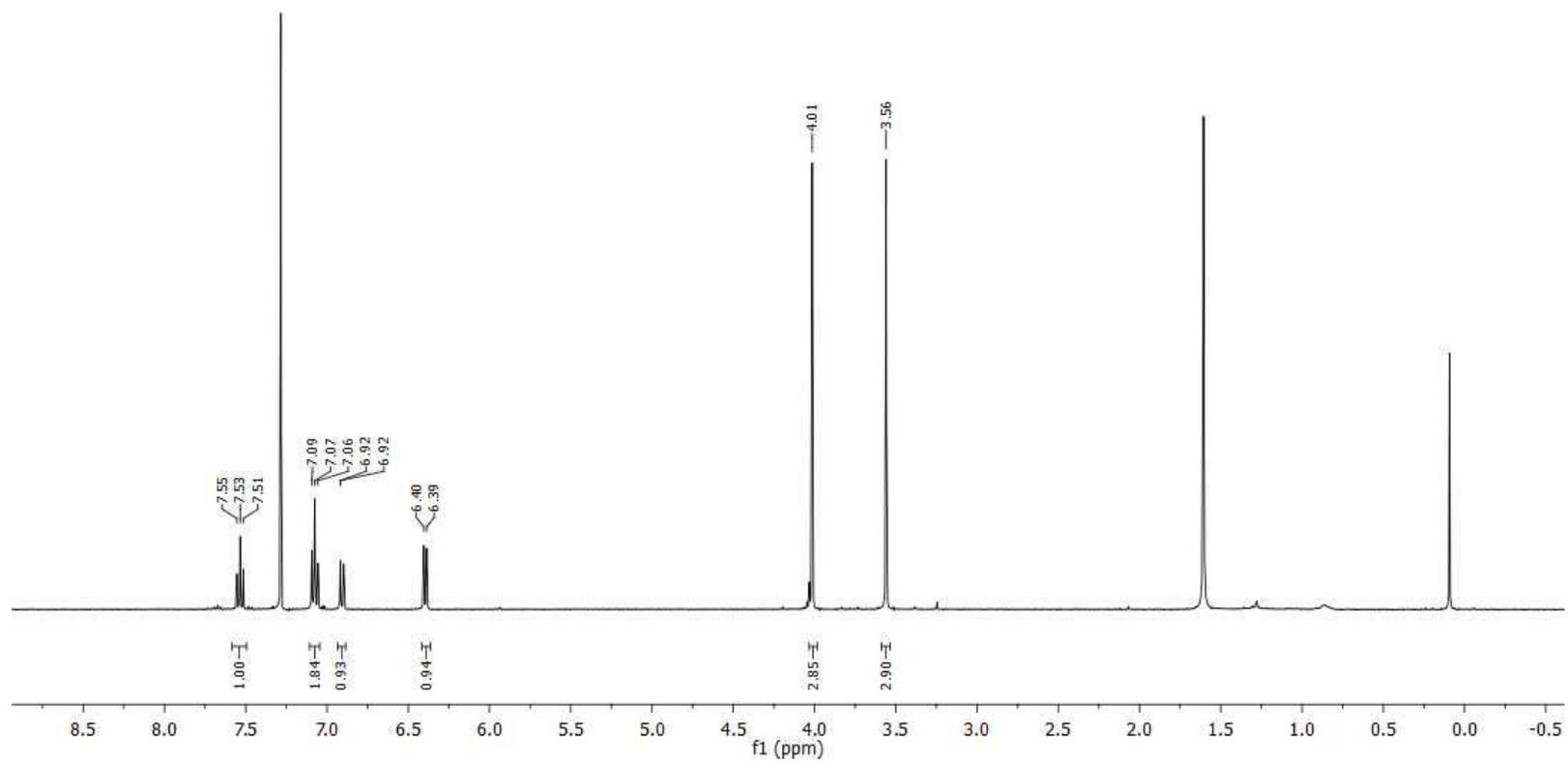
136



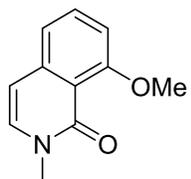
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3



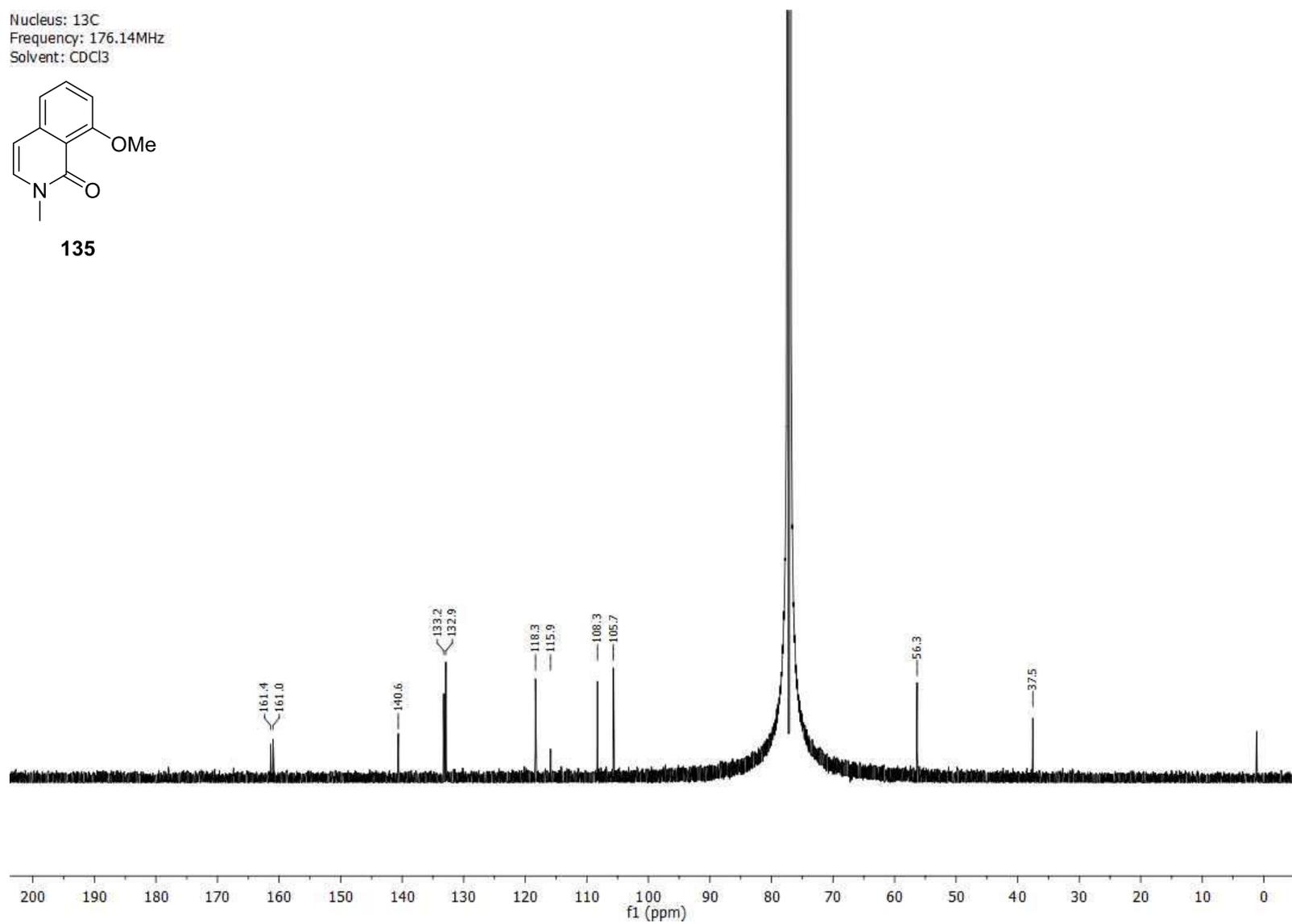
135



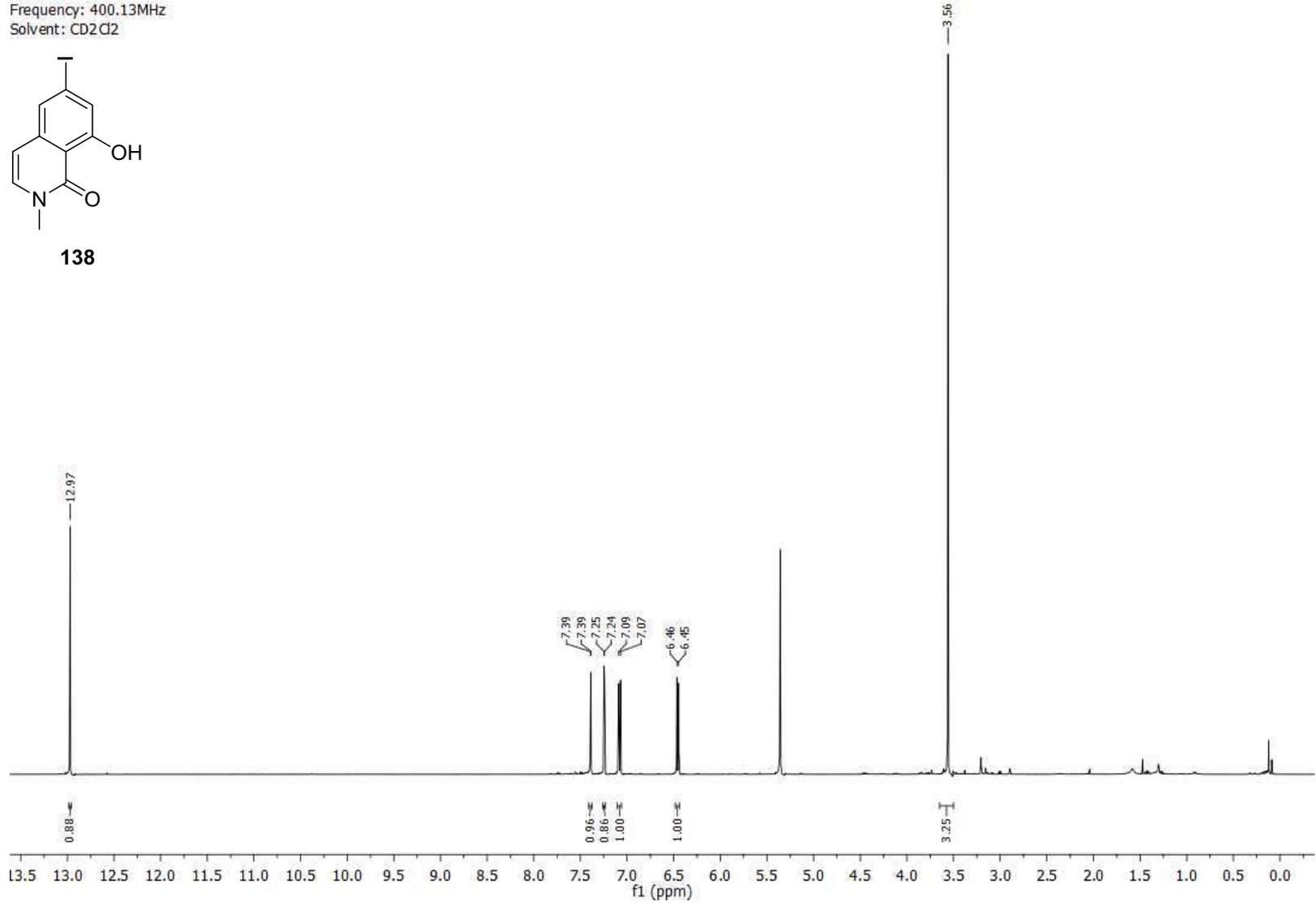
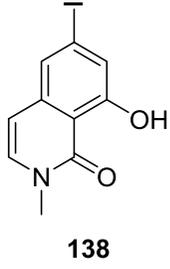
Nucleus: 13C
Frequency: 176.14MHz
Solvent: CDCl3



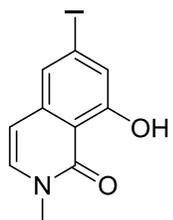
135



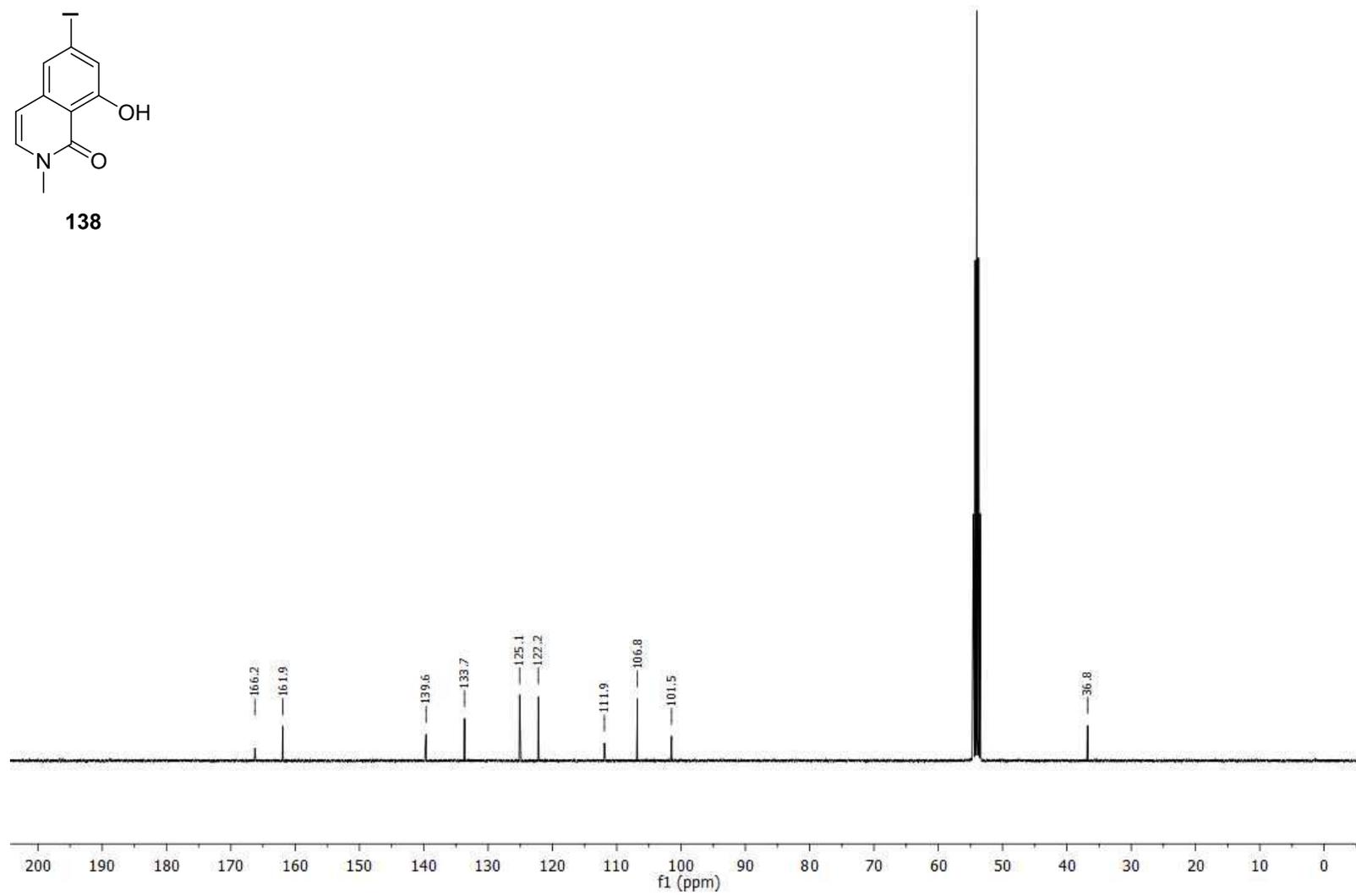
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CD2Cl2



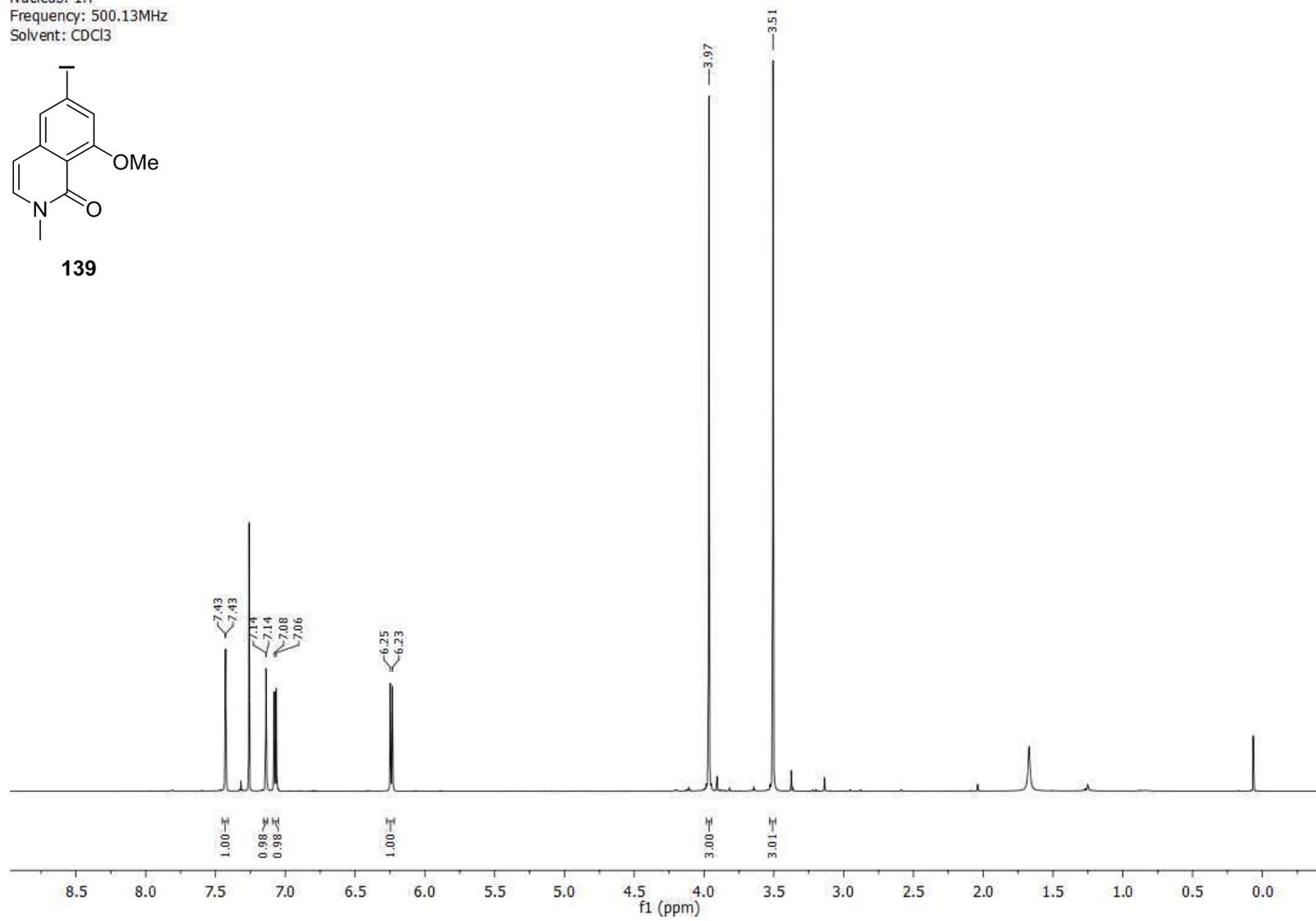
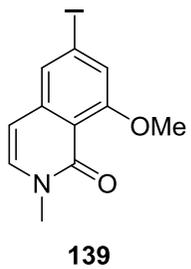
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63MHz
Solvent: CD_2Cl_2



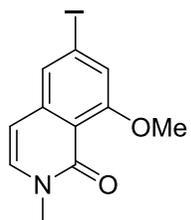
138



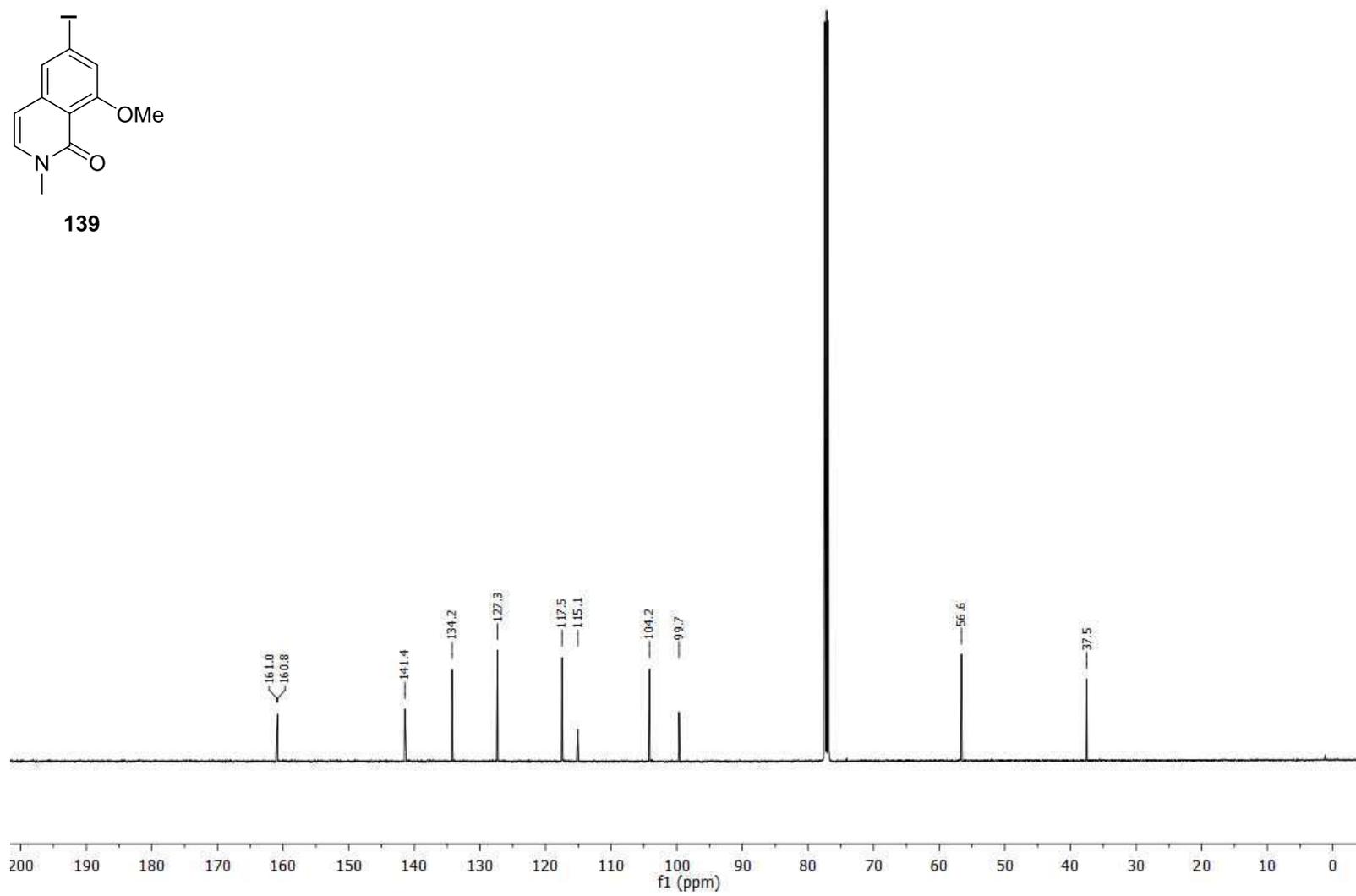
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.13MHz
Solvent: CDCl_3



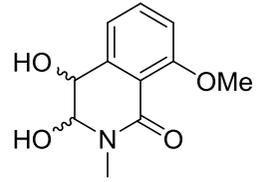
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77MHz
Solvent: CDCl_3



