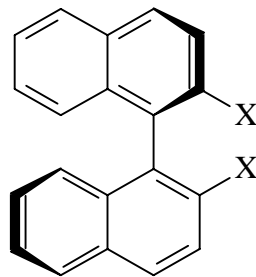


## **I Theoretischer Teil**

# 1. Einleitung

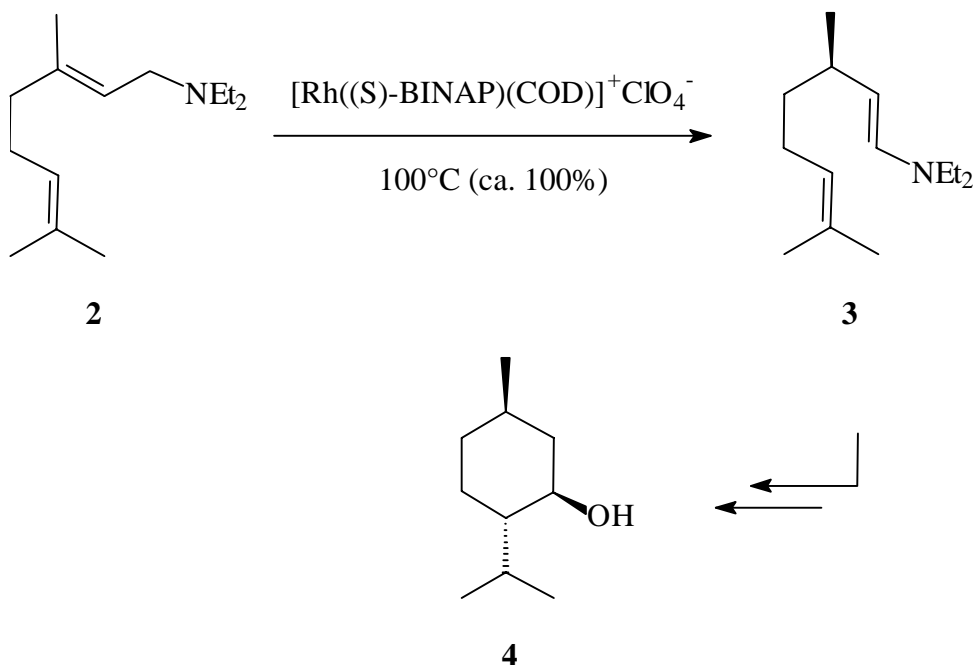
## 1.1 Synthese, Enantiomerentrennung und Anwendung C<sub>2</sub>-symmetrischer 1,1'-Biisochinolinderivate

Atropchirale Verbindungen, wie die funktionalisierten Binaphthyle **1a-e**<sup>[1]</sup> erlangten in den letzten Jahren immer größere Bedeutung. Koordiniert an entsprechende Metallzentren vermögen sie



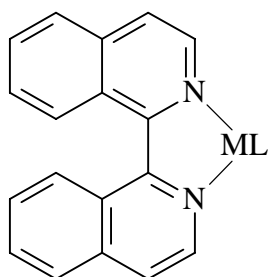
- (R)-**1a**, X = OH
- (R)-**1b**, X = PPh<sub>2</sub>
- (R)-**1c**, X = OPh<sub>2</sub>
- (R)-**1d**, X = P(O)Ph<sub>2</sub>
- (R)-**1e**, X = NH<sub>2</sub>

Reaktionen zu katalysieren und dabei Chiralität zu induzieren. So wird zum Beispiel der zweizählige Ligand (S)-BINAP (2,2'-Bis(diphenylphosphinyl)binaphthyl) (S)-**1b** im Schlüsselschritt der industriellen Mentholsynthese<sup>[2]</sup> nach dem Takasago-Prozess eingesetzt, bei dem Diethylgeranylamin (**2**) durch eine katalysierte enantioselektive Isomerisierung ( $\geq 98\%$  ee) zum Citronellal-(R,E)-diethylenamin (**3**) umgesetzt wird (**Abb. 1.1-1**).

