

2. Synthese, Enantiomerentrennung und Anwendung C₂-symmetrischer 1,1'-Biisochinolinderivate

Die Synthese von konfigurationsstabilen 1,1'-Biisochinolinen und deren *N*-Oxiden ist von großem Interesse: Solche Verbindungen können aufgrund ihrer Atropchiralität geeignete organische Basen sowie Komplexliganden sein. Bislang sind nur einige wenige Versuche unternommen worden, Vertreter dieser Klassen als chirale Auxiliare^[25] oder als Liganden für enantioselektive Katalysatoren^[26] einzusetzen.

Nachdem vorangegangene Untersuchungen^[27] zeigten, daß die Umsetzung des Dimins **21a** im Zuge einer klassischen Pomeranz-Fritsch-Reaktion^[9] nicht zum zweifach cyclisierten Zielprodukt **9c** sondern lediglich zu 1.7% des einfach cyclisierten Isochinolins **22** führte^[27] (**Abb. 2-1**), soll versucht werden, **9c** durch die Varianten nach *Watanabe*^[28], *Shannon*^[29a], *Hendrickson*^[30] sowie eine Lewisäure-induzierte Cyclisierung zu synthetisieren, so daß die Eigenschaften des Zielmoleküls **9c** untersucht werden können.

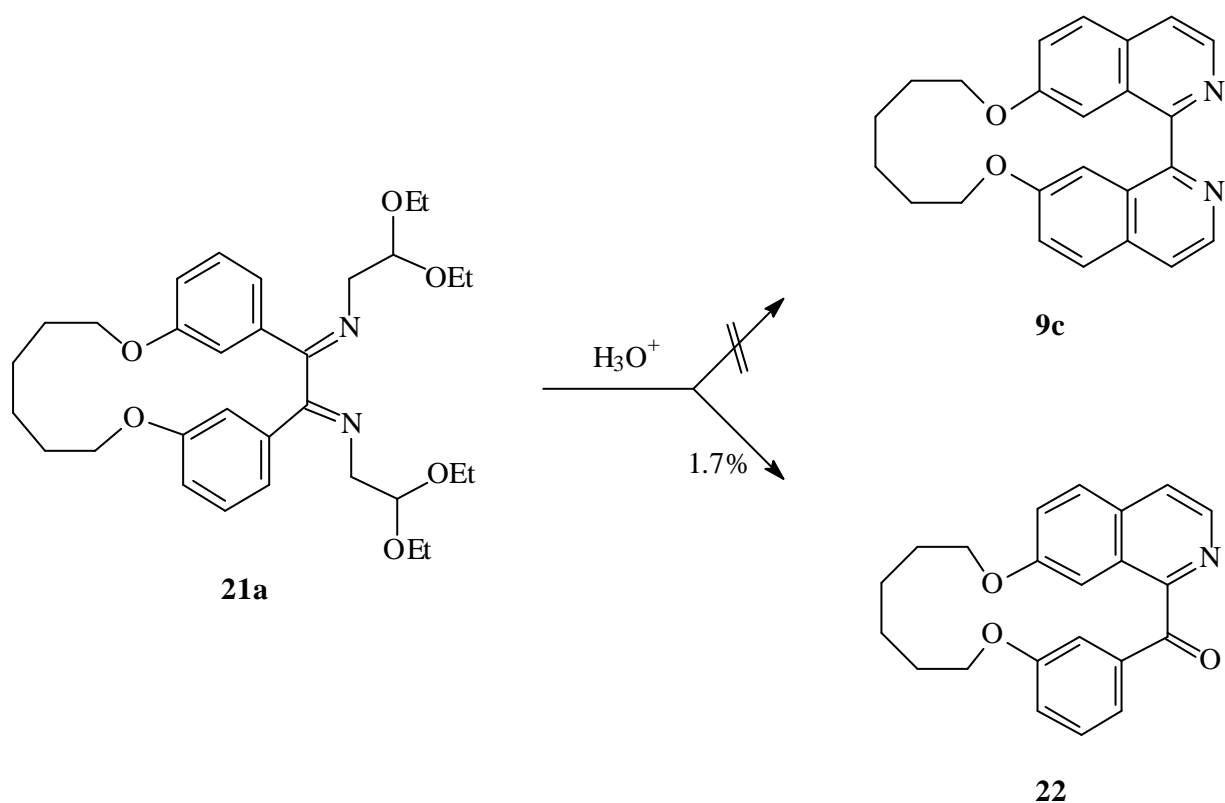
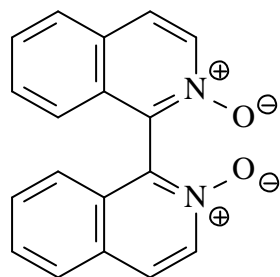


Abbildung 2-1: Synthese des Isochinolins **22** durch klassische Pomeranz-Fritsch-Synthese

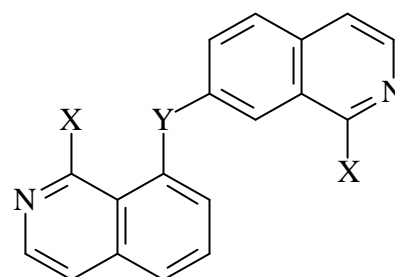
**10****Abbildung 2-2:** 1,1'-Biisochinolin-2,2'-dioxid (**10**)

Der "Ersatz" des freien Elektronenpaares am Stickstoff gegen eine polare N-O Bindung zum 1,1'-Biisochinolin-2,2'-dioxid (**10**)^[25, 31] verhindert die Rotation sowohl über den syn- als auch über den anti-Übergangszustand. Man erhält ein konfigurationsstabiles Molekül, daß isoelektronisch mit dem BINOL-Dianion ist. Durch den ionischen Charakter der N-O-Bindung (s. **Abb. 2-2**) sollte dieses Molekül besonders geeignet sein, Komplexe mit Metallsalzen einzugehen. Trotzdem sind keine Beispiele bekannt, in denen das *N,N'*-Dioxid **10** oder substituierte Verwandte mit Metallsalzen koordiniert wurden und die katalytische Aktivität untersucht worden ist. Anhand einiger

Beispiele soll die Bildung von Metallsalzkomplexen untersucht werden.