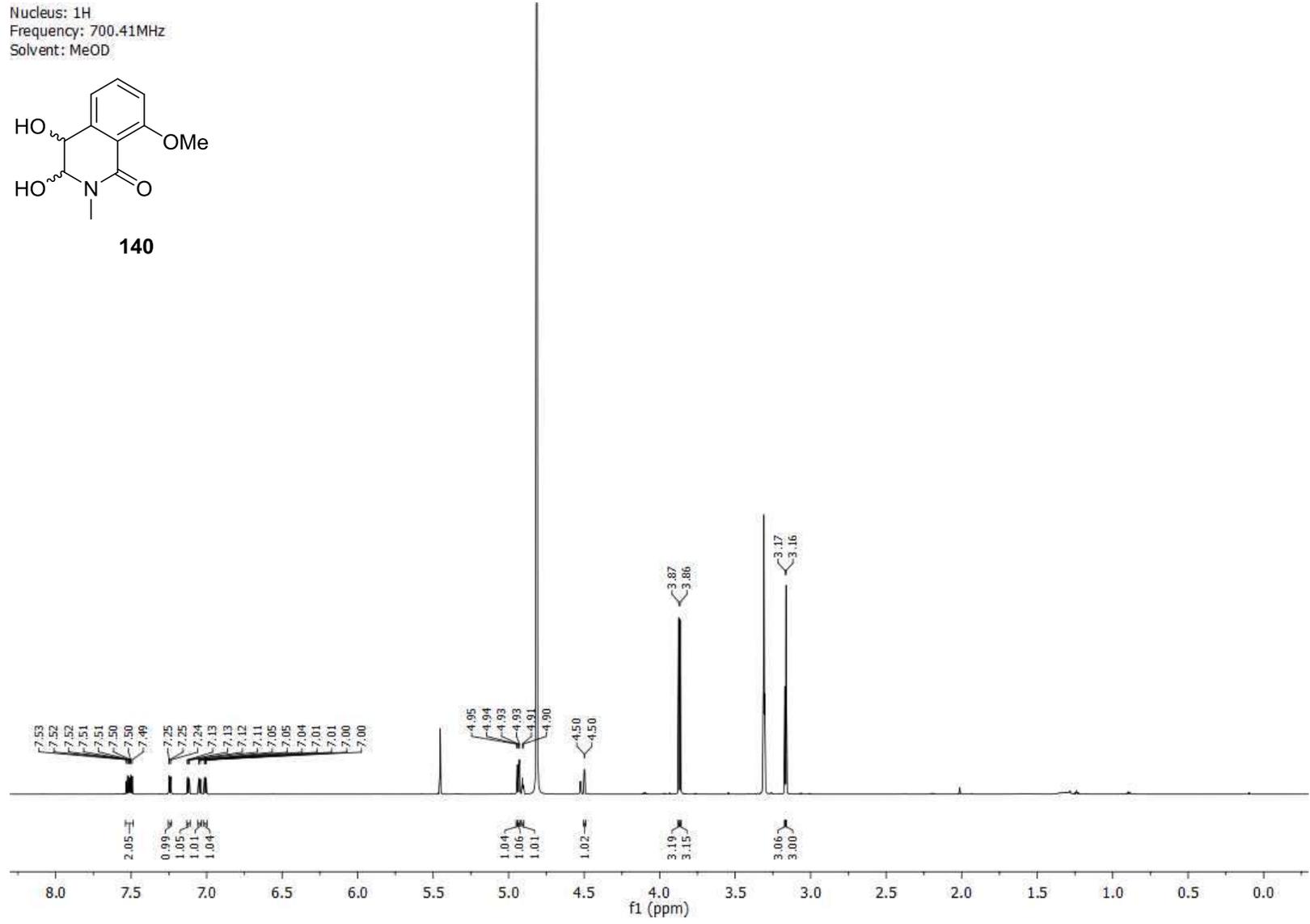
139



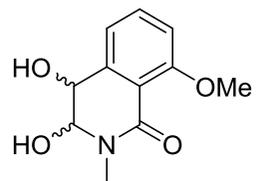
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: MeOD



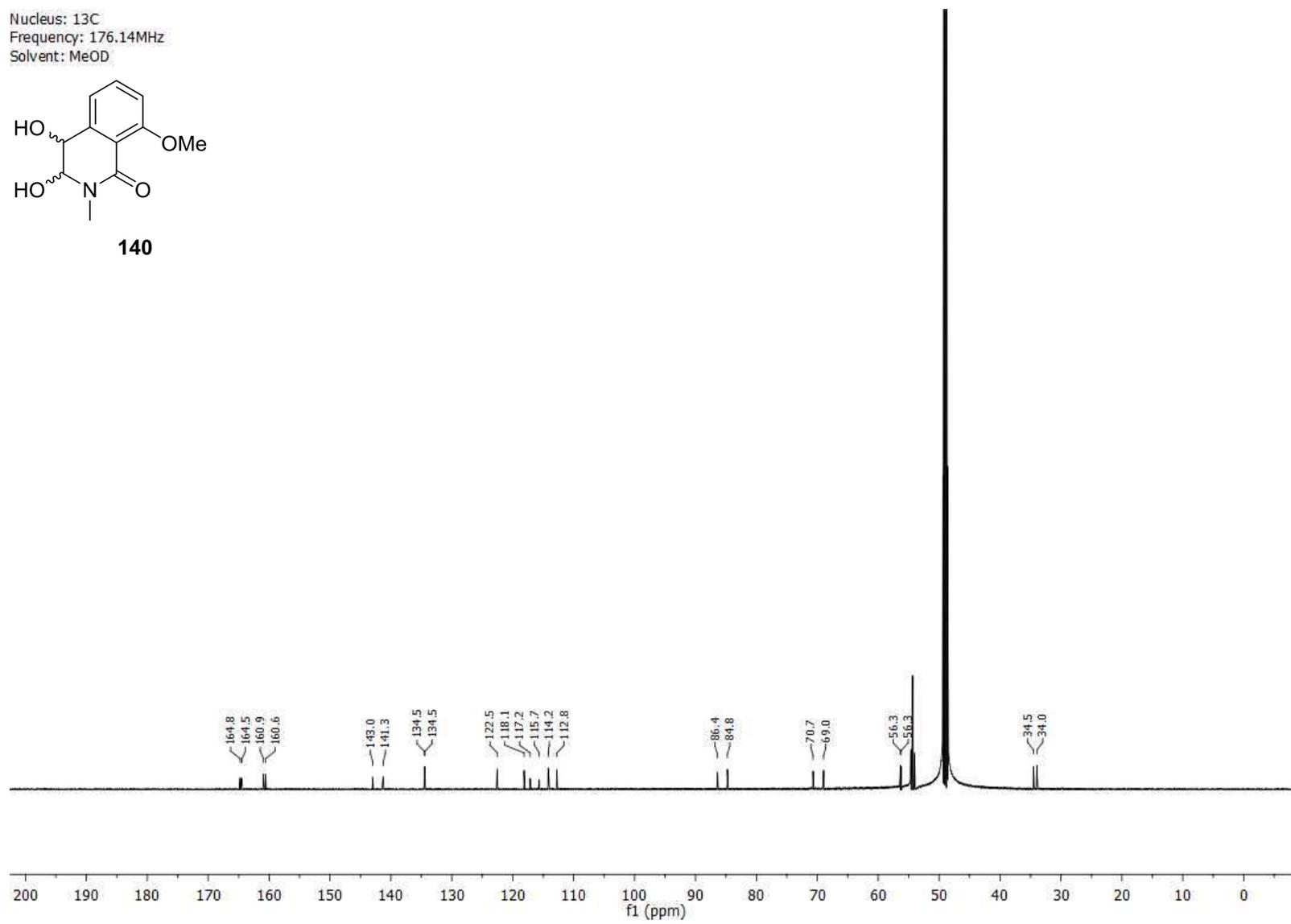
140

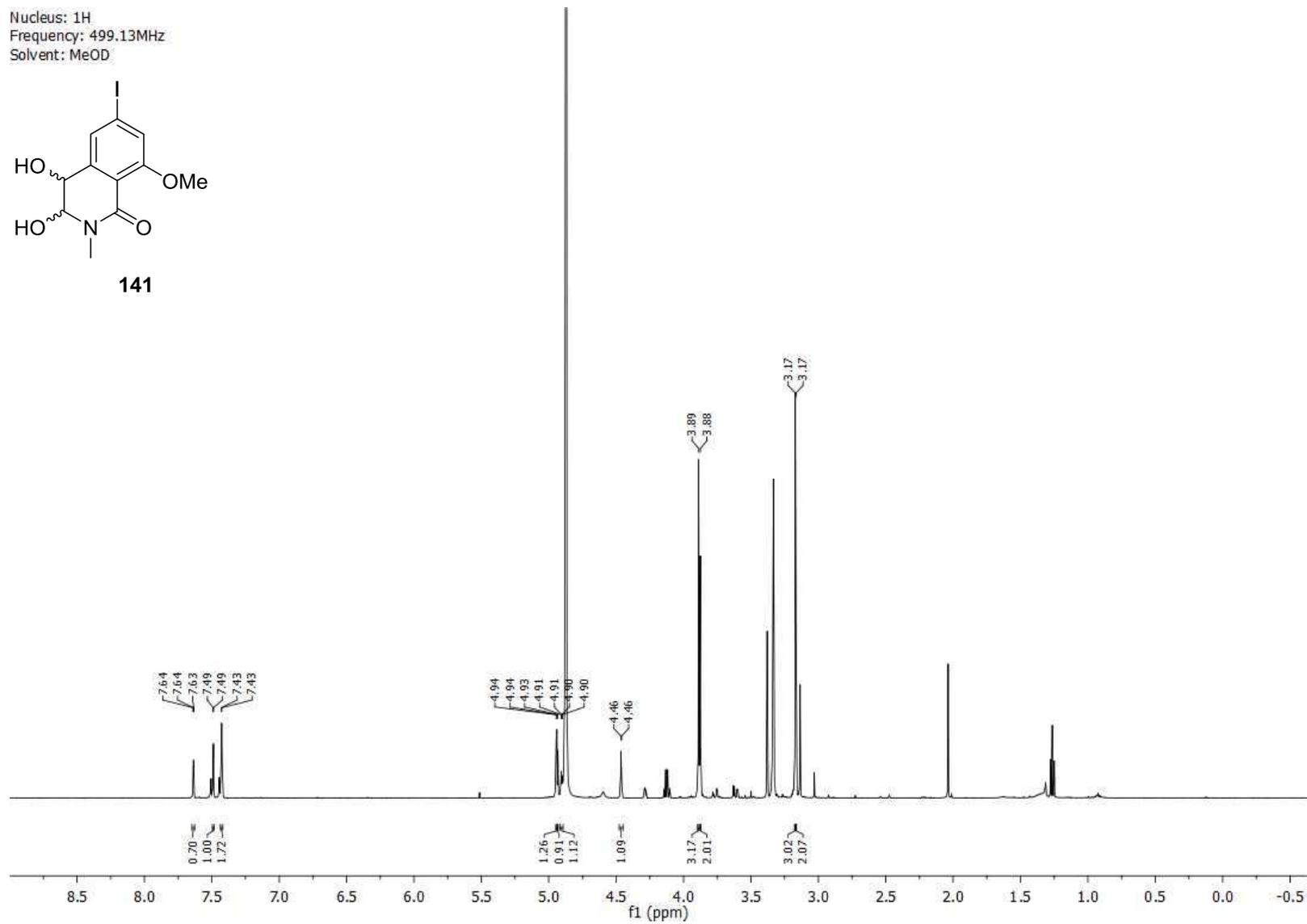


Nucleus: 13C
Frequency: 176.14MHz
Solvent: MeOD

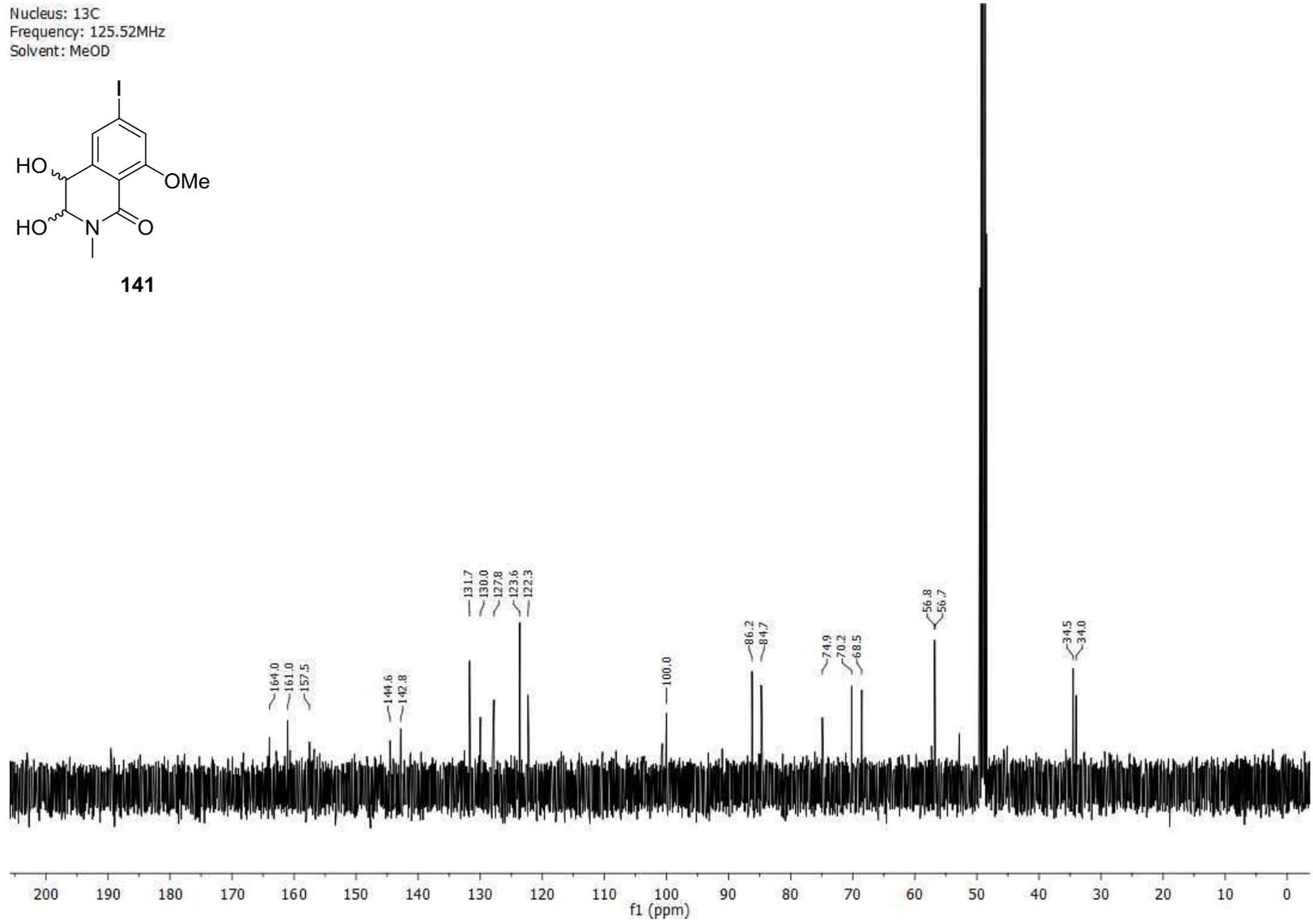
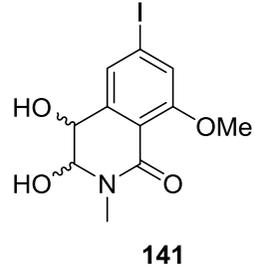


140

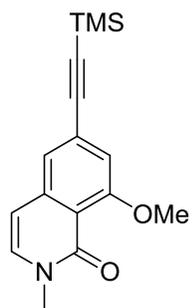
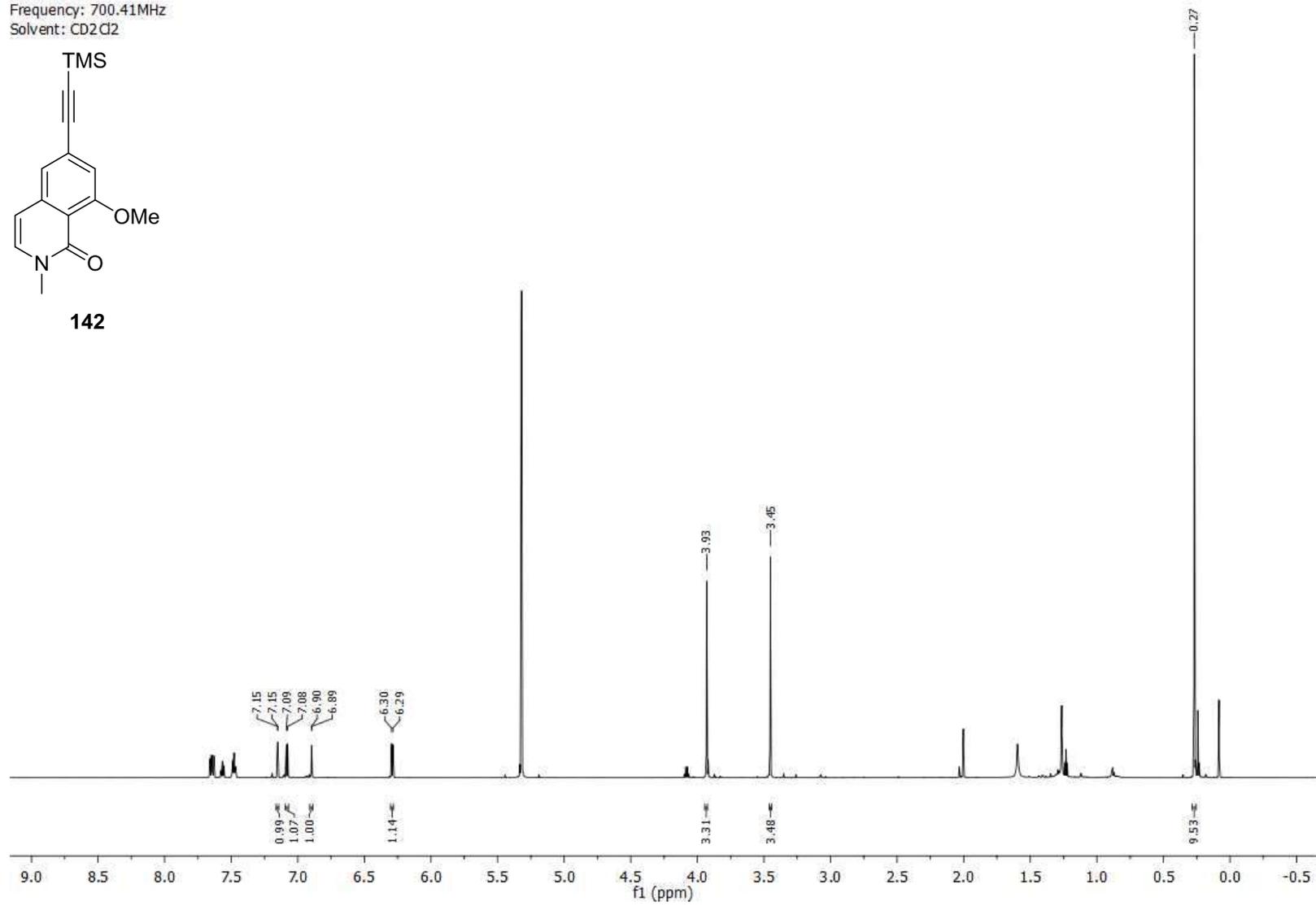




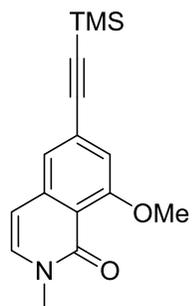
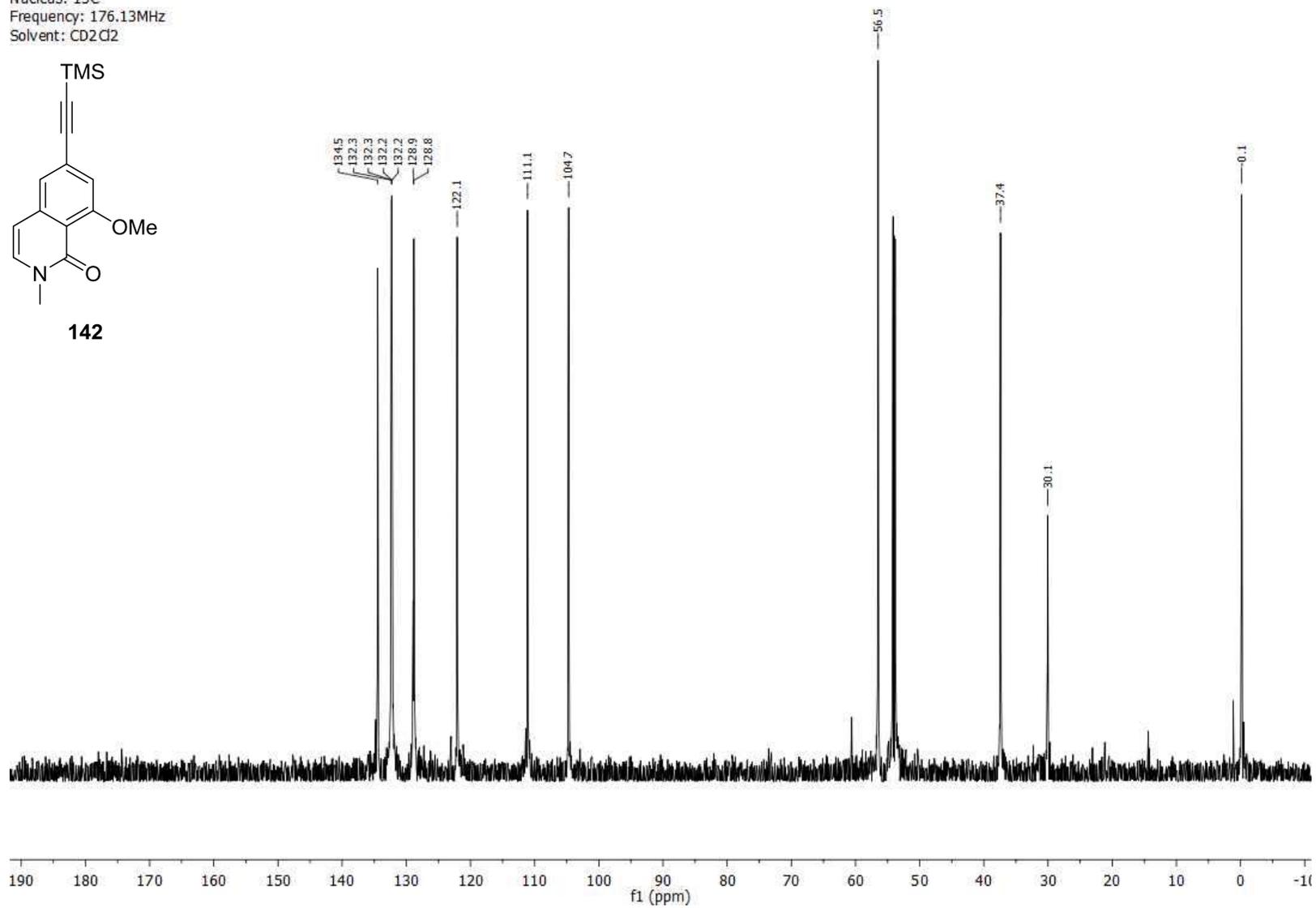
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: MeOD



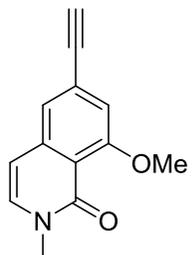
Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: CD_2Cl_2

**142**

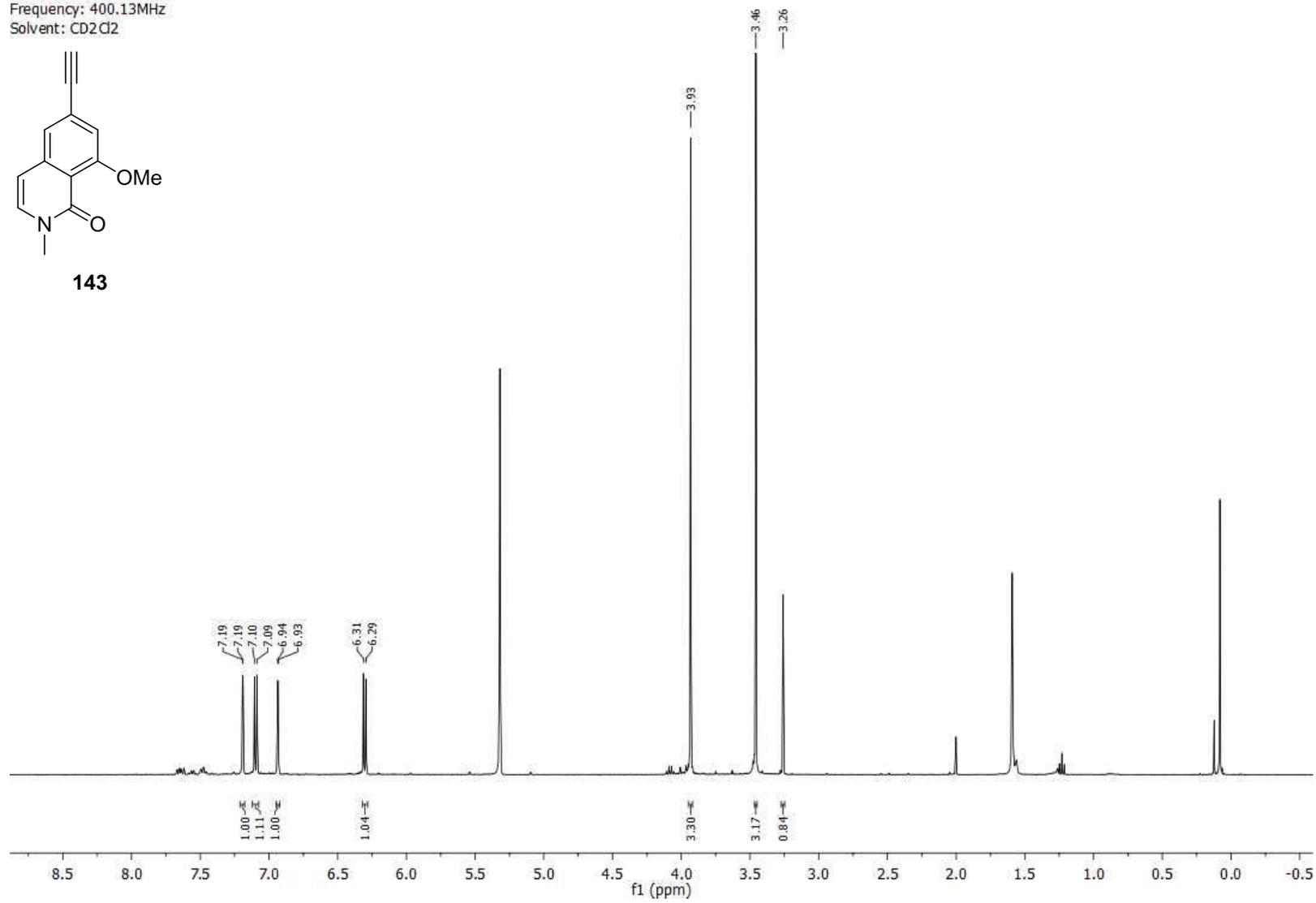
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.13MHz
Solvent: CD_2Cl_2