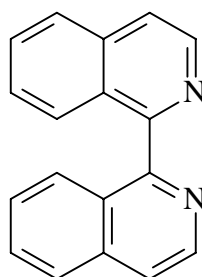


**Abbildung 1.1-1:** Schlüsselschritt der Mentholsynthese nach dem Takasago-Prozess

Die Chiralität der Binaphthyle **1** basiert darauf, daß die Substituenten in 2- und 2'-Position sowie die *peri*-ständigen Wasserstoffatome in 8- und 8'-Position die Rotation um die C-1–C-1'-Achse behindern. Chirale heterocyclische 1,1'-Binaphthyl-Analoga, die ein Heteroatom in 2- und 2'-Position tragen, könnten sich als Liganden in der enantioselektiven Katalyse als vorteilhaft erweisen, da das am Heteroatom komplexierte Metallzentrum näher an der chiralen Achse positioniert wäre. Allerdings wurden solche Systeme weit weniger untersucht als die Binaphthyle **1**. Zwar sind vom 1,1'-Biisochinolin (**6**), ähnlich wie von **1**, Chelatkomplexe **5** bekannt, diese sind jedoch genausowenig konfigurationsstabil wie 1,1'-Biisochinolin (**6**) selbst<sup>[3]</sup>. Während 1,1'-Biisochinolin (**6**) vor allem über den *anti*-Überangszustand racemisiert bei dem sich der Stickstoff N-2 an H-8' und gleichzeitig N-2' an H-8 vorbeischiebt, verläuft die Racemisierung in Metallkomplexen des Biisochinolins **6** über den *syn*-Überangszustand<sup>[3c]</sup>. In diesem Übergangszustand verringern sich im Fünfring-Komplex vor allem bei kleinen Metallatomen die Bindungswinkel der N-C-C-Bindungen. Im Zusammenhang mit einer "Verwinkelung" der beiden Isochinolinteilstrukturen aus der Coplanarität heraus – d. h. die Winkel zwischen den Atomen C-4, C-1, C-1' bzw. C-4', C-1' und C-1 verändern sich von 180° auf einen kleineren Wert – ergibt sich, daß die *peri*-Wasserstoffatome sich aneinander vorbei schieben können.

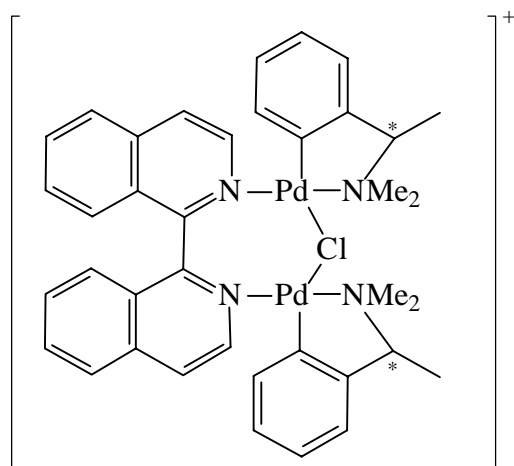


**5**



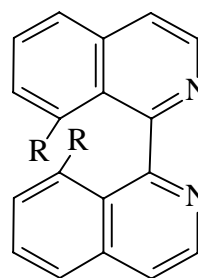
**6**

Das bietet auch die Erklärung der beobachteten Konfigurationsstabilität des von Dai et al.<sup>[4]</sup> synthetisierten zweikernigen Palladiumkomplexes **7**, da dieser einen größeren Siebenring bildet, in dem die sterische Wechselwirkung der *peri*-Wasserstoffatome wieder zum Tragen kommt.



**7**

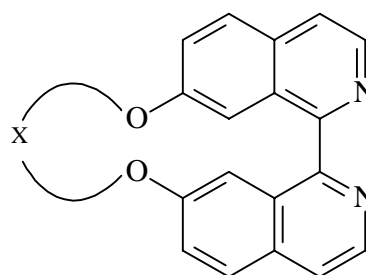
$\text{ClO}_4^-$



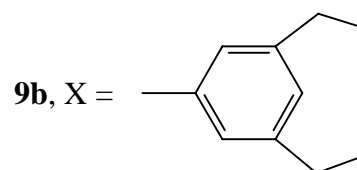
**8**, R = Alkyl,  $\text{OCH}_3$

Hirao et al. berichteten 1996 von den bei RT konfigurationsstabilen Biisochinolin **8**<sup>[5]</sup>. Die Arbeitsgruppe um *Chelucci* untersuchten im gleichen Zeitraum das Methyl-substituierte Biisochinolin **8**, beobachteten aber in Lösung dessen Racemisierung<sup>[6]</sup>. Andererseits stellten sie bei der Enantiomertrennung durch Bildung von konfigurationsstabilen, zweikernigen Palladium-Chelatkomplexen eine Anreicherung eines Diastereomers von bis zu 89% fest. Durch Mutarotation bildet das Biisochinolin **8** immer wieder das für die Komplexbildung begünstigte Enantiomer nach, während die Konzentration des anderen Enantiomers, welches keine Reaktion mit dem Palladium eingeht, immer kleiner wird. Der japanischen Arbeitsgruppe um *Tsue* gelang kürzlich die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Alkyl-substituierten Biisochinoline **8**<sup>[7]</sup>.

Anders als in obigen Beispielen ist in 7,7'-verbrückten Biisochinolin, eine geeignete Kette vorausgesetzt, der *anti*-Übergangszustand ausgeschlossen. Yamamoto et al. gelang die Synthese des 7,7'-Ethylendioxy- sowie des 7,7'-(5-Methoxy-*m*-xylylendioxy)-verbrückten Biisochinolins **9a** und **9b**. Während **9a** in Lösung racemisiert, ist **9b** konfigurationsstabil. Die Umsetzung mit  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  führt zu dem chiralen Chelatkomplex  $[\text{Rh}(\mathbf{9b})(\text{COD})]^+[\text{8}]$ .



**9a**, X =  $\text{CH}_2\text{CH}_2$



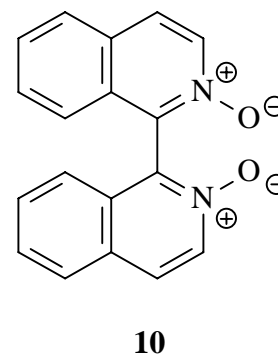
**9b**, X =

**9c**, X =  $(\text{CH}_2)_6$

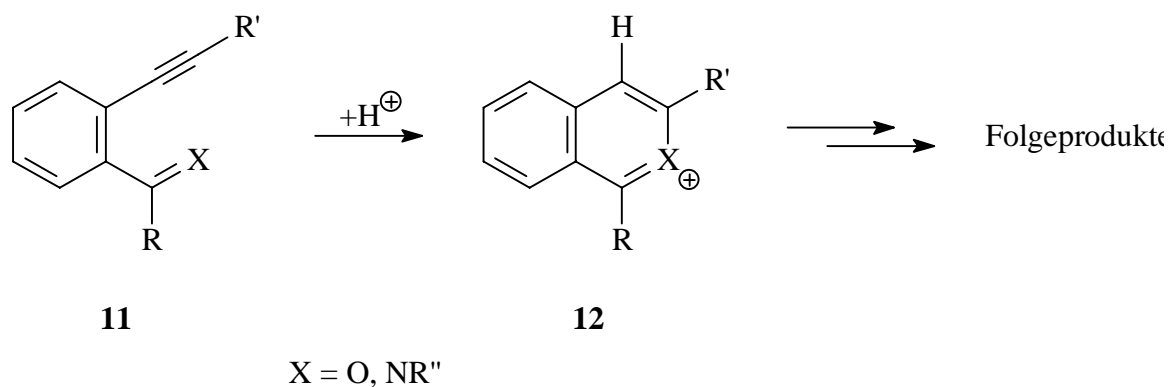
Ein Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Synthese des Hexamethylenedioxy-substituierten Biisochinolins **9c** mit

Hilfe einer zweifachen Pomeranz-Fritsch-Reaktion<sup>[9]</sup>, sowie die Untersuchung seiner Eigenschaften. Außerdem sollen weitere Synthesewege zur Herstellung von 1,1'-Biisochinolininen unter besonderer Berücksichtigung der Synthesen chiraler, konfigurationsstabiler Biisochinoline untersucht werden.