**142**

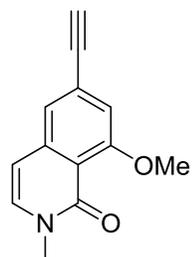
Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CD_2Cl_2



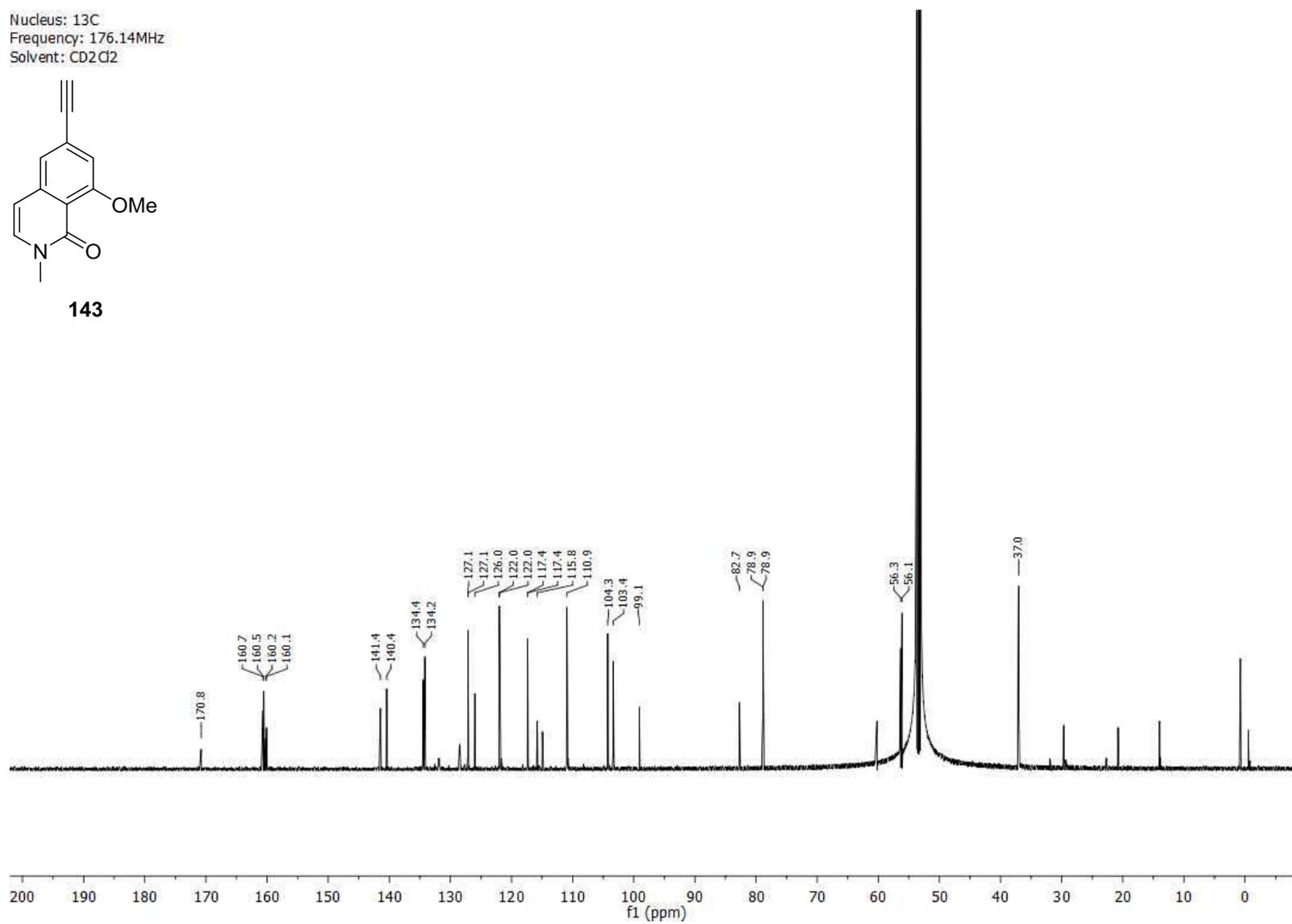
143



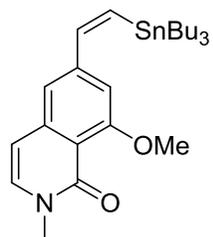
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.14MHz
Solvent: CD_2Cl_2



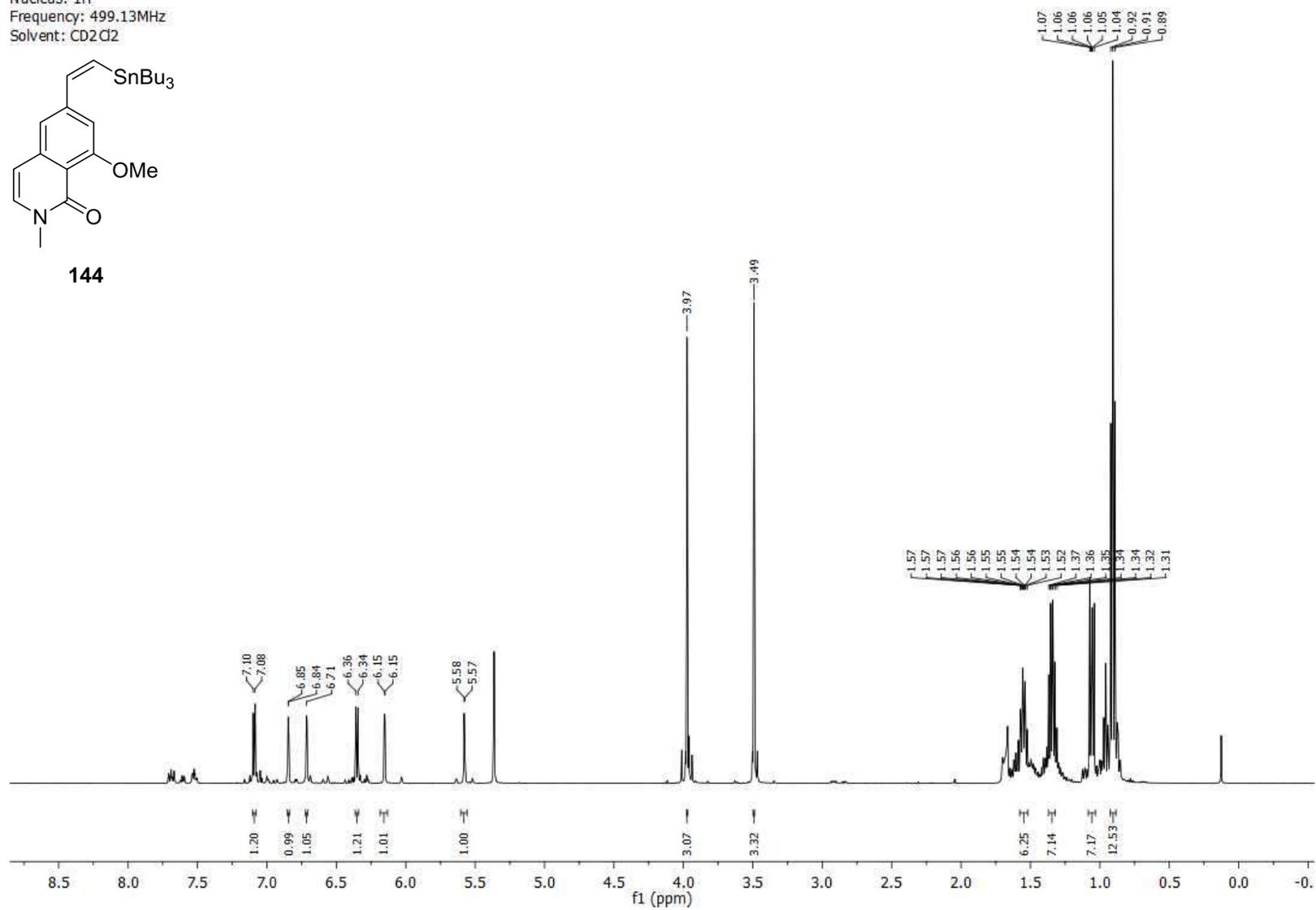
143



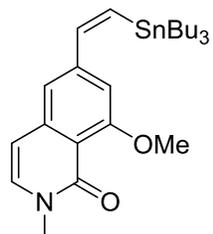
Nucleus: ^1H
Frequency: 499.13MHz
Solvent: CD_2Cl_2



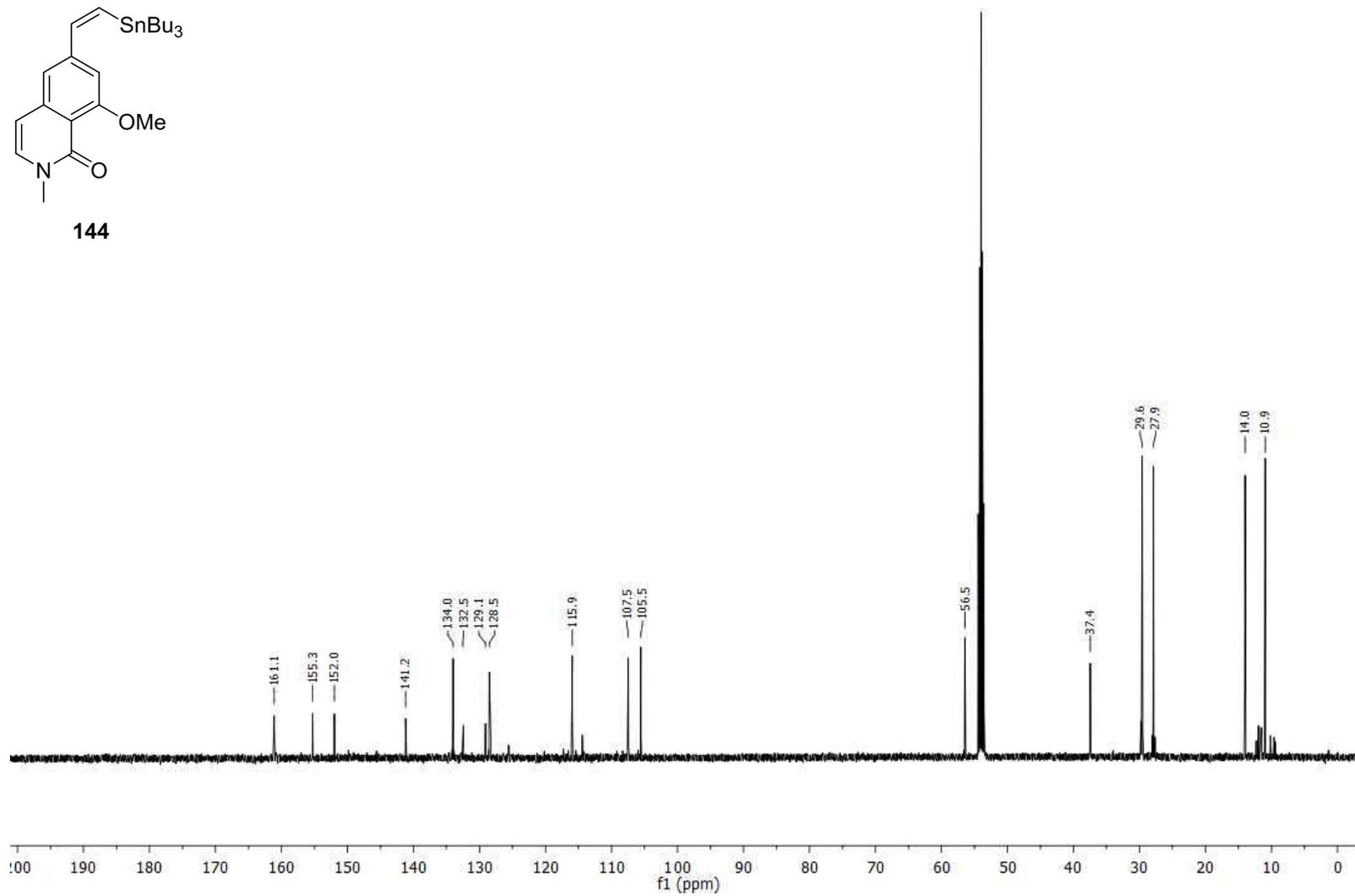
144



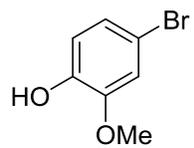
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: CD_2Cl_2



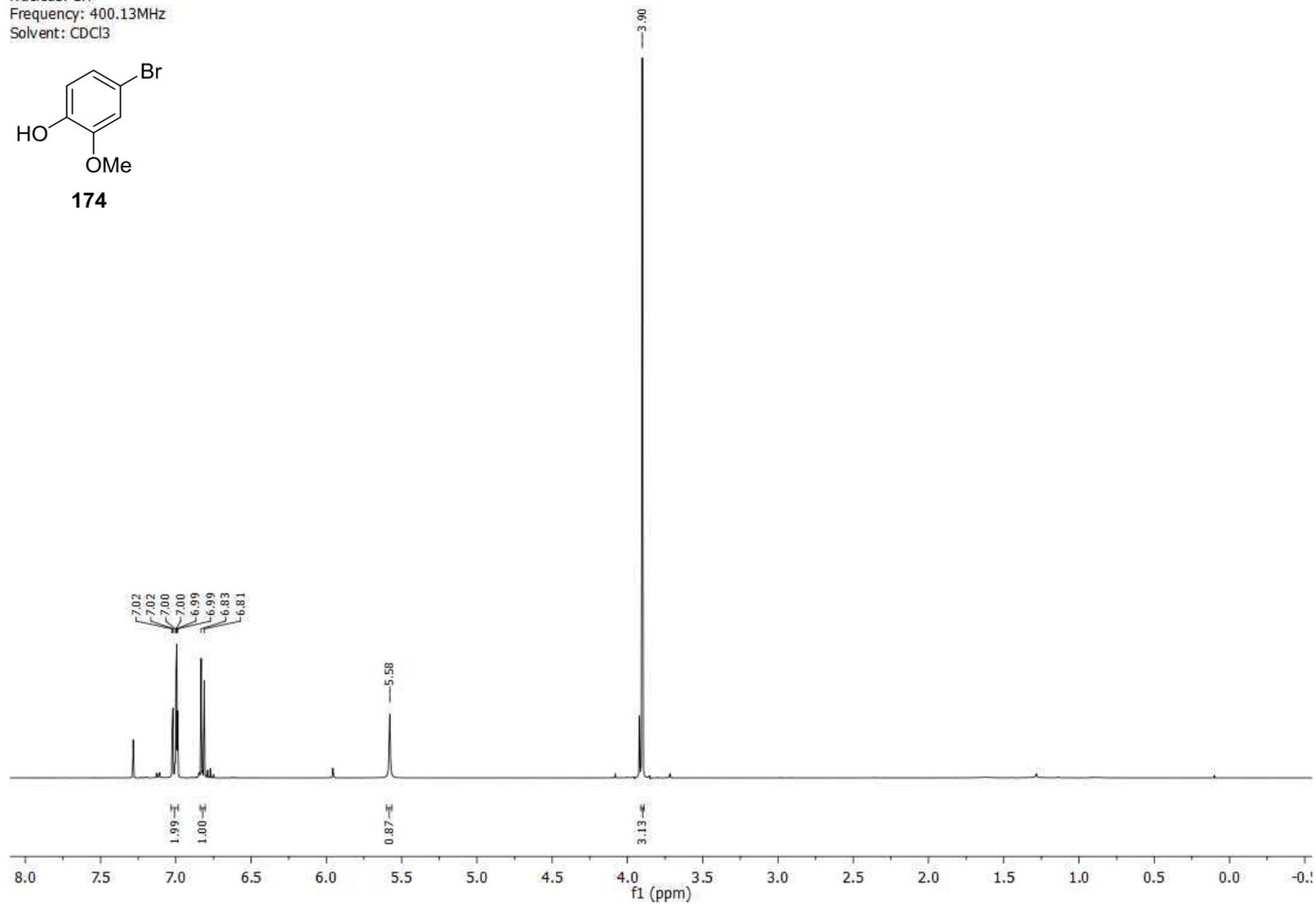
144



Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl3

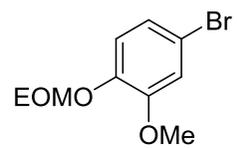
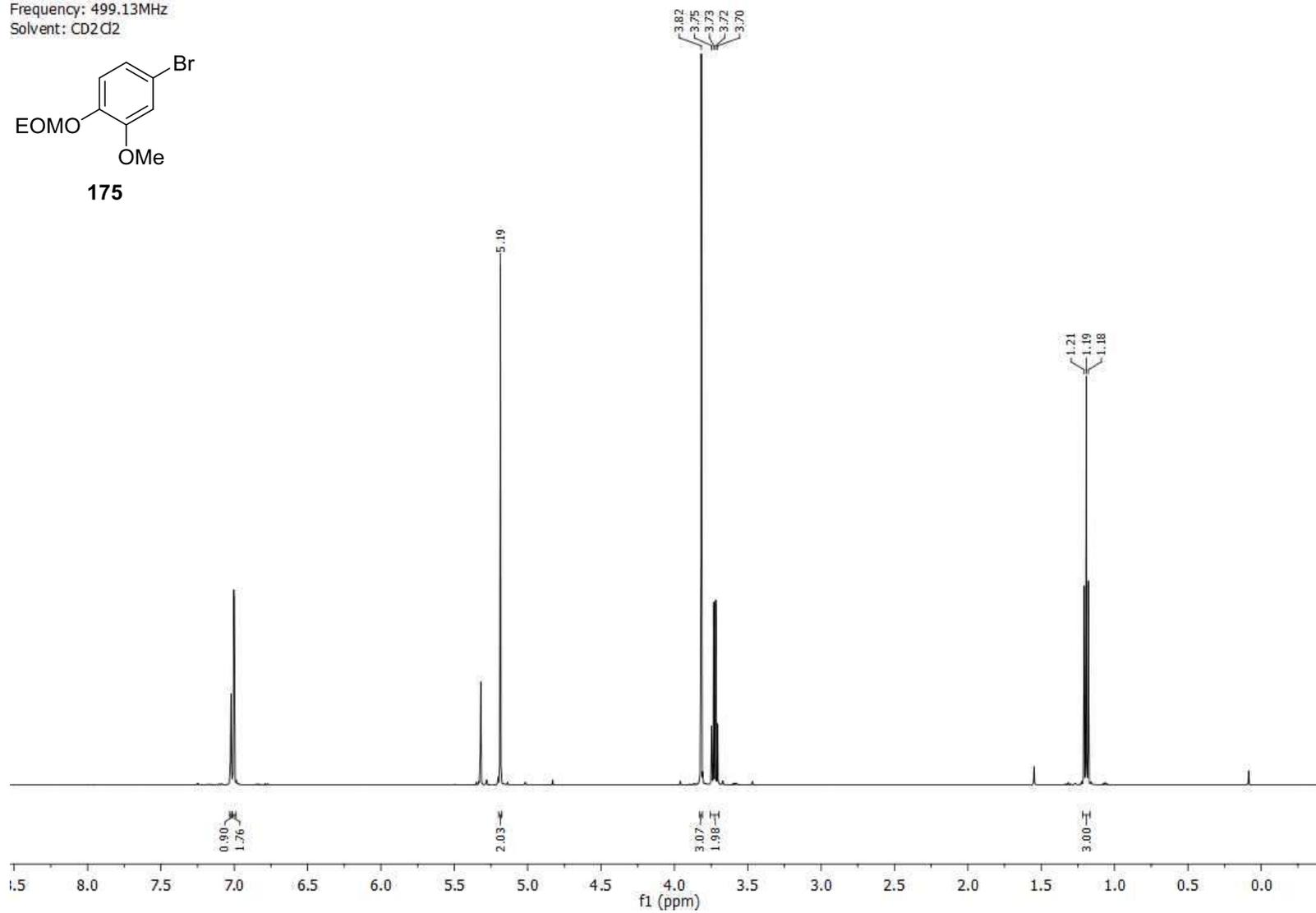


174

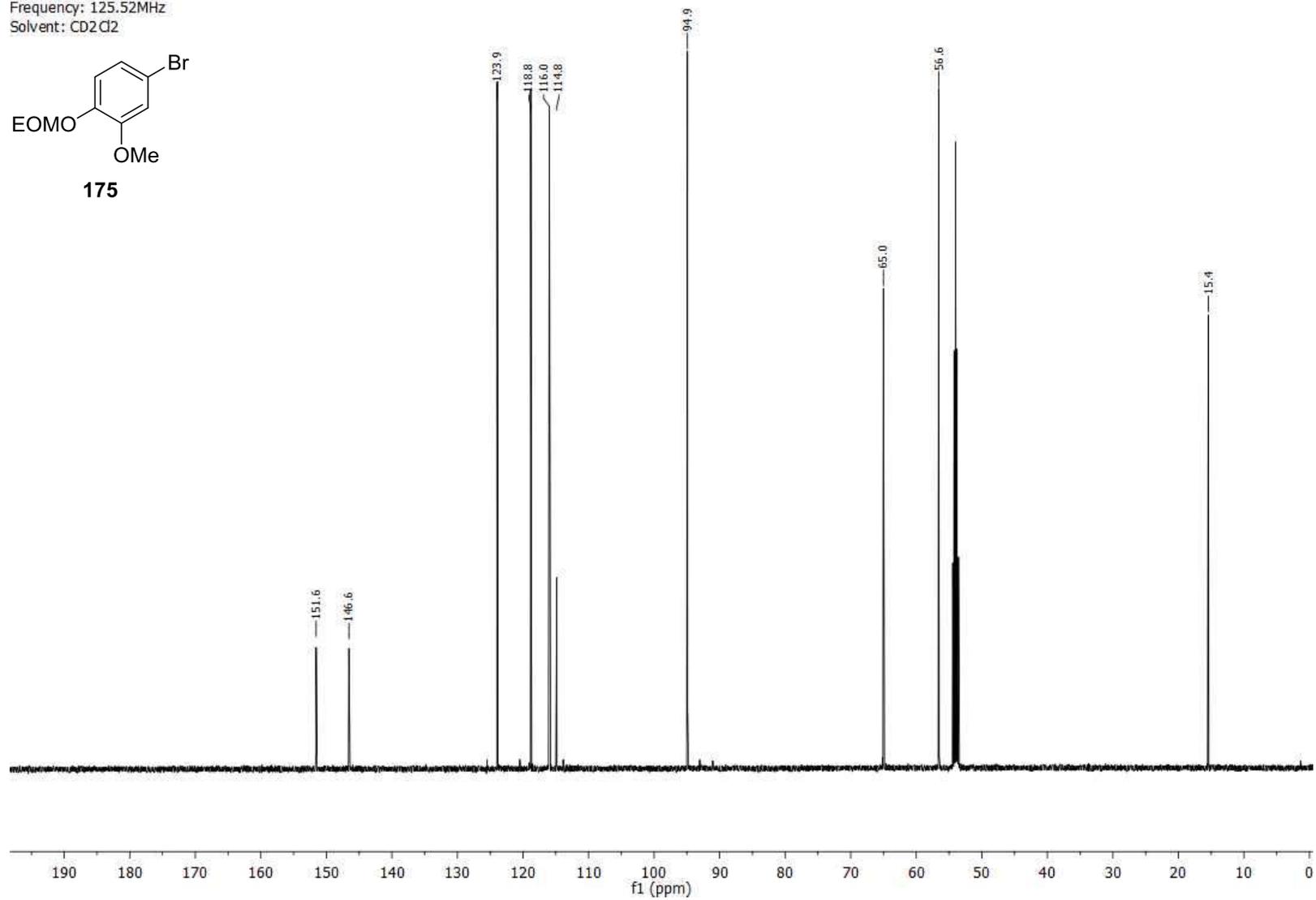
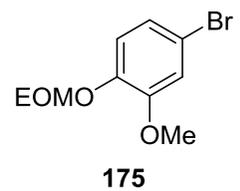


Kap. 8 Spektrenanhang

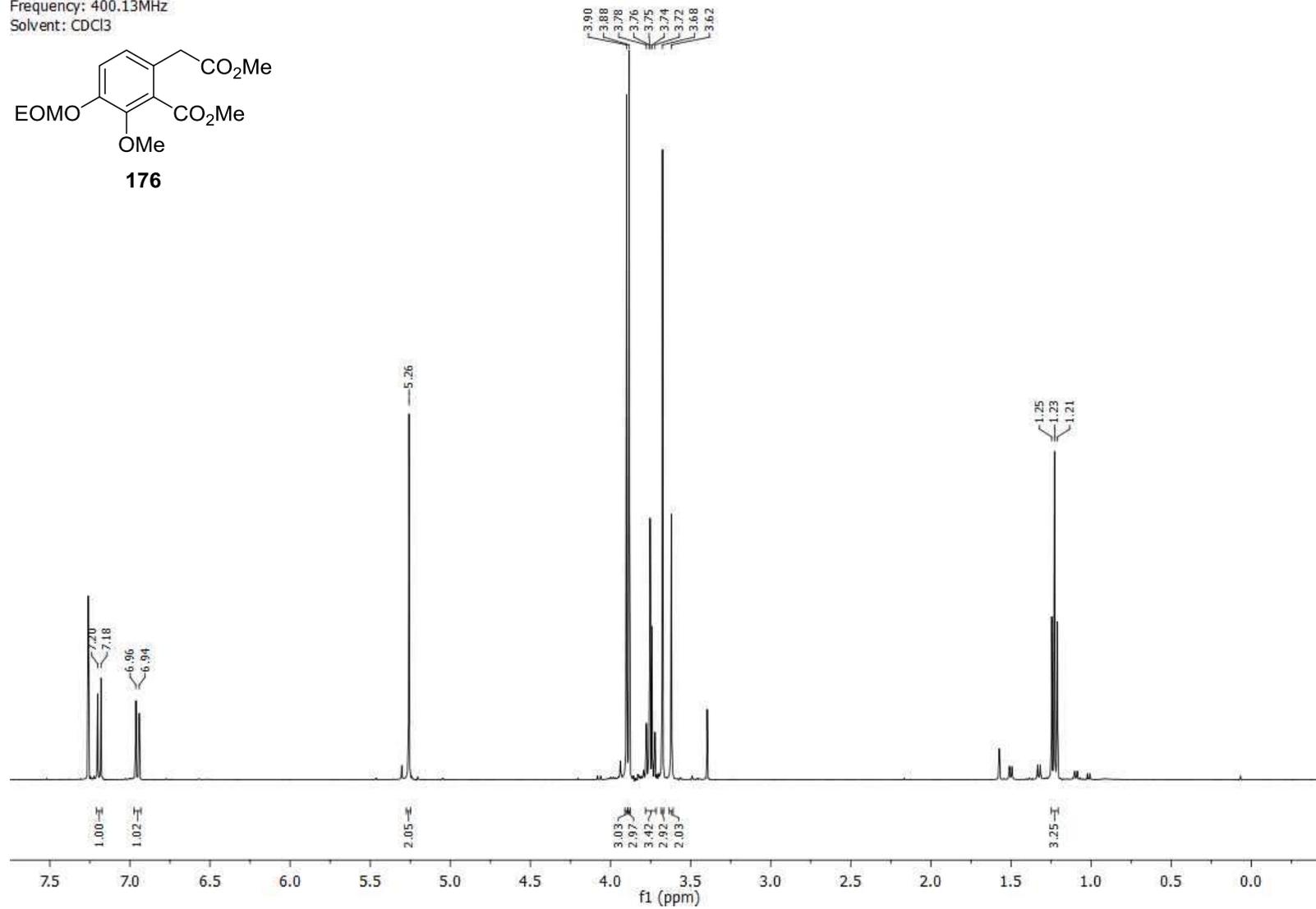
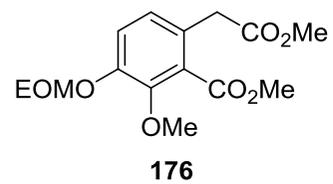
Nucleus: 1H
Frequency: 499.13MHz
Solvent: CD2Cl2

**175**

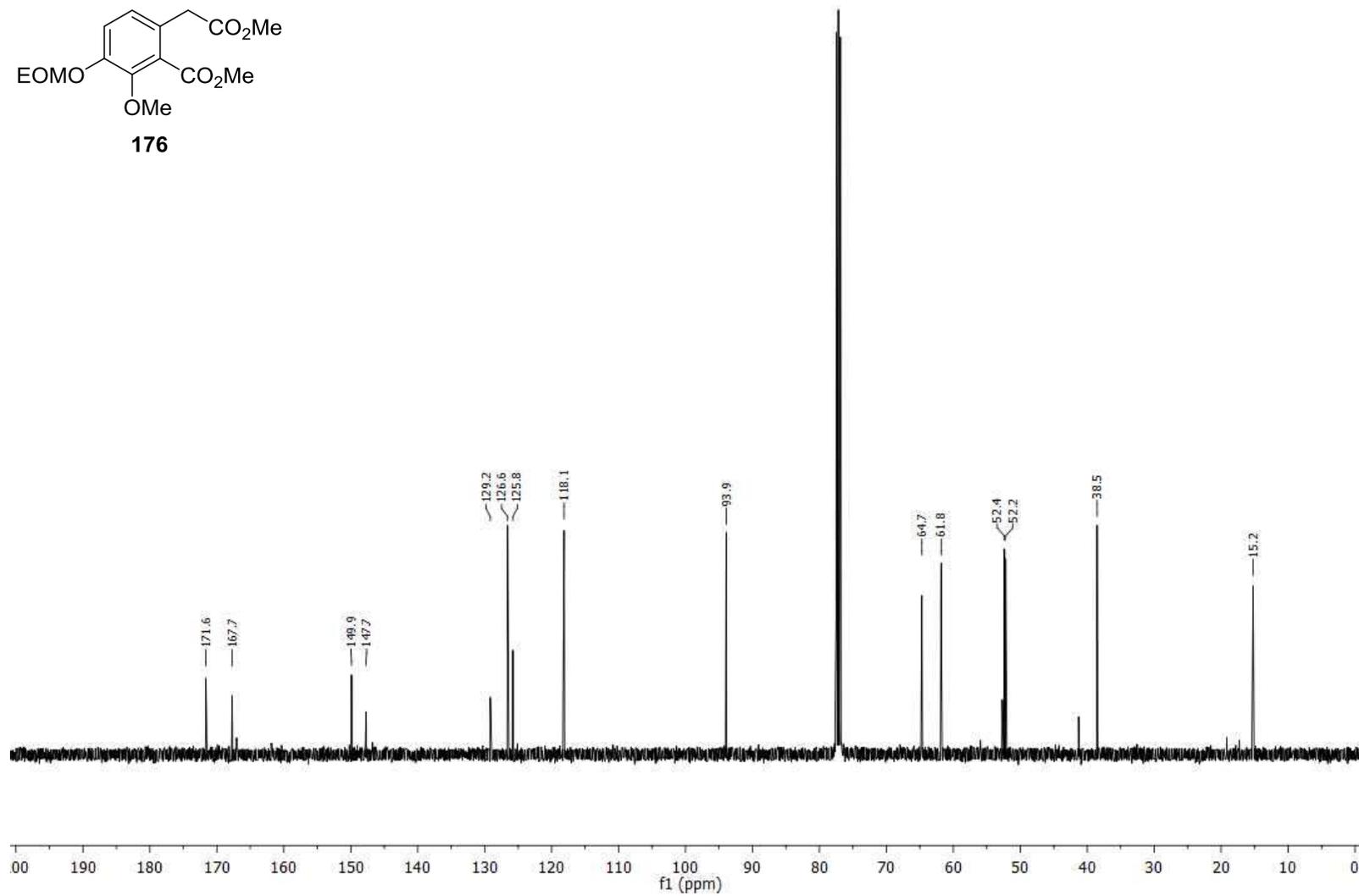
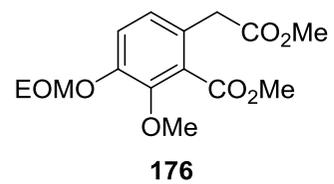
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: CD_2Cl_2

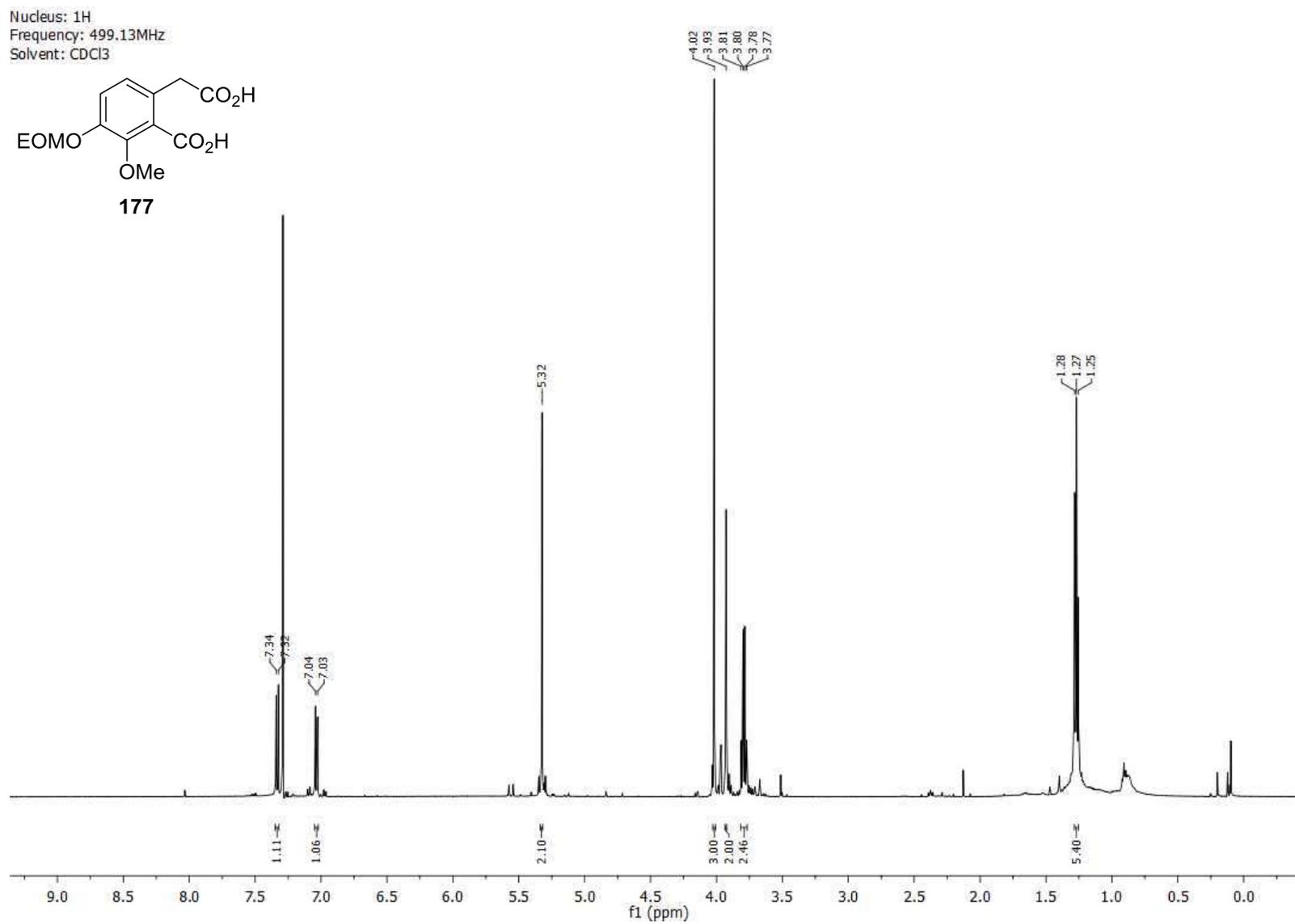


Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CDCl_3

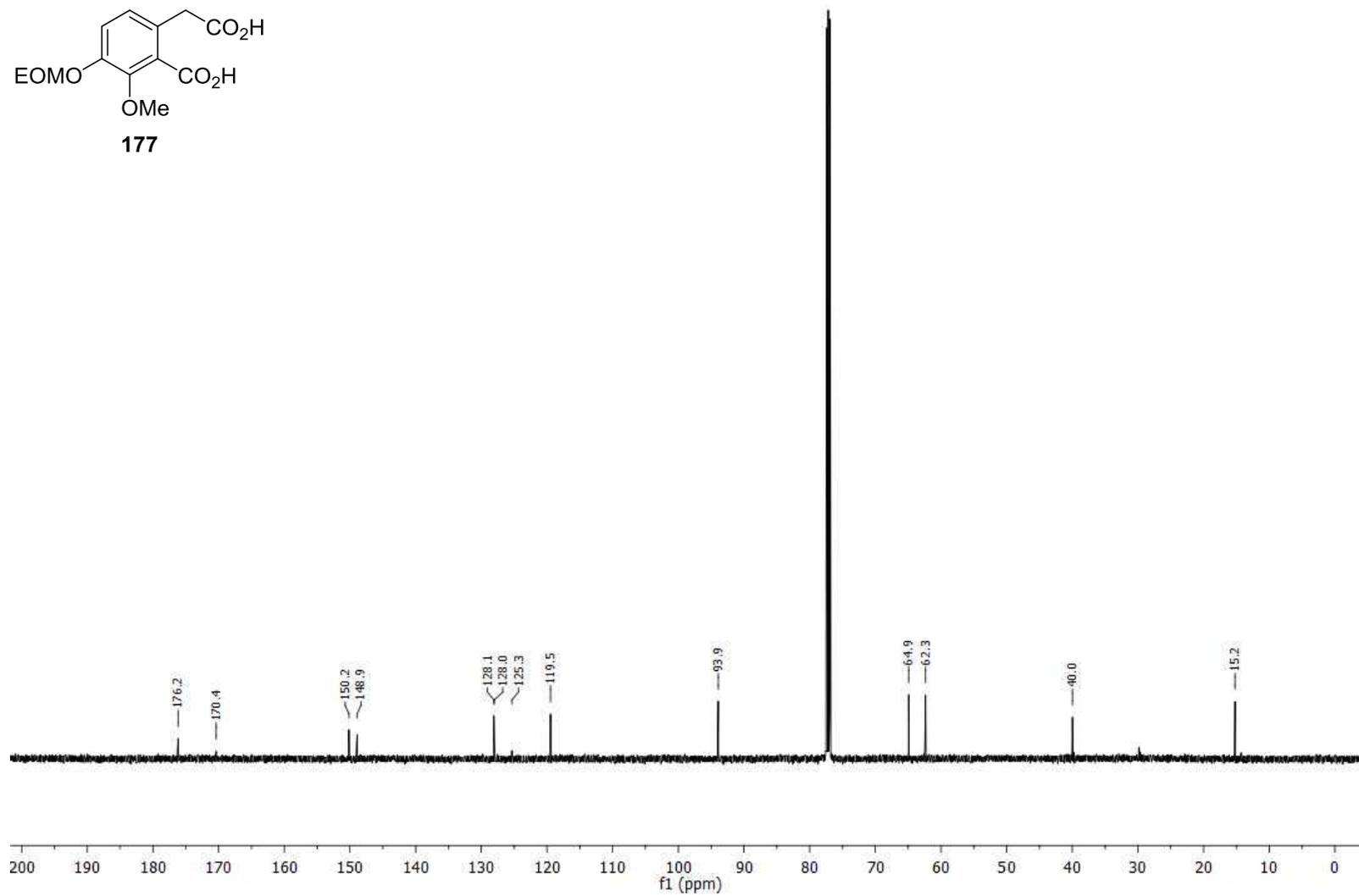
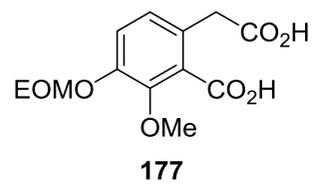


Nucleus: ^{13}C
Frequency: 100.63MHz
Solvent: CDCl_3

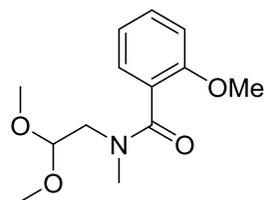




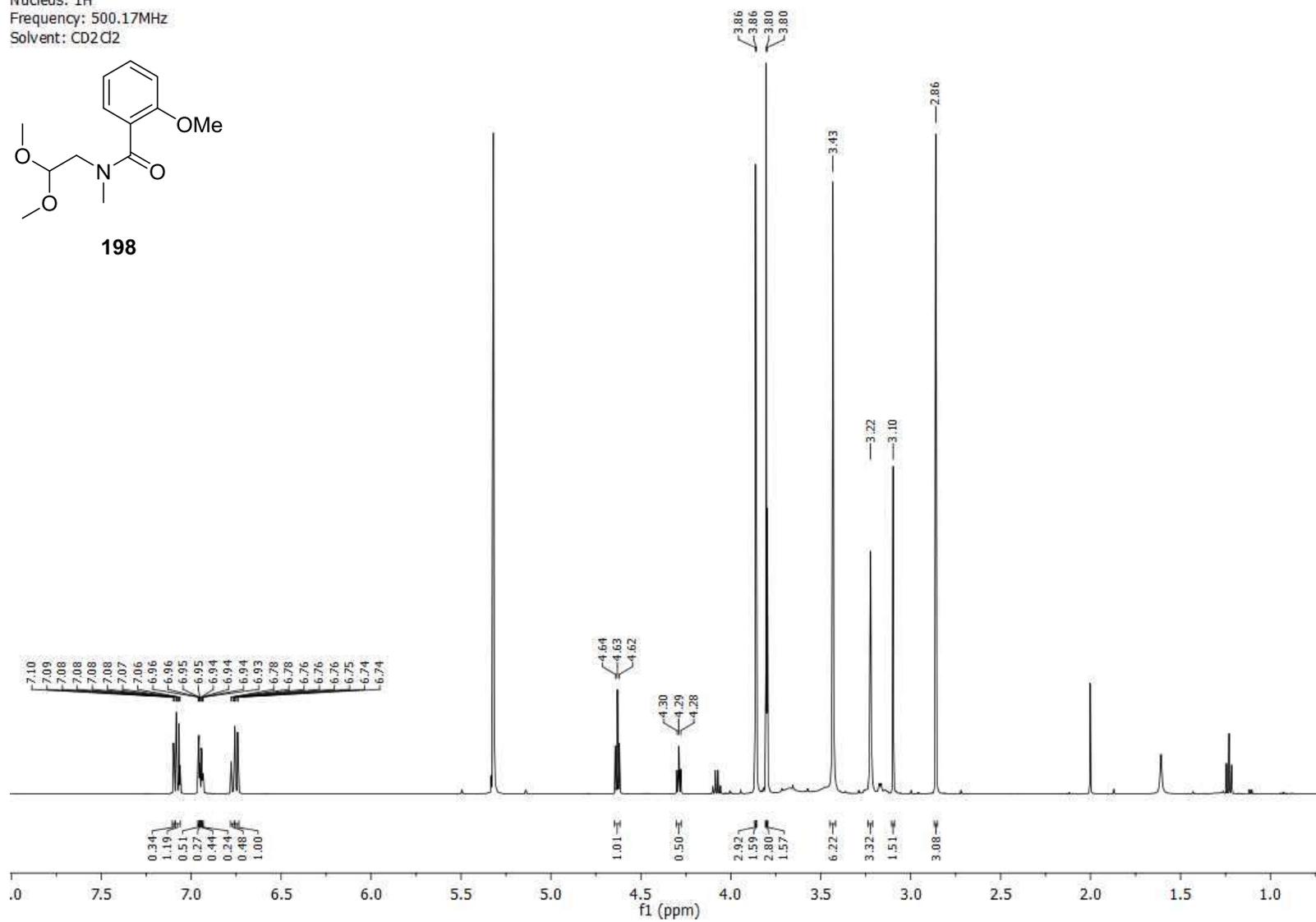
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: CDCl_3



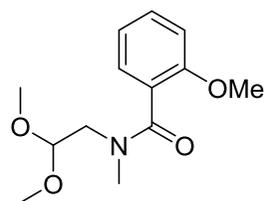
Nucleus: 1H
Frequency: 500.17MHz
Solvent: CD2Cl2



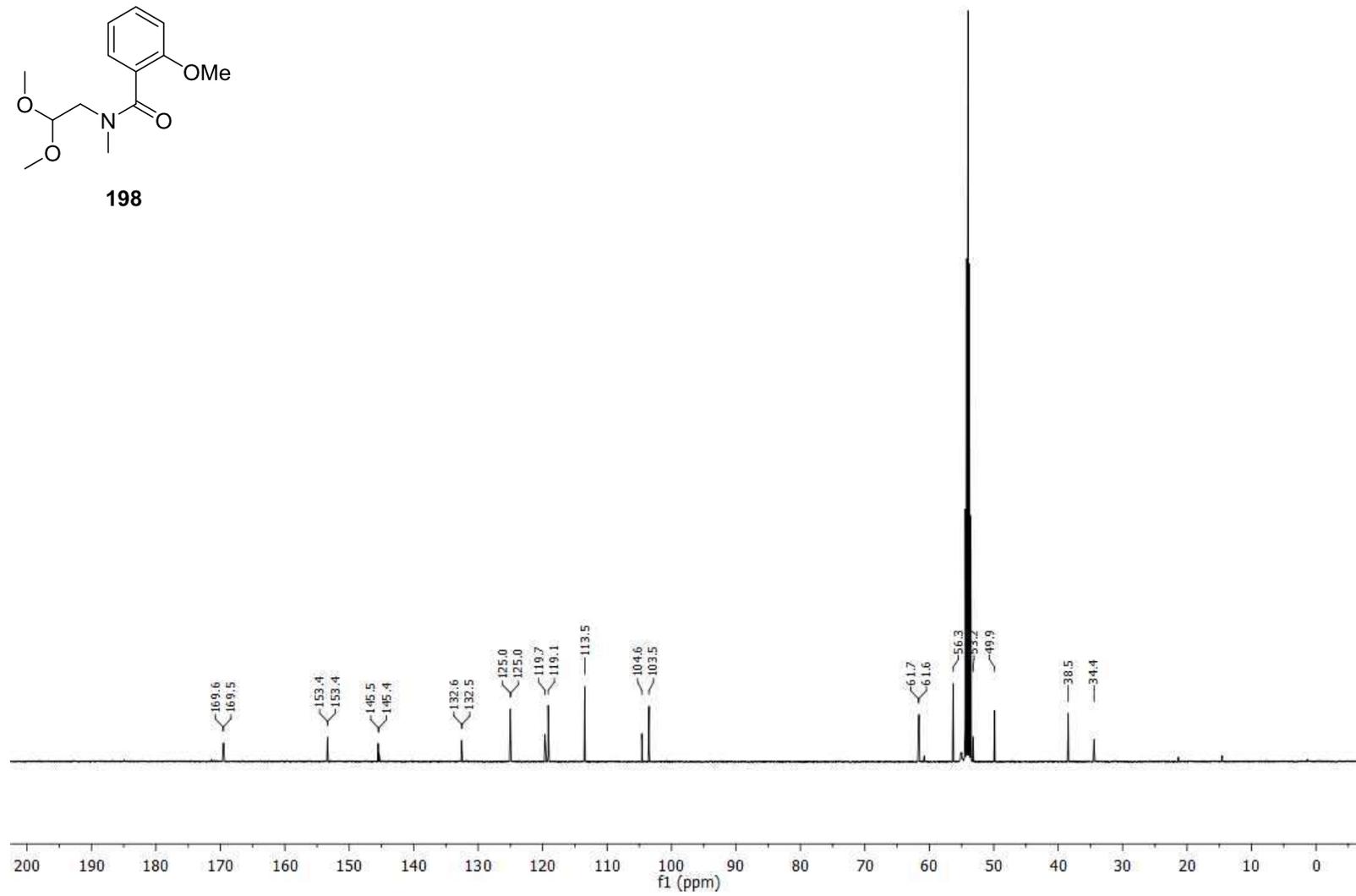
198



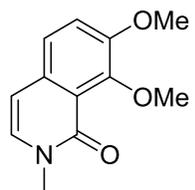
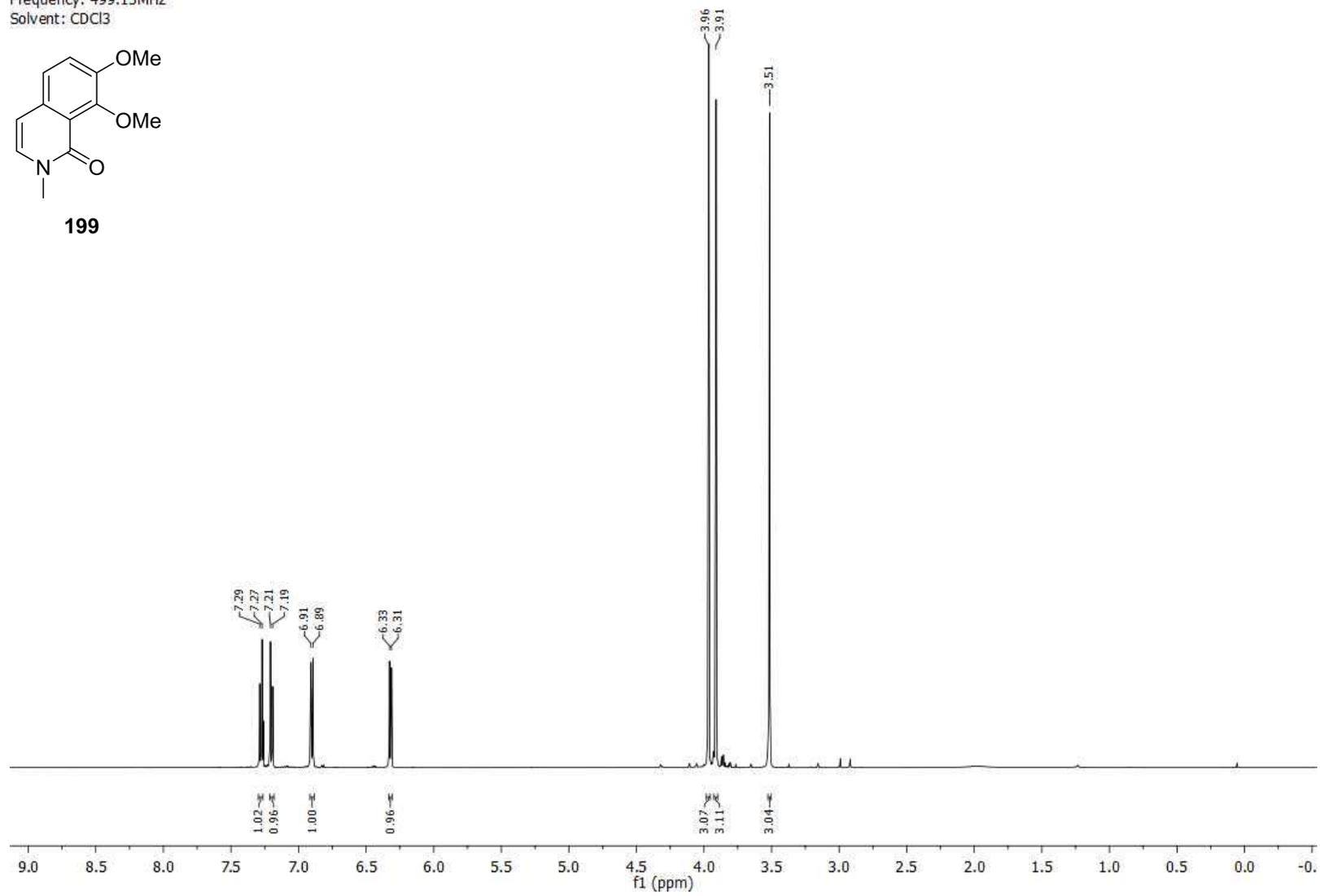
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.78MHz
Solvent: CD_2Cl_2