1,1'-Biisochinolin-*N,N'*-dioxide **10** sind aufgrund der *N*-Oxid-Funktion anstelle des freien Elektronenpaars, die analog der Phenolat-Funktion bei den Binaphthylen **1** die Rotation um die C-1-C-1'-Achse wirksam behindert, konfigurationsstabil. Metallkomplexe des *N,N'*-Dioxids **10** sind allerdings nicht bekannt. Der Versuch der Synthese solcher Metallkomplexe mit dem Hintergrund, diese für die enantioselective Synthese zu nutzen, ist ebenfalls Teil dieser Arbeit.



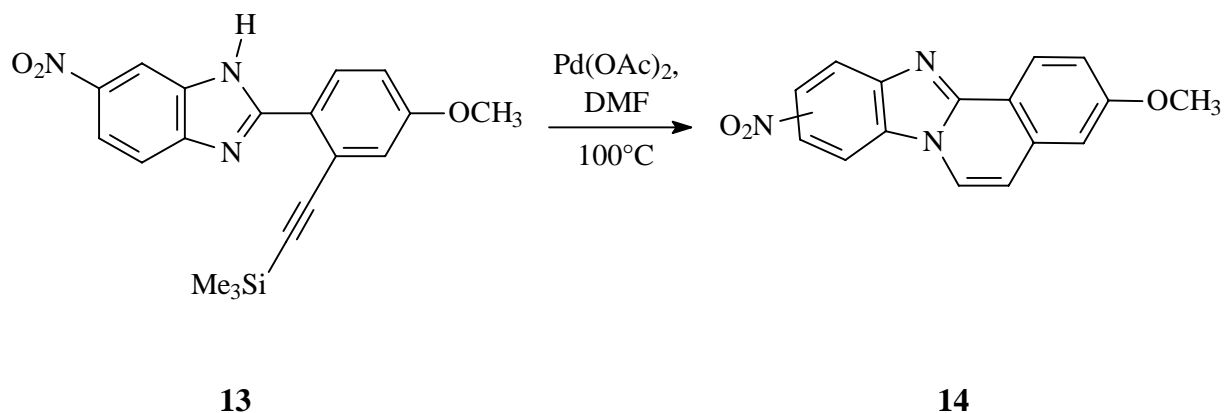
Das in **Abb 1.1-2** dargestellte allgemeine Schema zeigt eine Säure-induzierte intramolekulare Cyclisierung an der Dreifachbindung; ein Reaktionstyp mit erheblichem Synthesepotential. So gelang *Sakamoto* et al. die Synthese von Isochinolin-*N*-oxiden aus entsprechenden Oximen ( $R = H, XR'' = N-OH$ )<sup>[10]</sup>. Ersetzt man den Rest *R* durch ein identisches Molekülfragment, so sollten auch entsprechende Biisochinolin-Derivate zugänglich sein ( $X = NR''$ ).



**Abbildung 1.1-2:** Allgemeines Schema zur Synthese von Benzopyrylium- und Isochinolinium-Ionen **12** als Intermediate für weitere Reaktionen

*Larock* et al. entwickelten eine Methode, mit der es gelang, aus *ortho*-Iod-substituiertem Aminomethyl- bzw. Amino-benzol durch Umsetzen mit einem Alkin Isochinoline bzw.

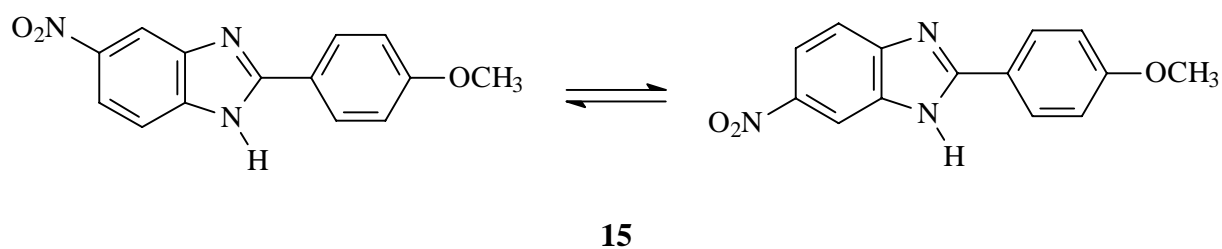
Isoindole zu synthetisieren<sup>[11]</sup>. *Sun* und *LaVoie* nutzen diese Synthesestrategie, um aus dem Alkin **13** die isomeren Benzimidazo[2,1-a]isochinoline **14** herzustellen<sup>[12]</sup> (s. **Abb. 1.1-3**).



**Abbildung 1.1-3:** Palladium-katalysierte Ringschlußreaktion zu den isomeren Benzimidazo[2,1-a]isochinolinen **14**<sup>[12]</sup>

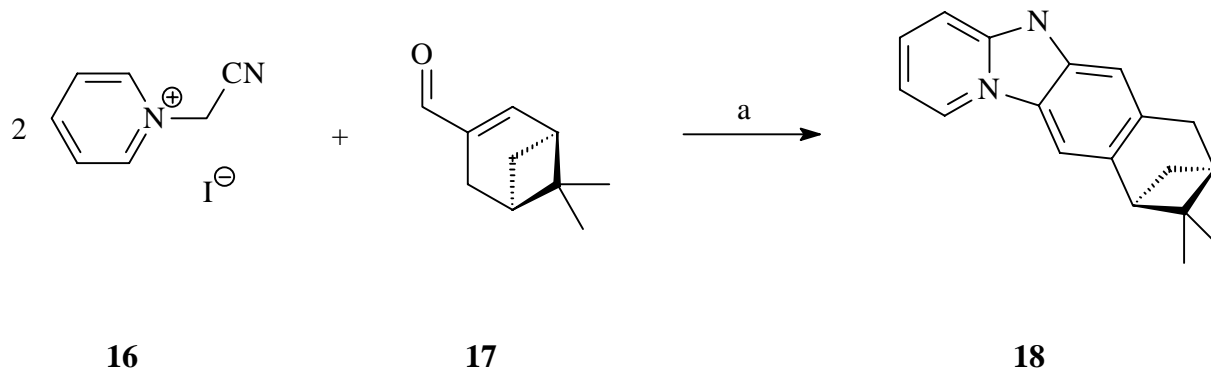
Auf dem Gebiet der Stickstoff-Heterocyclen vom Typ der Imidazo[2,1-a]pyridine ergab sich vor allem in der letzten Dekade gesteigertes Interesse, da für einige dieser Verbindungen pharmazeutische Anwendungen gefunden wurden<sup>[13]</sup>. Substanzen dieser Klasse werden antifungizide, antikonvulsive, anxiolytische, analgetische, lokal anästhetische sowie kardiotonische Eigenschaften zugeschrieben<sup>[14, 15]</sup>.

Höhere Homologe, wie die Benzo-kondensierten Benzimidazo[2,1-a]isochinoline **14** wurden aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit dem Benzimidazol **15** auf die Eignung als potentielle Agenzien in der Krebs-Chemotherapie untersucht<sup>[12]</sup>.



Die schwierige Herstellung und häufig vielstufige Synthese mit geringer Ausbeute sind ein Grund dafür, daß nicht viele solcher Verbindungen bekannt sind. *Fletcher* et al. gelang eine

relativ einfache Synthese des Benzimidazo[2,1-a]pyridins **18**, ausgehend von Cyanomethylpyridiniumiodid (**16**) und (1R)-(-)-Myrtenal (**17**)<sup>[13]</sup> (s. **Abb. 1.1-4**).