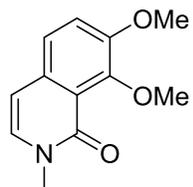
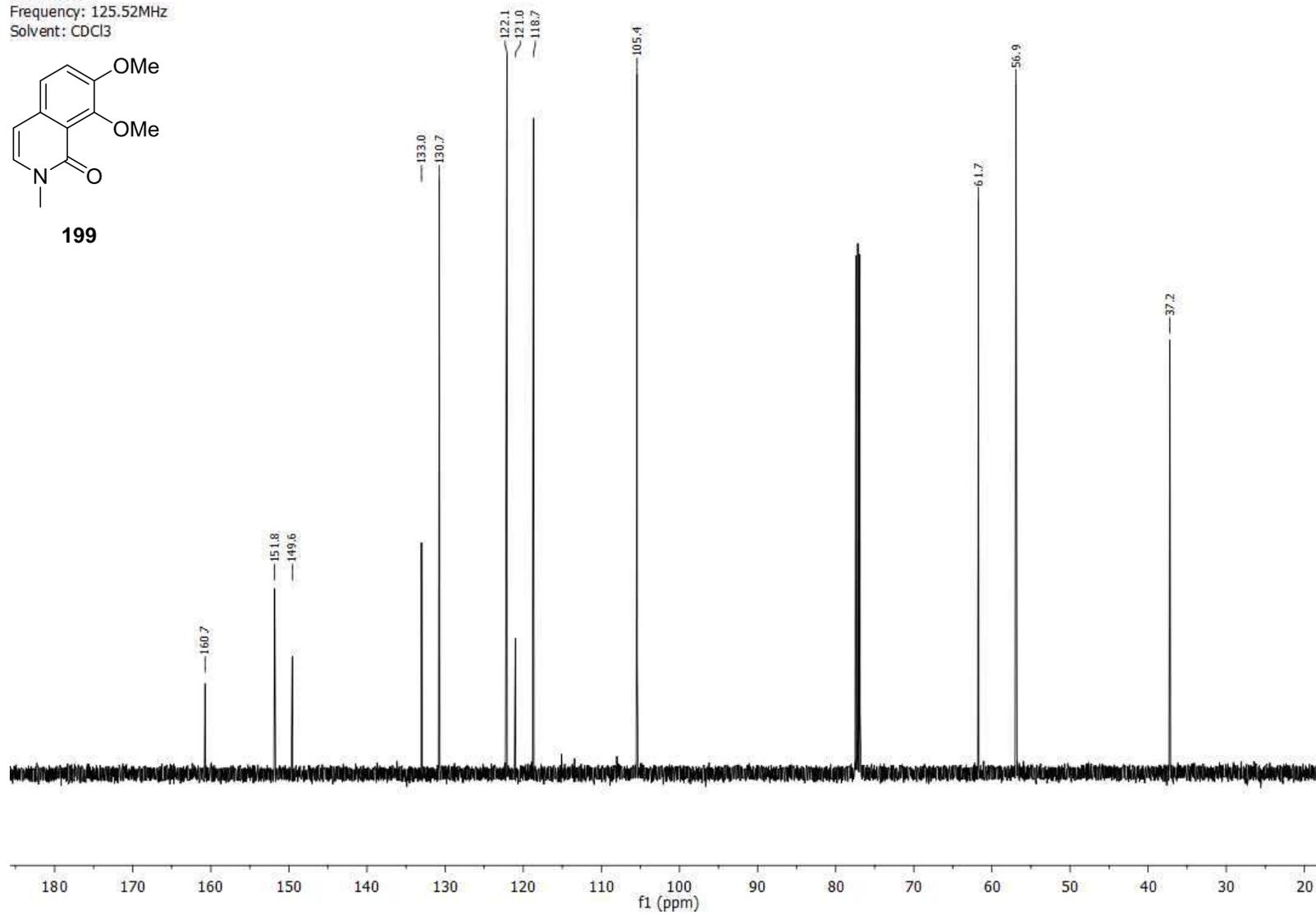
198



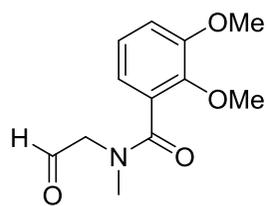
Nucleus: ^1H
Frequency: 499.13MHz
Solvent: CDCl_3

**199**

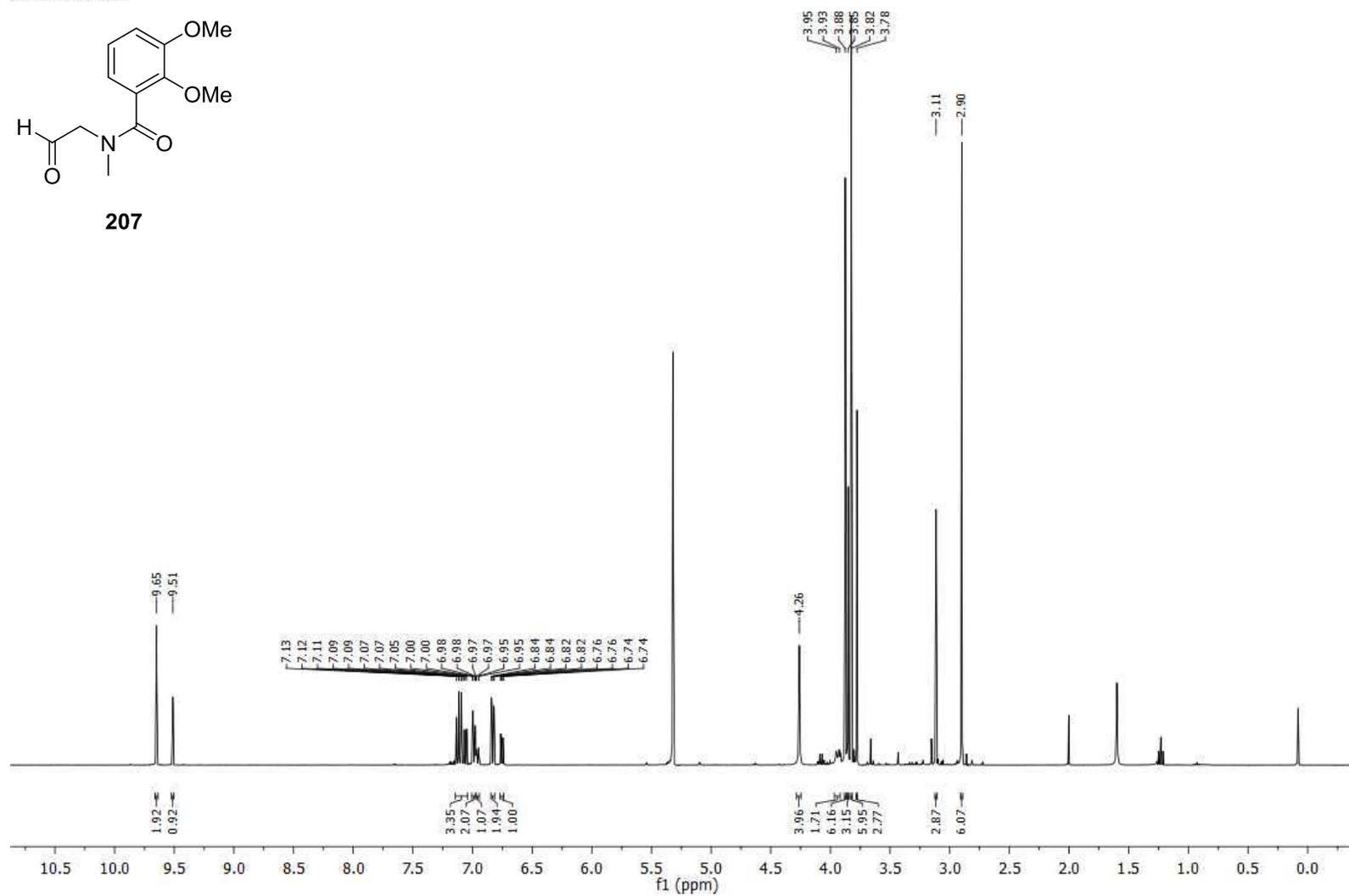
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: CDCl_3

**199**

Nucleus: ^1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CD_2Cl_2

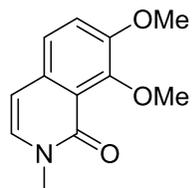
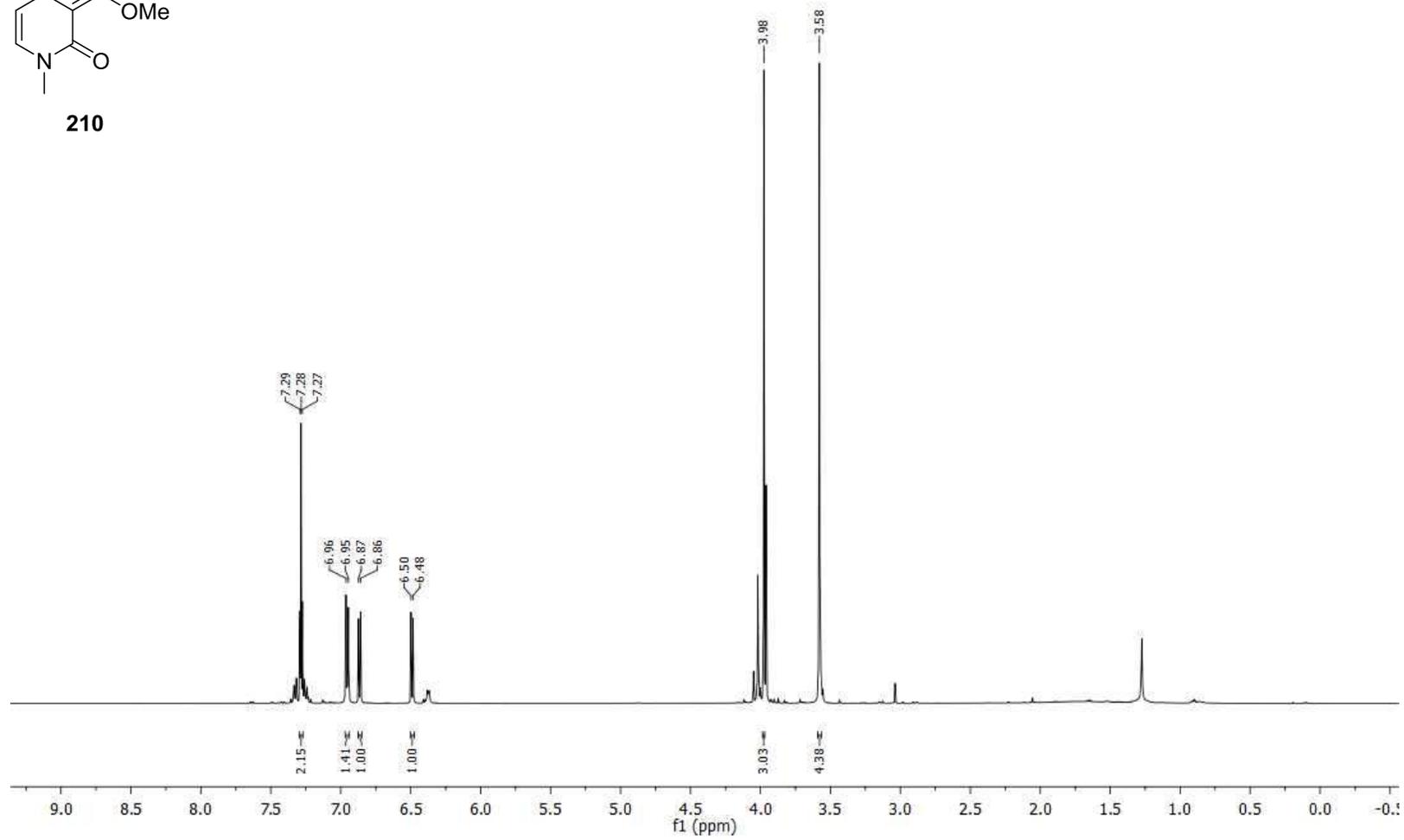


207

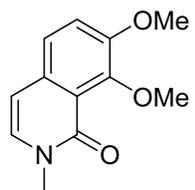


Kap. 8 Spektrenanhang

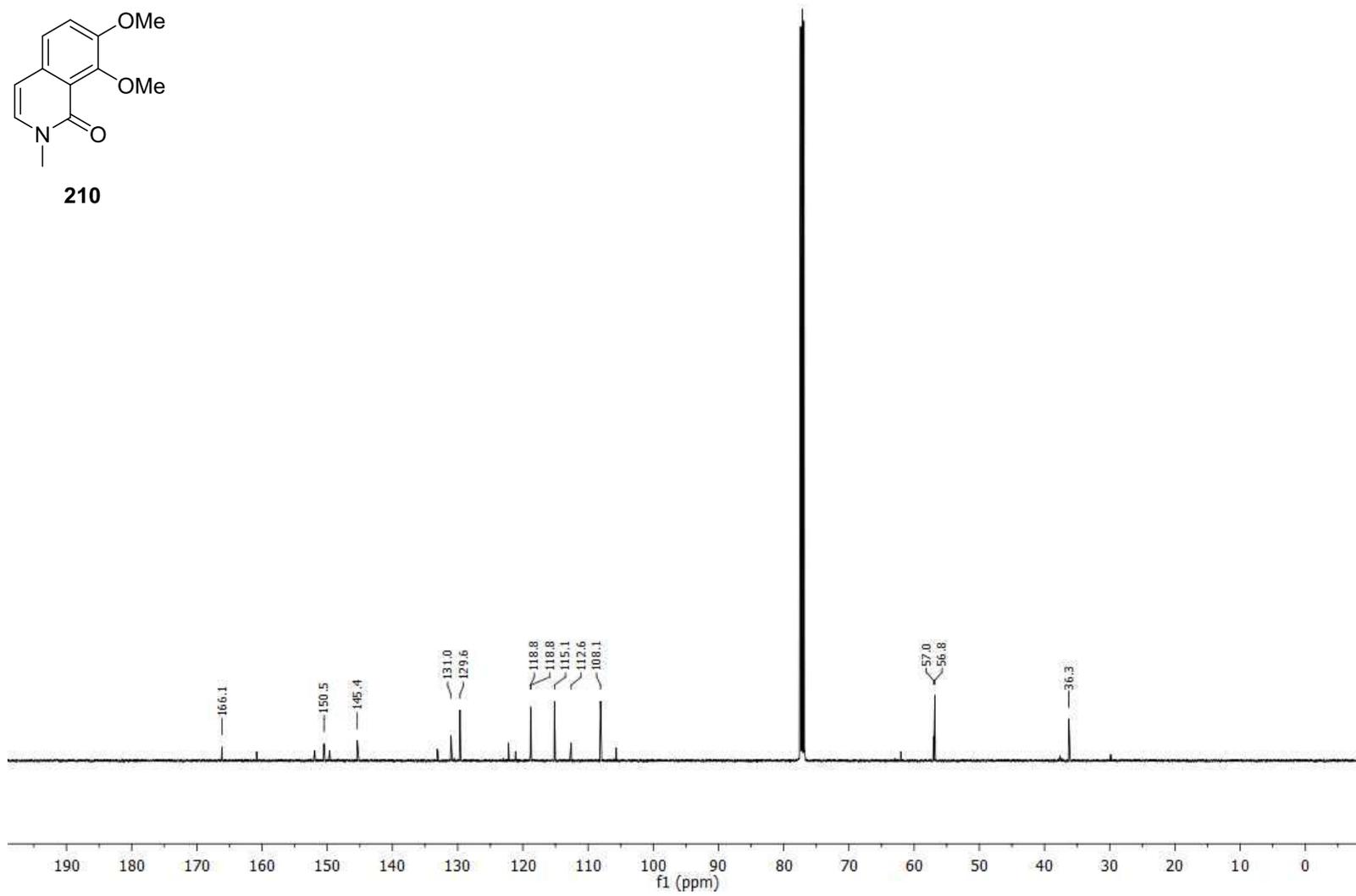
Nucleus: ^1H
Frequency: 500.17MHz
Solvent: CDCl_3

**210**

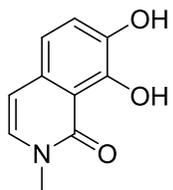
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.77MHz
Solvent: CDCl_3



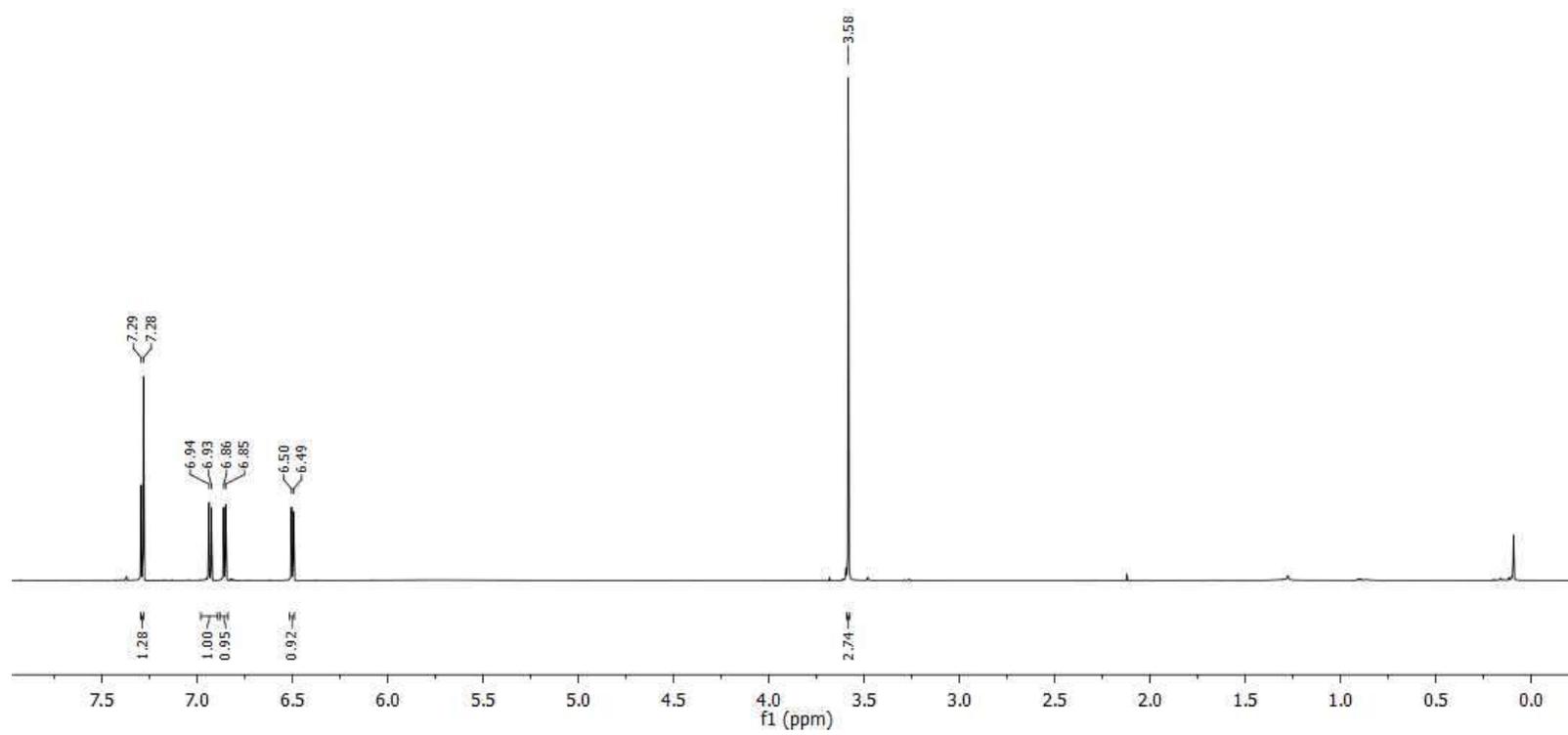
210



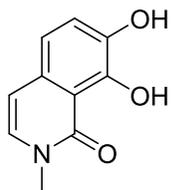
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: CDCl3



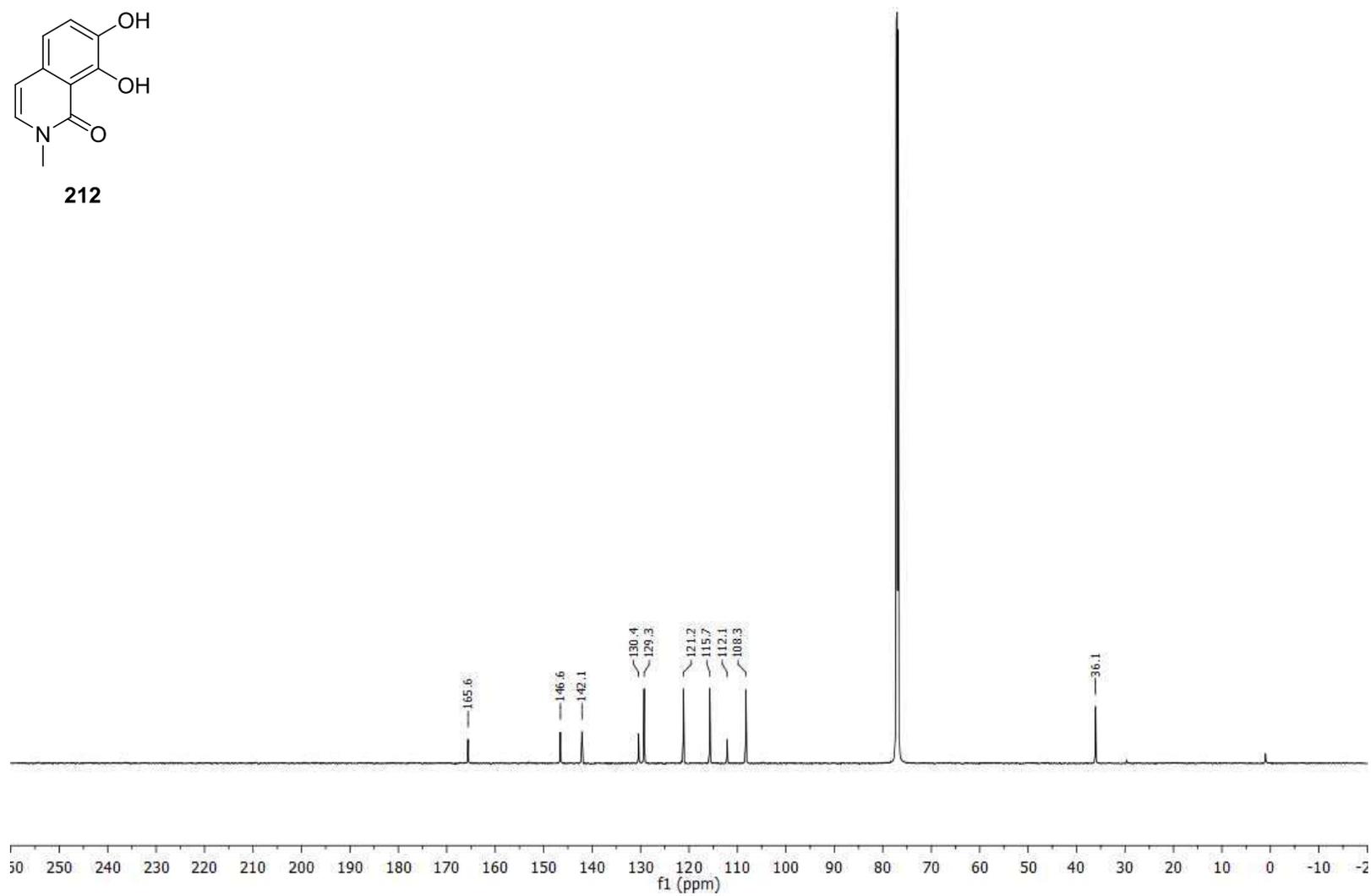
212



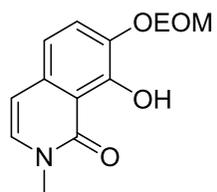
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.12MHz
Solvent: CDCl_3



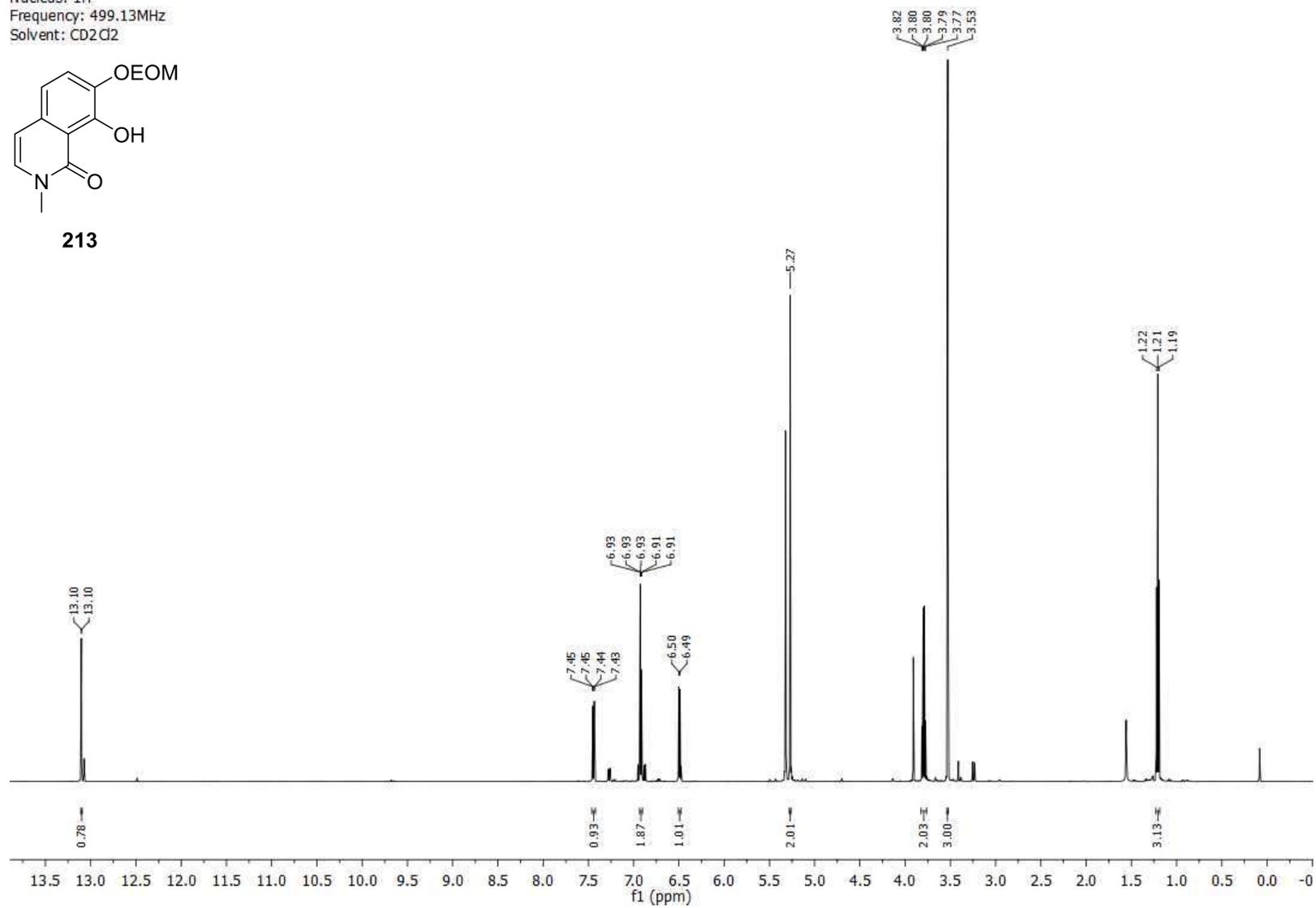
212



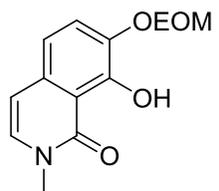
Nucleus: ^1H
Frequency: 499.13MHz
Solvent: CD_2Cl_2



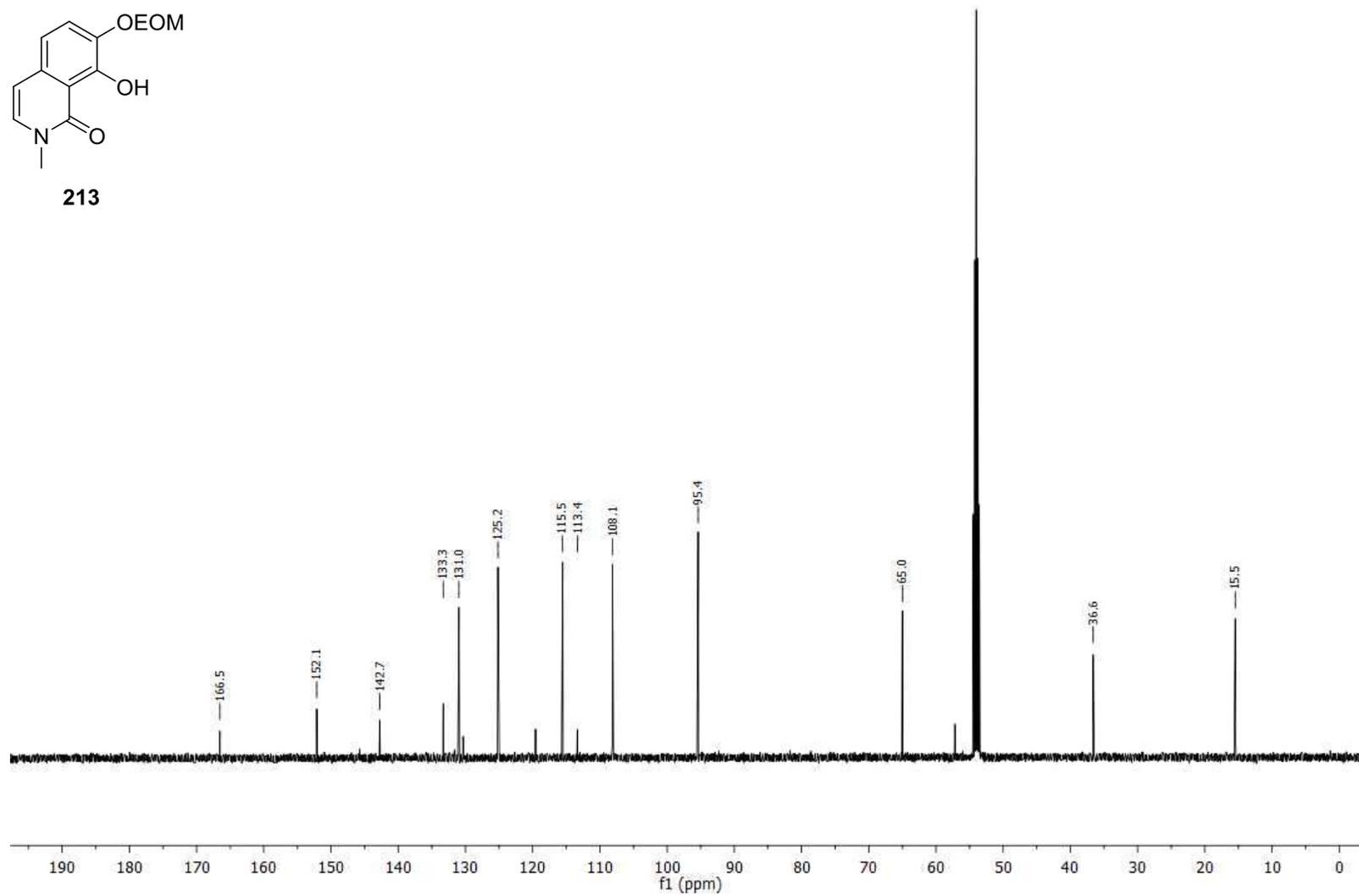
213



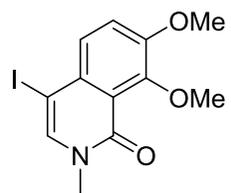
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: CD_2Cl_2



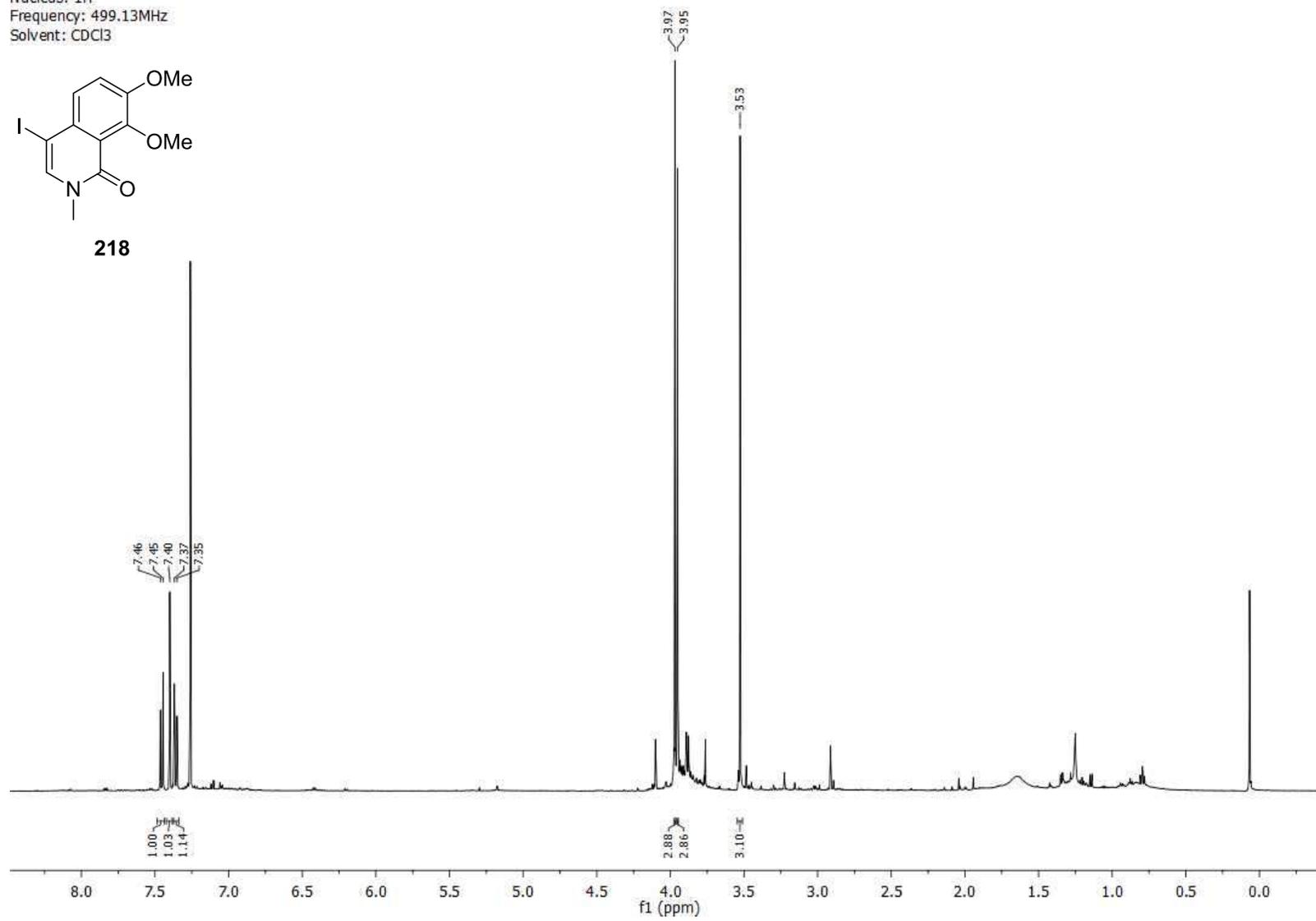
213



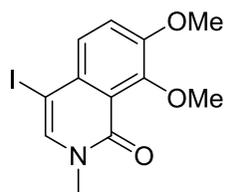
Nucleus: ^1H
Frequency: 499.13MHz
Solvent: CDCl_3



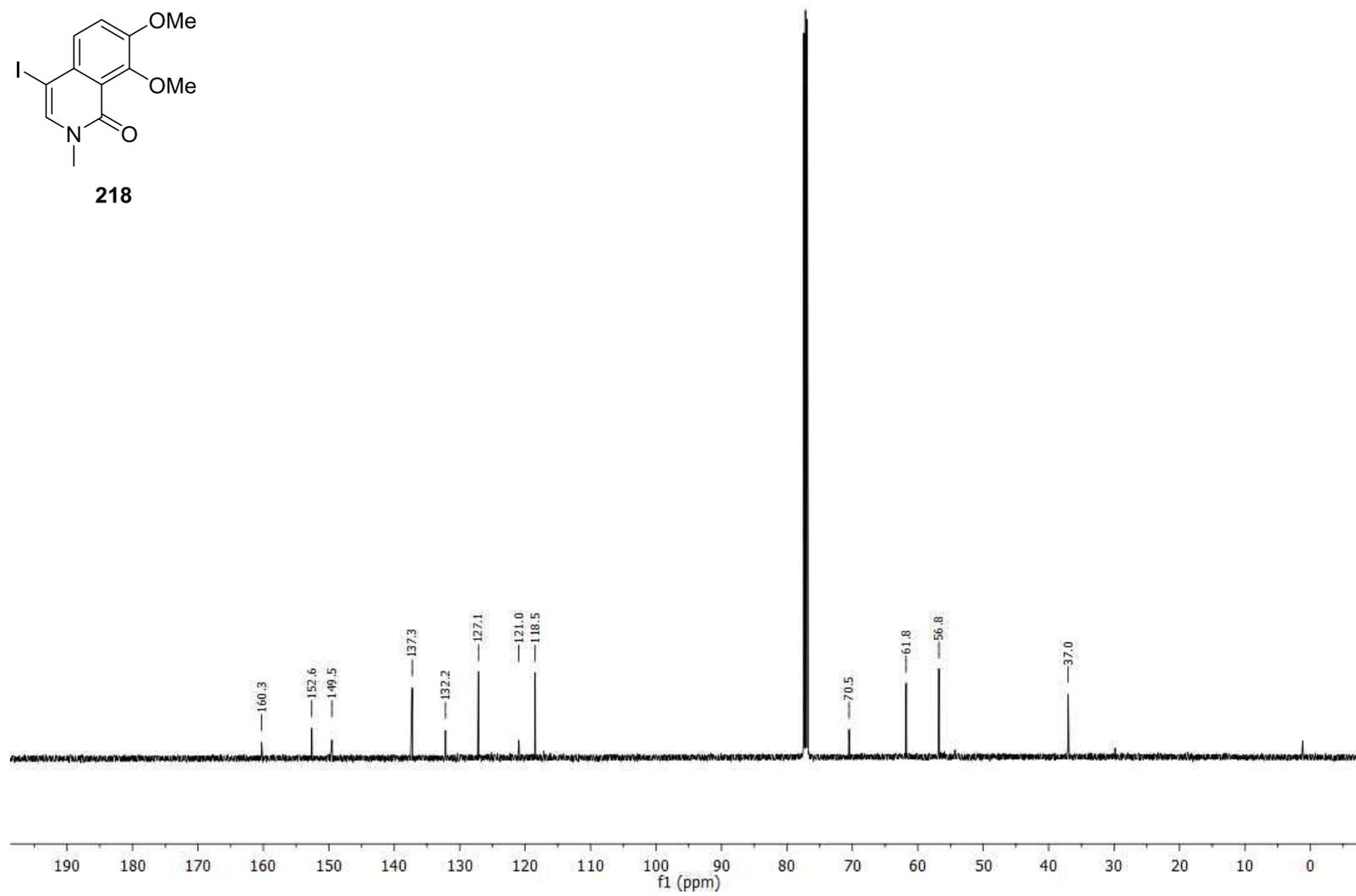
218



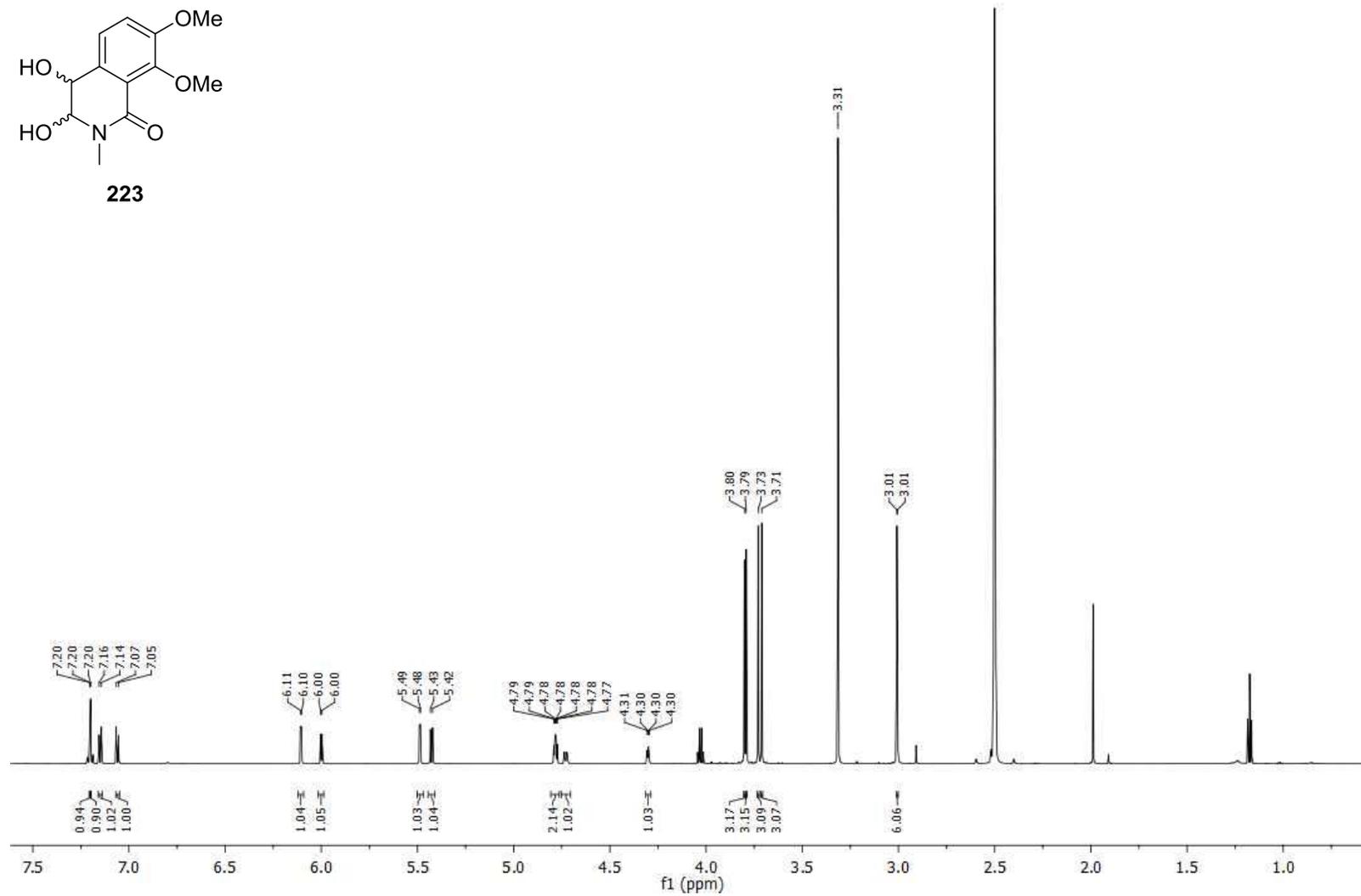
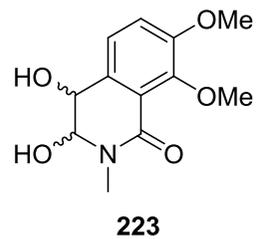
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: CDCl_3



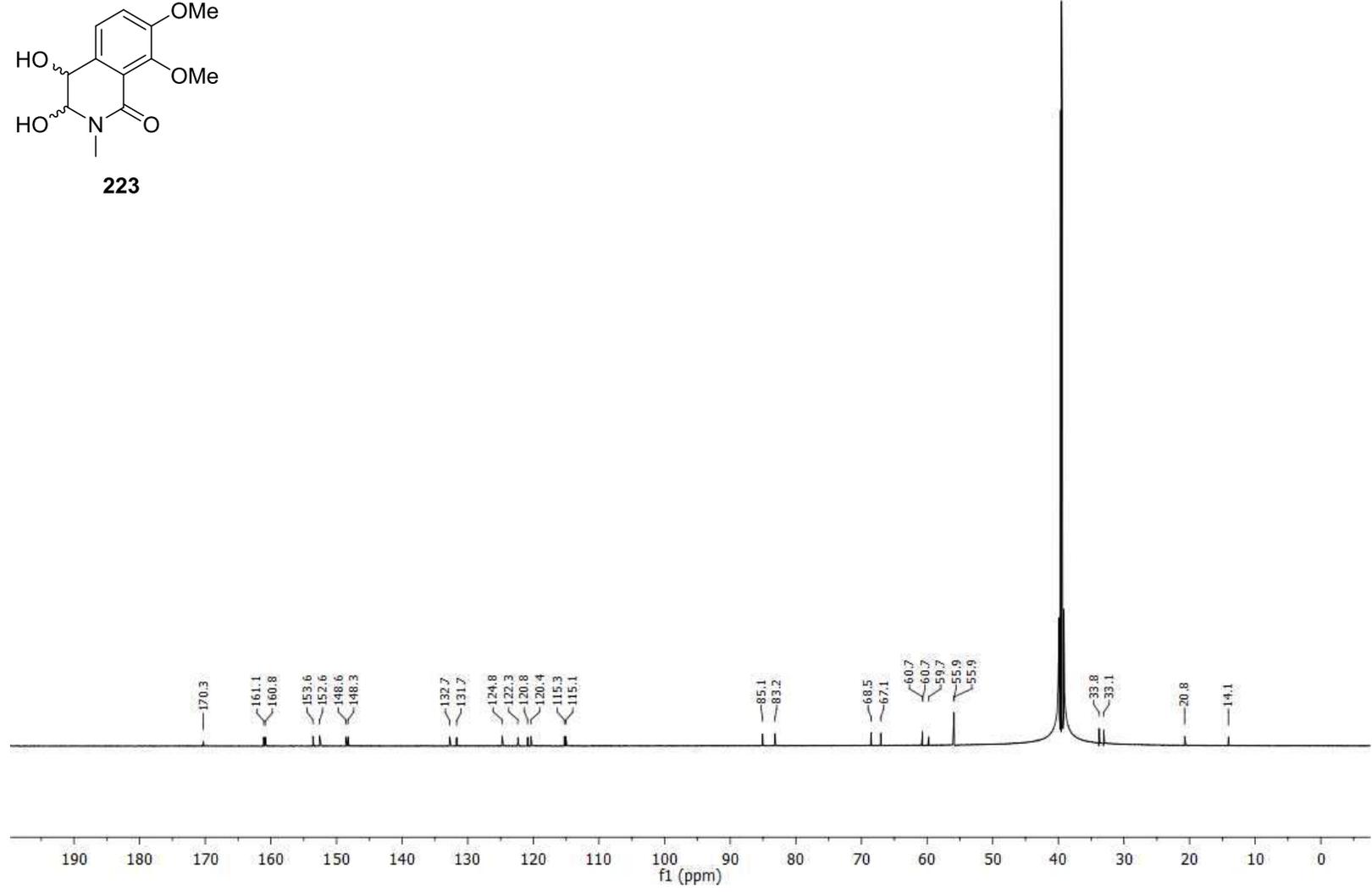
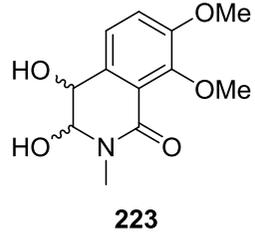
218