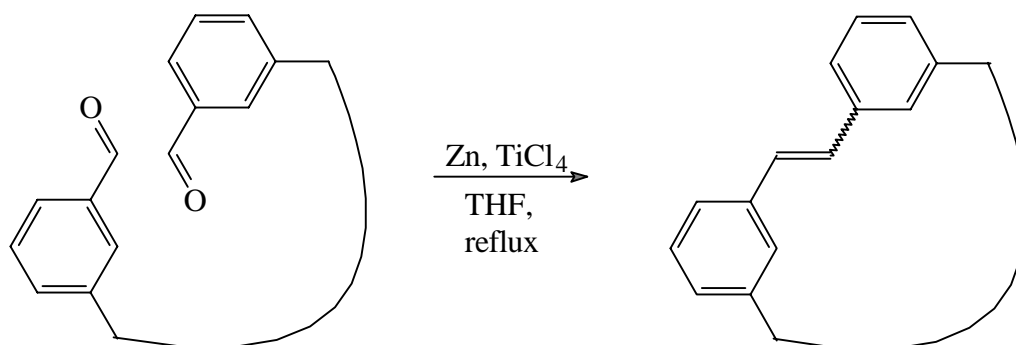
a: NH<sub>4</sub>OAc (oder NaOAc), Formamid, 60°C, Eliminierung von Pyridin, H<sub>2</sub>O, HCN; 79% (71%) Ausbeute

**Abbildung 1.1-4:** Synthese des Benzimidazo[2,1-a]pyridin **18** nach *Fletcher et al.*<sup>[13]</sup>

Untersuchungen von Cyclisierungen, wie sie durch **Abb. 1.1-2** wiedergegeben werden, sollen zeigen inwiefern diese Reaktionen zur einfachen Synthese von Biisochinolinderivaten einerseits und von substituierten Benzimidazo[2,1-a]isochinolinen andererseits geeignet sind.

## 1.2 Synthese und Photocyclisierung makrocyclischer Stilbenderivate

Stilbene gehören zu einer der am besten untersuchten Verbindungsklassen und sind von hohem materialwissenschaftlichem Interesse, z. B. in den Bereichen optische Aufheller, Laserfarbstoffe, optische Datenspeicherung, Photoleiter, photovernetzte Polymere, usw.<sup>[16]</sup>. Neben Wittig-, Siegrist- und Heck-Reaktionen ist die McMurry-Reaktion<sup>[17]</sup> eine Methode, Stilbenderivate zu erhalten, wiewgleich diese Synthese meist nur für symmetrische Stilbene sinnvoll ist.