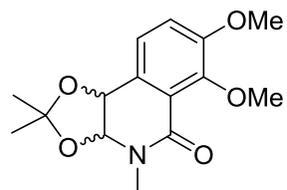
Nucleus: ^1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: DMSO



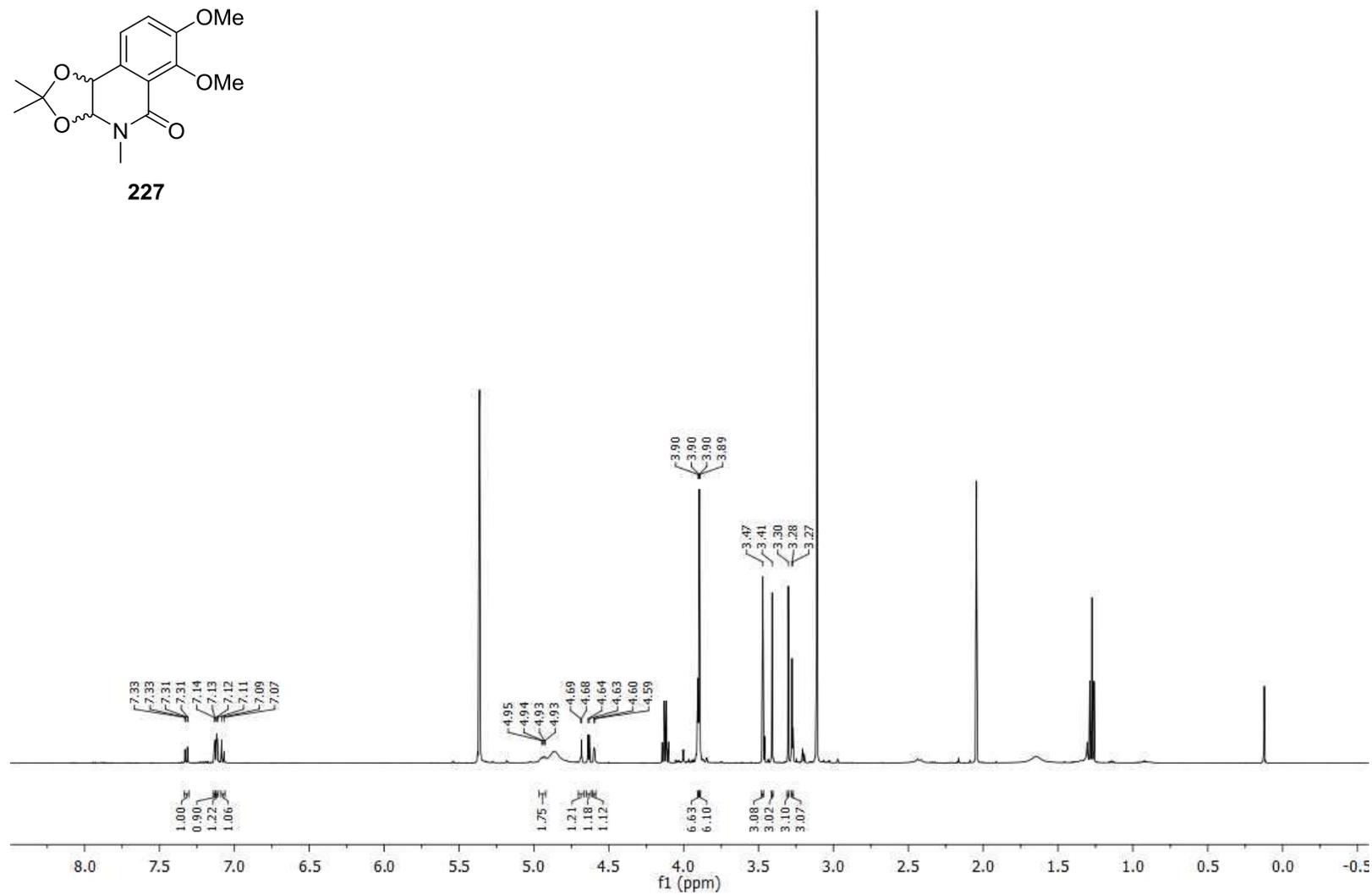
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.14MHz
Solvent: DMSO



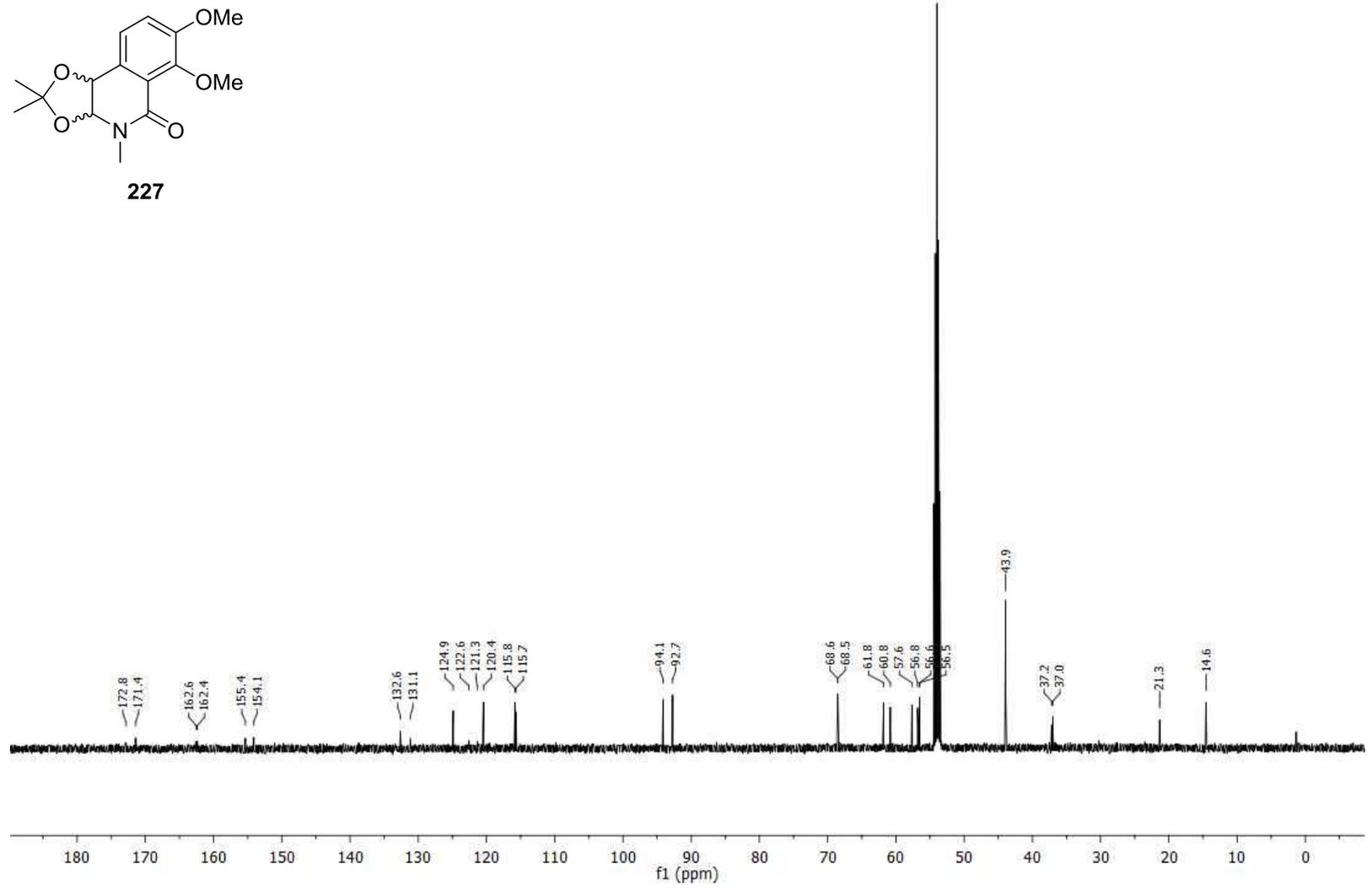
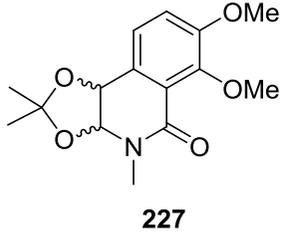
Nucleus: 1H
Frequency: 499.13MHz
Solvent: CD2Cl2



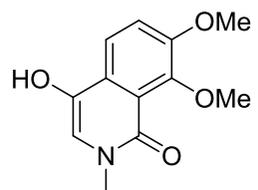
227



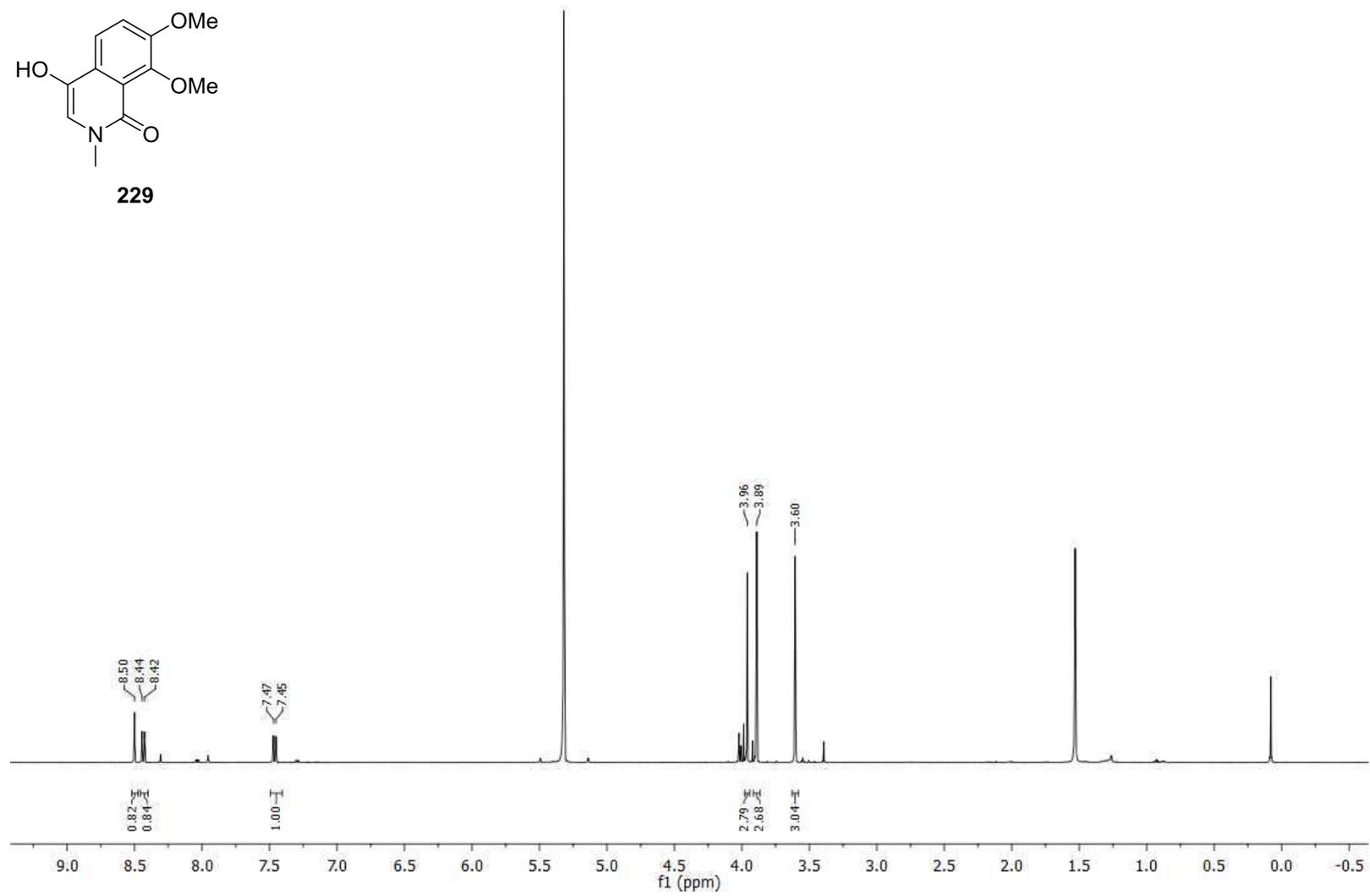
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: CD_2Cl_2



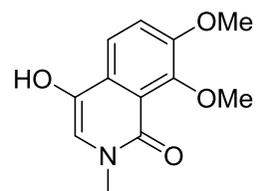
Nucleus: 1H
Frequency: 499.13MHz
Solvent: CD2Cl2



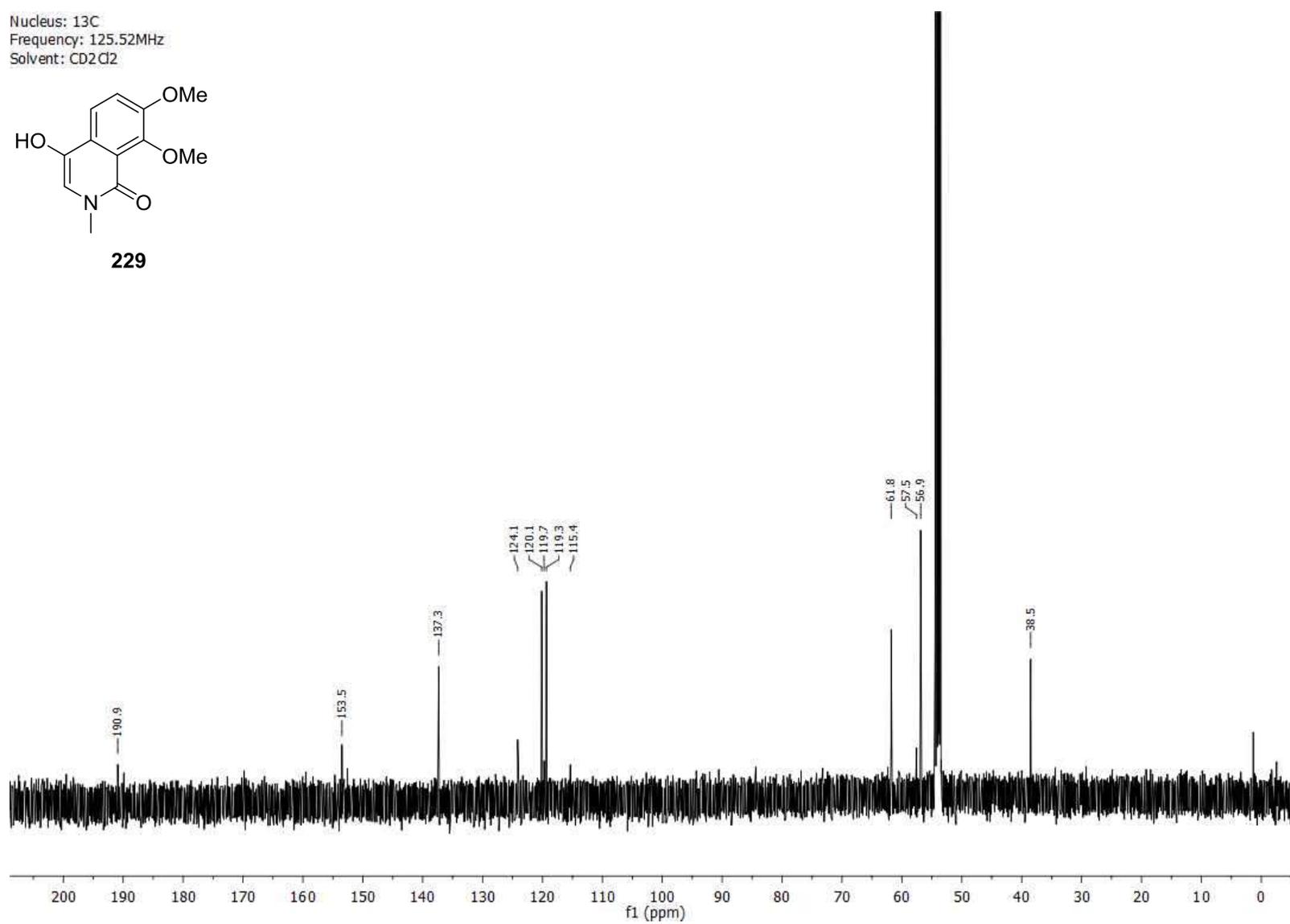
229



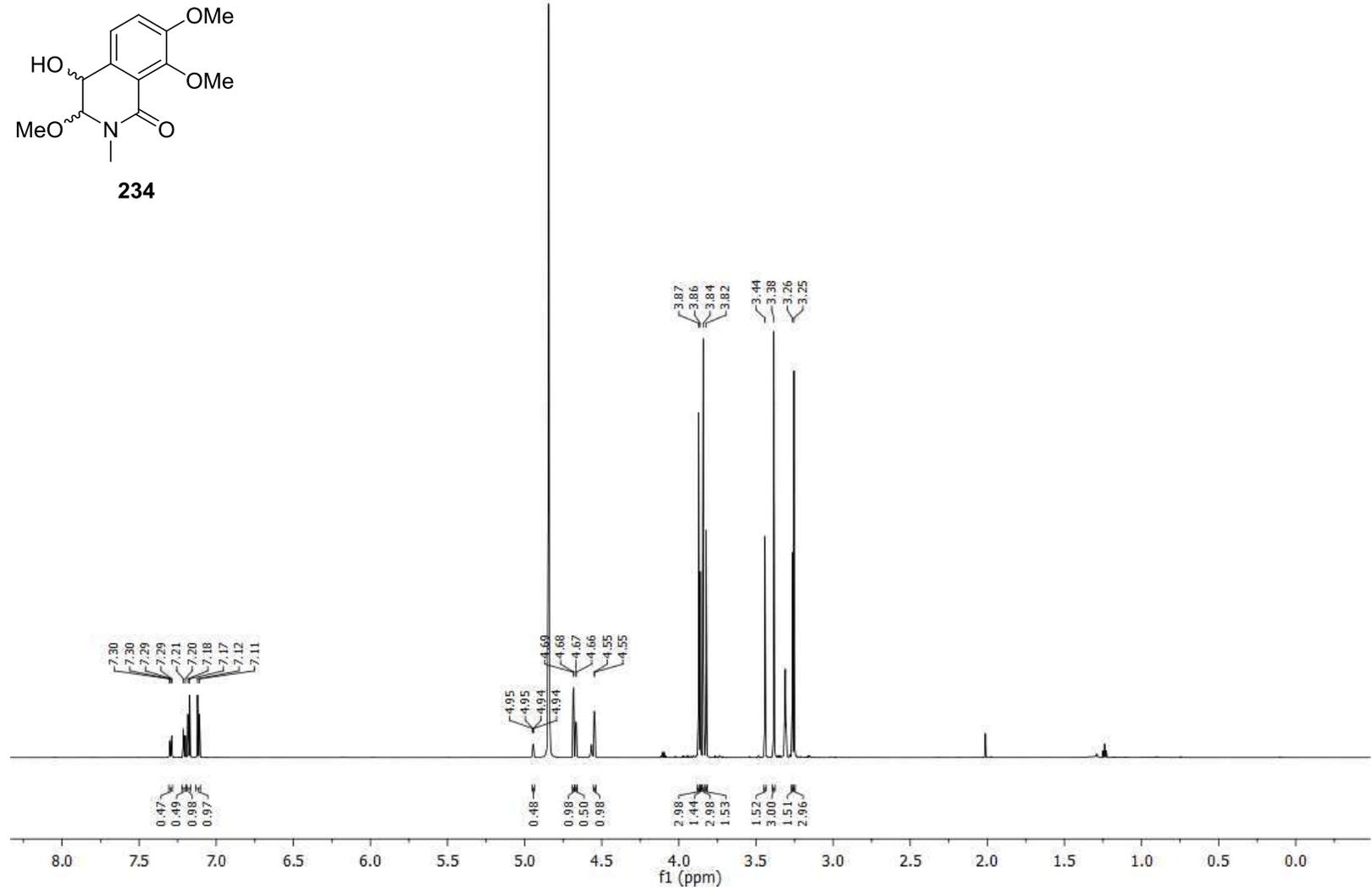
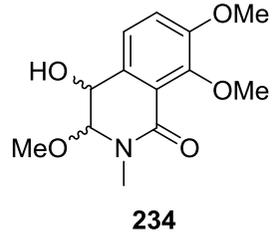
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 125.52MHz
Solvent: CD_2Cl_2



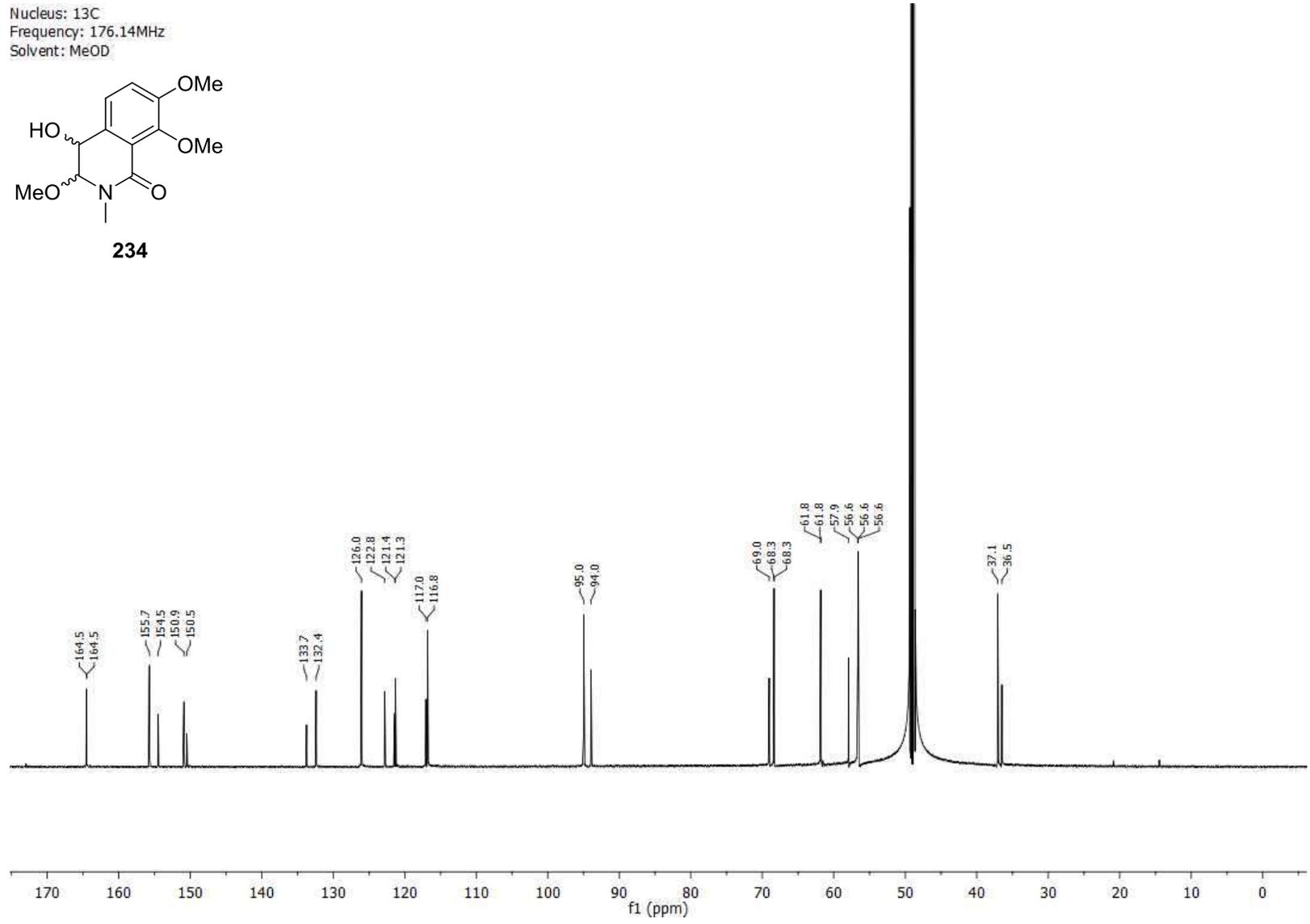
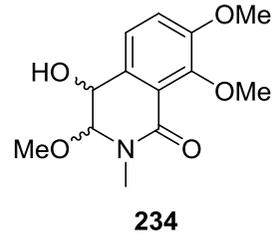
229