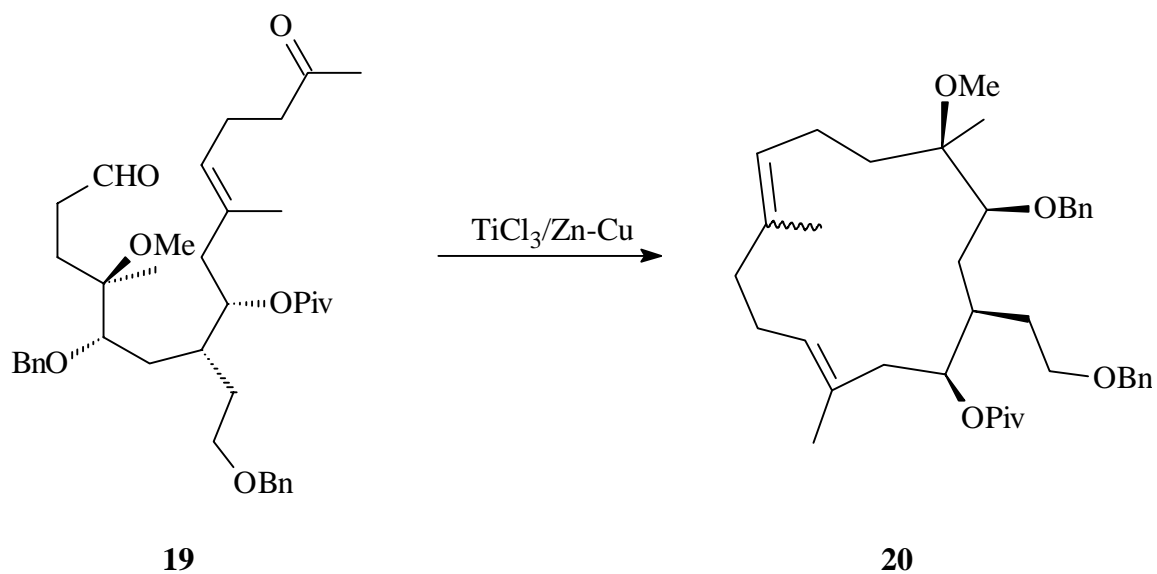


**Abbildung 1.2-1** : McMurry-Reaktion zur Stilbensynthese

Verbrückte Biscarbaldehyde, die auch als Grundbaustein bei der Synthese von Biisochinolininen des Typs **9** Verwendung finden, führen durch eine intramolekulare reduktive Kupplung, wie **Abb. 1.2-1** zeigt, zu einer Makrocyclisierung. Dabei zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Länge der Verbrückung und der Stereoselektivität. So führen z. B. die trimethylenverbrückten Dicarbonylverbindungen 1,3-Bis(4-formyl-3-methylphenyl)propan bzw. 1,3-Bis(4-acetyl-3-methylphenyl)propan zu den entsprechenden cyclischen *cis*-Stilbenen<sup>[18]</sup>. Durch lange Ketten verbrückte Stilbene verhalten sich hingegen, sofern keine weiteren Einflüsse bei der Kupplungsreaktion vorhanden sind, wie die nicht verbrückten und neigen im allgemeinen bevorzugt zu den *trans*-Produkten. So wird die McMurry-Reaktion auch in Schlüsselschritten zur Synthese von Naturstoffen verwendet, wie z. B. bei der Synthese des Crassinacetatmethylether **20**, der in 65%iger Ausbeute aus **19** erhalten wird (**Abb. 1.2-2**)<sup>[19]</sup>, oder eines achteckigen Rings im Verlauf der Synthese des Antikrebsmittels Taxol durch Nicolaou et al.<sup>[20]</sup>.

Aus den Anwendungsbeispielen ist bereits zu ersehen, daß die Chemie der Stilbene meist auf der Reaktivität der Doppelbindung beruht. Somit dienen solche Verbindungen als Ausgangsmaterialien chemischer Reaktionen, wie z. B. der Polymerisation, elektrocyclischer Reaktionen<sup>[21, 16]</sup> oder der Photocyclisierung<sup>[16, 22]</sup>. Bei zuletzt genannter Reaktion sind zwei Wege der Reaktionsführung bekannt. Die nichtoxidative Versuchsdurchführung ermöglicht den Zugang zu Dihydrophenanthrenen, während die oxidative Alternative in durchkonjugierten Phenanthrenderivaten resultiert. Zudem bietet die Photocyclisierung eine hervorragende Möglichkeit zur Synthese von Helicen<sup>[23, 22b]</sup>.





**Abbildung 1.2-2:** McMurry-Reaktion von **19** zum Crassinacetatmethylether **20**<sup>[19]</sup>

Verbrückende Substituenten, die kurz genug sind, diese freie Drehbarkeit einzuschränken, sind in der Lage, die sterisch ungünstige 4,5-Substitution zu favorisieren. Diese Regioselektivität konnte von *Castedo et al.*<sup>[24]</sup> in einem Einzelbeispiel gezeigt werden, indem 3,3'-verbrückte Stilbene ausschließlich zum 4,5-substituierten Phenanthren cyclisierten.

Untersuchungen zur Stereoselektivität der McMurry-Reaktion sowie die Regioselektivität der oxidativen Photocyclisierung in Abhängigkeit von der Länge der verbrückenden Kette sind Bestandteil dieser Arbeit.