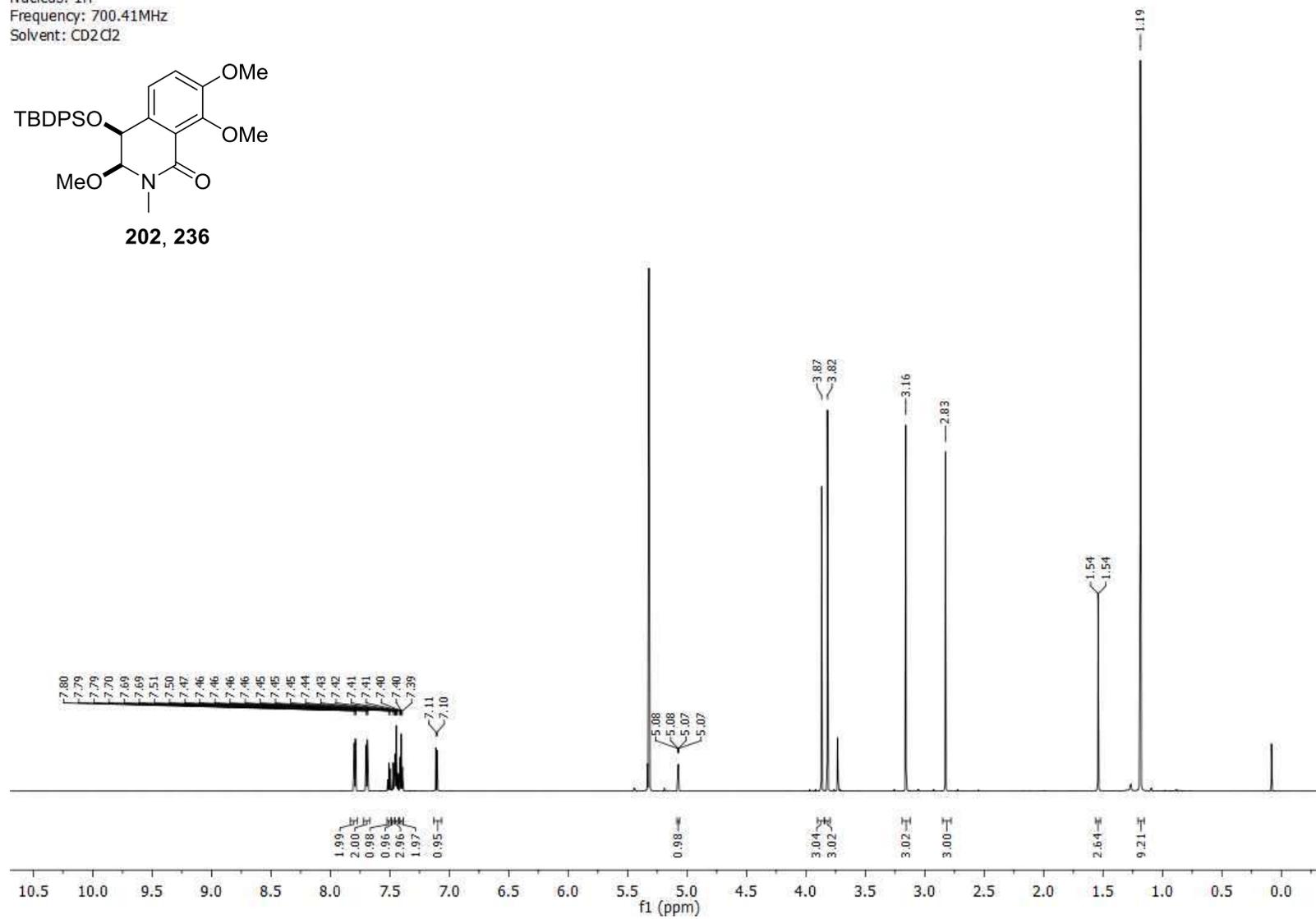
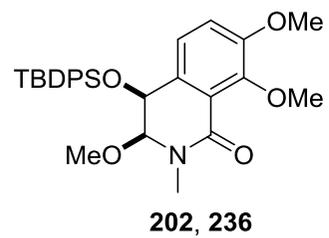
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: MeOD



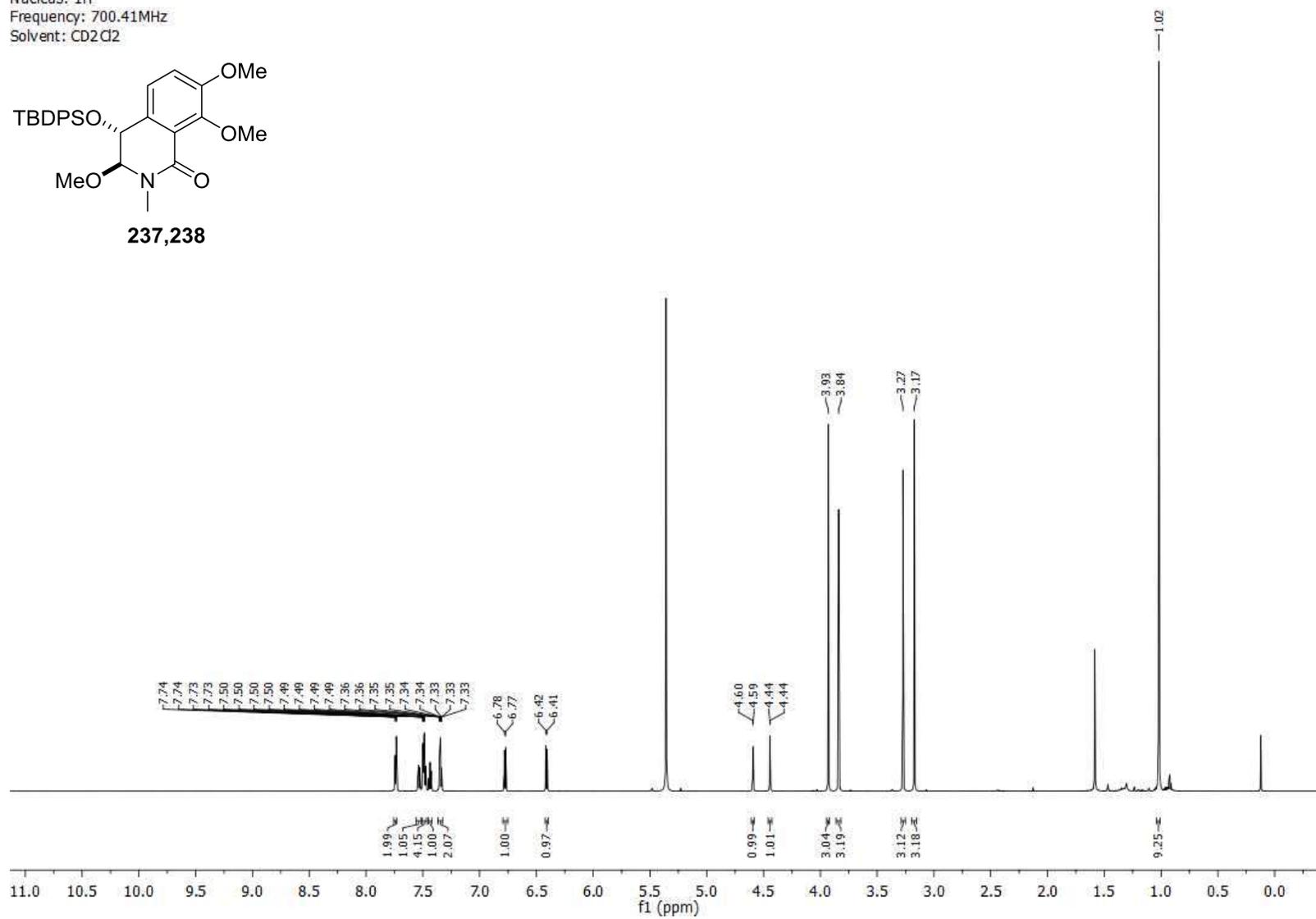
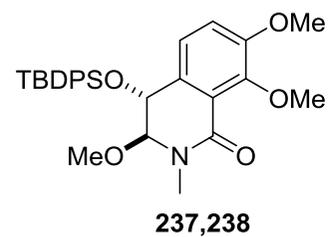
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.14MHz
Solvent: MeOD



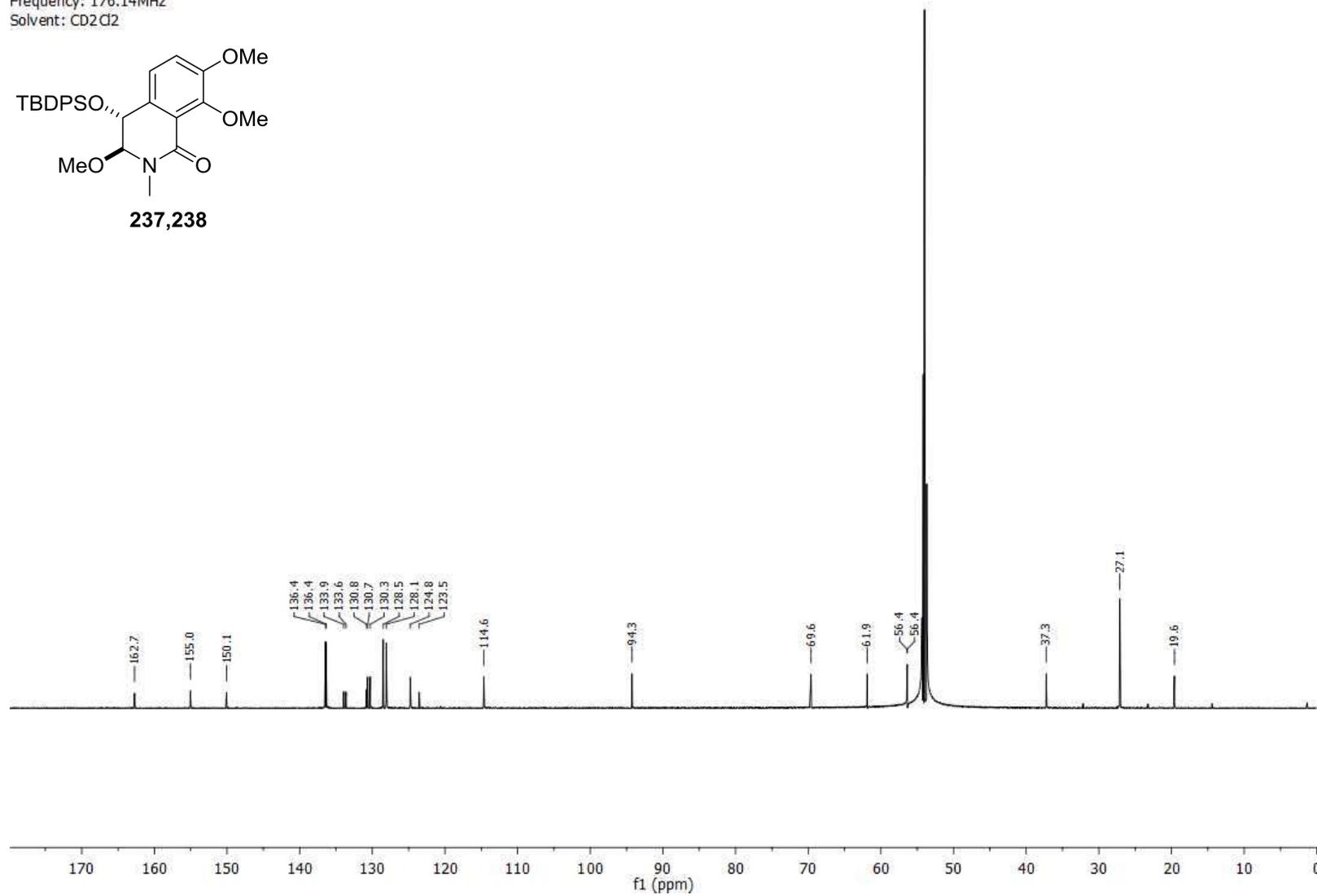
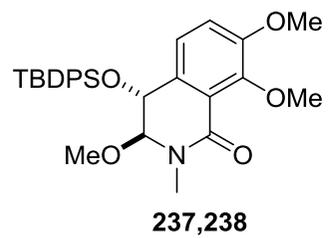
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: CD2Cl2



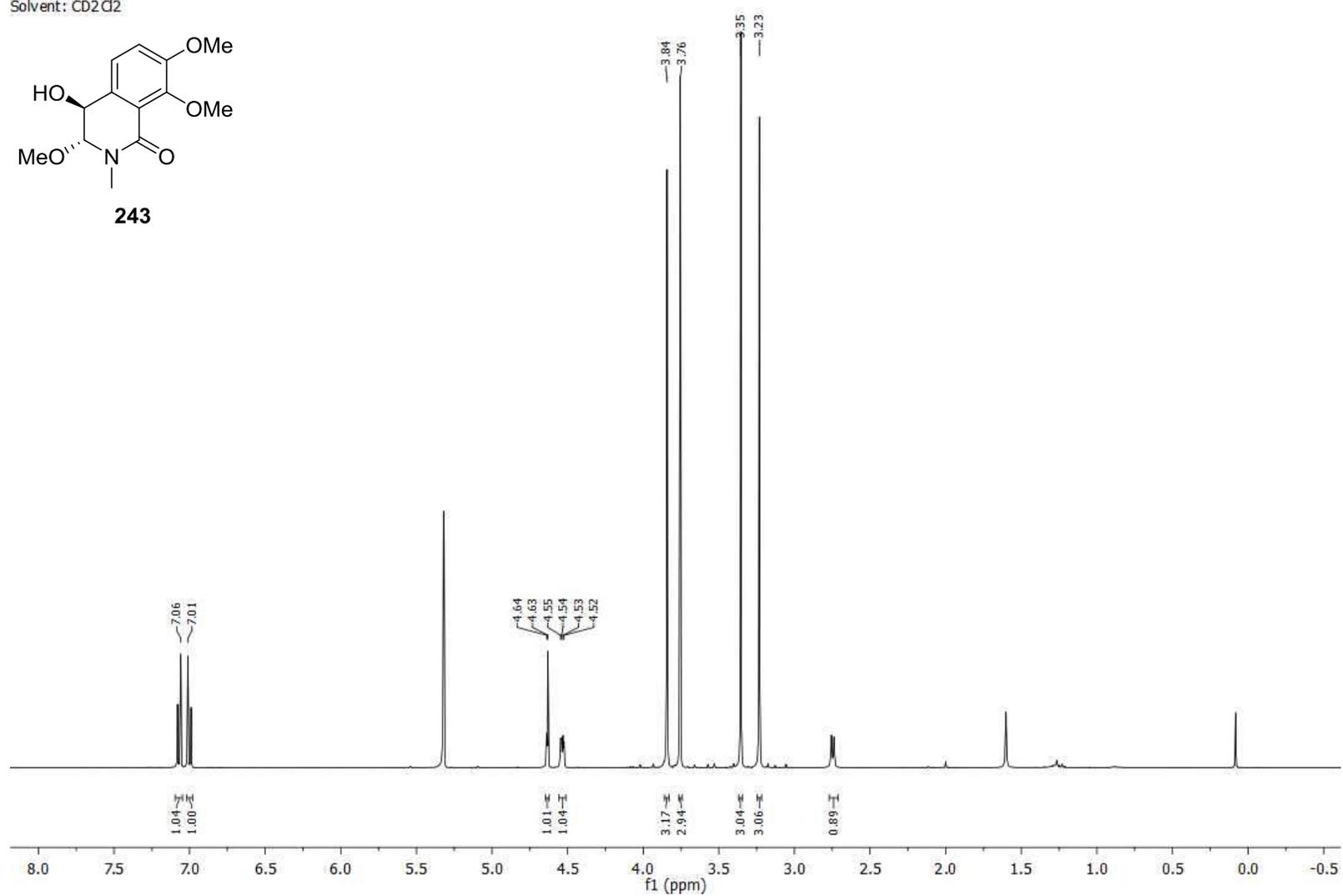
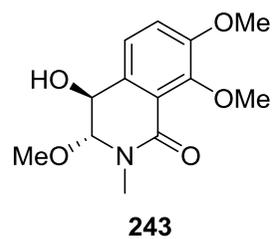
Nucleus: 1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: CD2Cl2



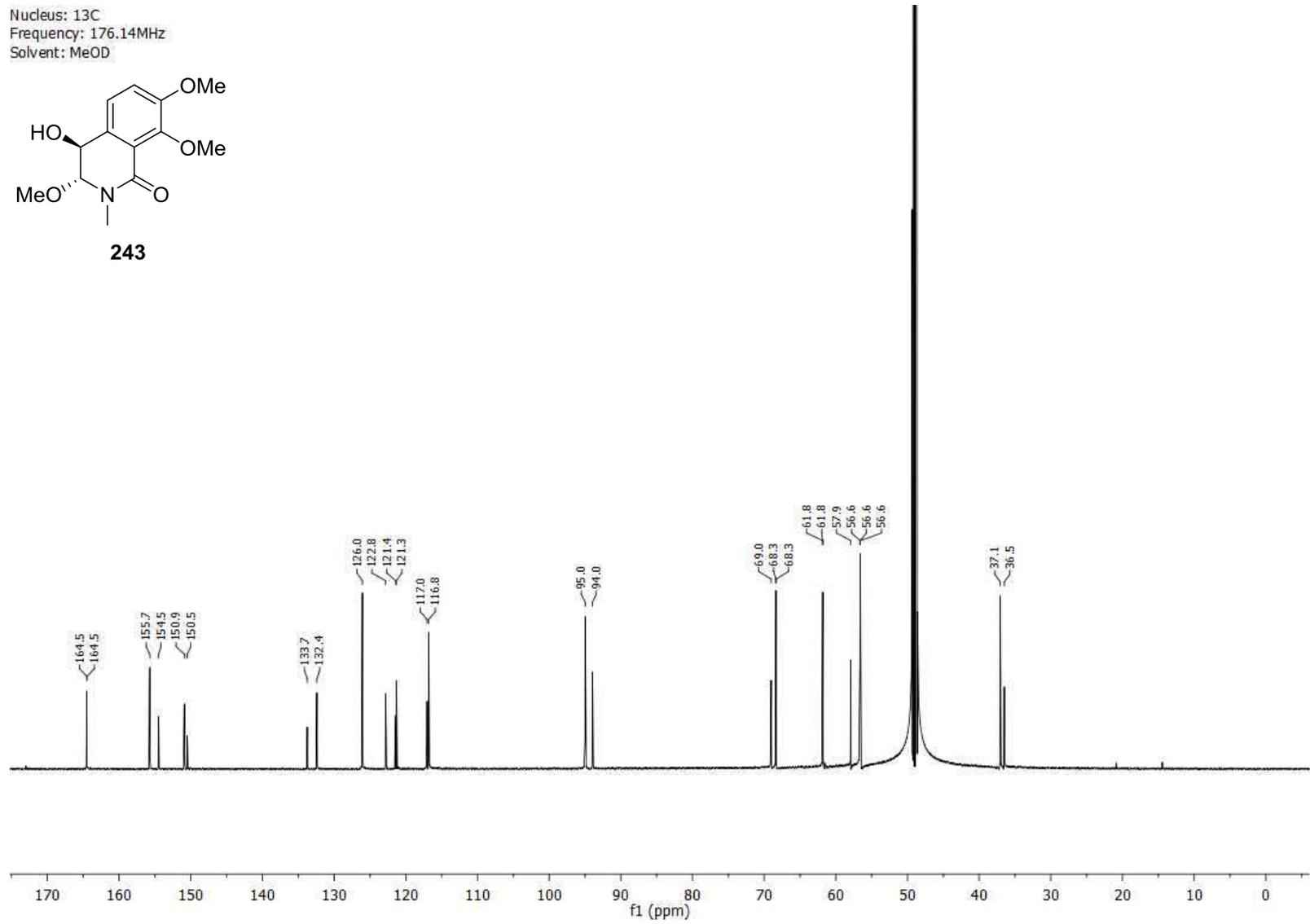
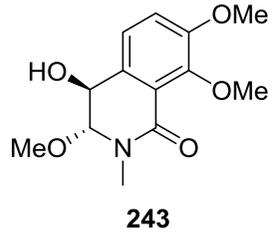
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.14MHz
Solvent: CD_2Cl_2



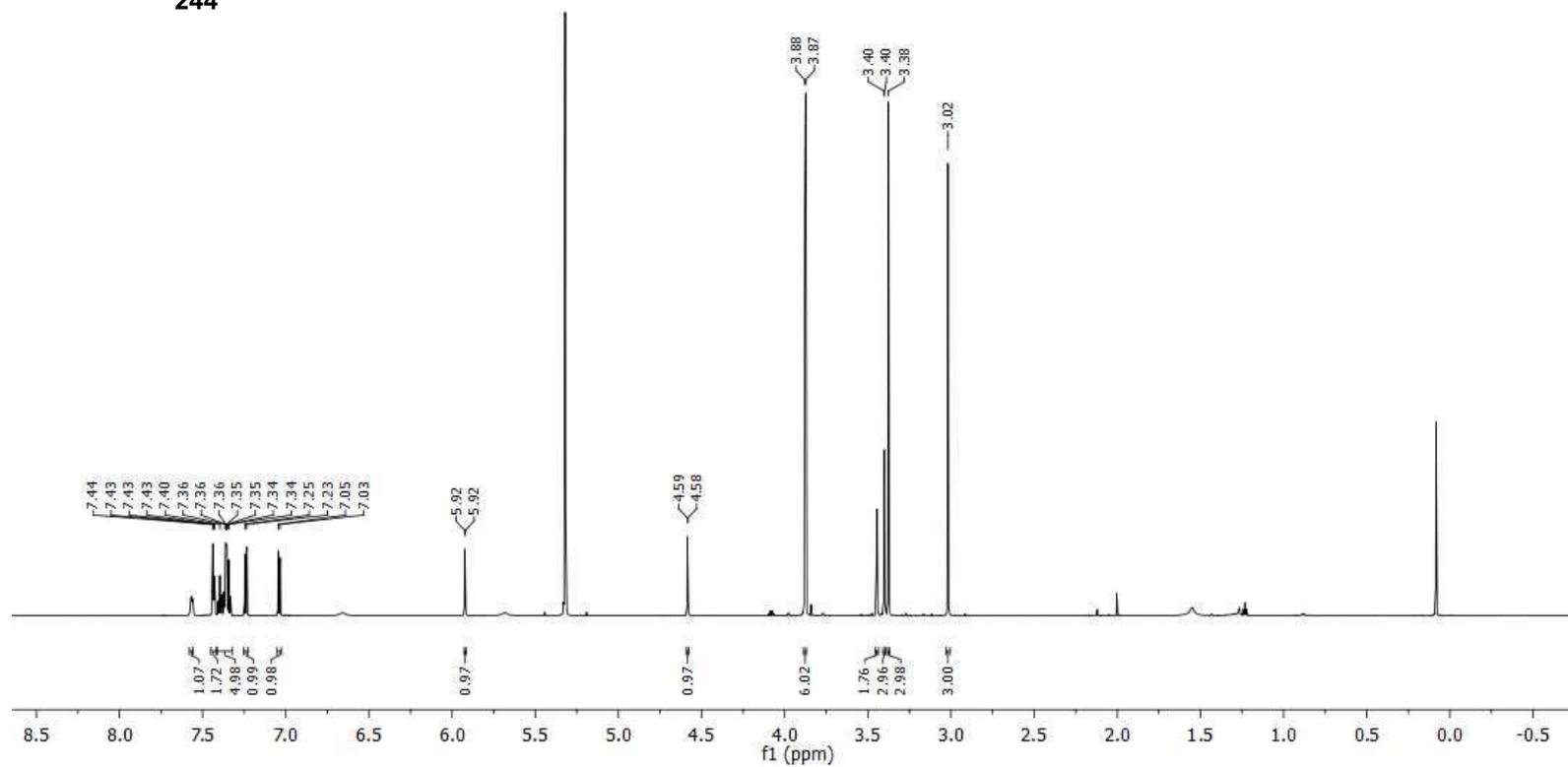
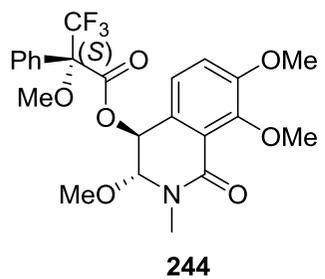
Nucleus: 1H
Frequency: 400.13MHz
Solvent: CD2Cl2



Nucleus: ^{13}C
Frequency: 176.14MHz
Solvent: MeOD



Nucleus: 1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: CD2Cl2



Nucleus: 1H
Frequency: 700.41MHz
Solvent: CD2Cl2