2.1 Synthese des Biisochinolins 9c

Bislang wurden alle Synthesen, die 1,1-Biisochinoline zum Ziel haben, durch Übergangsmetall-katalysierte Aryl-Kupplung eines entsprechenden 1-Halogenisochinolin bzw. durch Metall-induzierte Kupplung zweier Isochinoline durchgeführt. Teilhydrierte Verbindungen, wie das 3,3',4,4'-Tetrahydro-6,6',7,7'-tetramethoxy-1,1'-biisochinolin können hingegen mit Hilfe der Bischler-Napieralski-Kondensation hergestellt werden^[32]. Die intramolekulare Aryl-Kupplung von z. B. in 7,7'-Position verbrückten Bis-(halogenisochinolinen) **23** ergibt jedoch nur in mäßiger Ausbeute entsprechende Makrocyclen^[8].

**23**

X = Halogen; Y = Brücke

Im hier untersuchten Syntheseweg verläuft die Makrocyclisierung durch eine Pinakolkupplung zum Diol **24b** mit nahezu quantitativer Ausbeute (95%). Diesem exzellenten Schritt steht jedoch das Problem der zweifachen abschließenden Cyclisierung zum Biisochinolin gegenüber.

Die klassische Pomeranz-Fritsch-Reaktion verläuft durch eine intramolekulare elektrophile Substitution, indem das Säure-induziert intermediär am Acetalkohlenstoff gebildete Carbeniumion die *ortho*-Position des Aromaten angreift. Sie hat den entscheidenden Nachteil, daß der Iminstickstoff im sauren Milieu protoniert wird und dadurch die Reaktivität des elektrophilen Angriffs an den Aromaten durch einen -M-Effekt herabgesetzt wird.

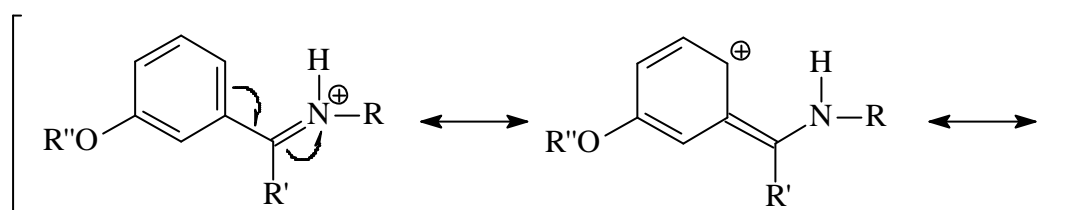
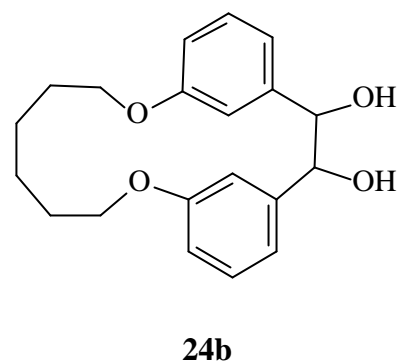


Abbildung 2.1-1: Mesomere Grenzformeln eines protonierten Benzaldimins

Die von der Pomeranz-Fritsch-Reaktion abgeleiteten alternativen Syntheserouten^[28, 29a, 30] versuchen diesem Effekt auf zwei Arten entgegenzuwirken. Zum einen wird das Imin zum Amin reduziert, so daß offensichtlich keine Konjugation zwischen dem Aromaten und dem Stickstoff vorhanden ist. Andererseits bewirkt die Einführung elektronenziehender Substituenten am Stickstoffatom die Verminderung der Elektronendichte und damit der Basizität am Stickstoffatom. Das begünstigt die Protonierung eines Sauerstoffatoms des Acetals und somit die Bildung des Carbeniumions, welches für den elektrophilen Angriff vonnöten ist. Edukt für die Varianten nach *Watanabe*^[28] und *Shannon*^[29] sind demnach das Diamin **25**, welches aus dem Diimin **21** durch katalytische Hydrierung hergestellt wird.

2.1.1 Katalytische Hydrierung des Diimins **21b**

Setzt man das Diimin **21b** bei einem Wasserstoffüberdruck von 2 bar und Anwesenheit von 20% Palladium (10%ig auf Aktivkohle) als Hydrierkatalysator^[33] um, so erhält man quantitativ das Diamin **25** (Abb. 2.1-2). Entscheidend ist dabei die Wahl des Katalysators sowie wahrscheinlich die Menge des Katalysators. Erste Versuche^[27] mit 10% Adamskatalysator (PtO₂/H₂)^[34] schlugen fehl, weil vermutlich eine geringe Restmenge Schwefel, die bedingt durch den Syntheseweg (bei der Swern-Oxidation^[35] entsteht Dimethylsulfid) vorhanden ist, den Katalysator desaktiviert. Aus Kostengründen wurde bei den Versuchen mit 20% Katalysator der preiswertere Palladium-Katalysator verwendet.

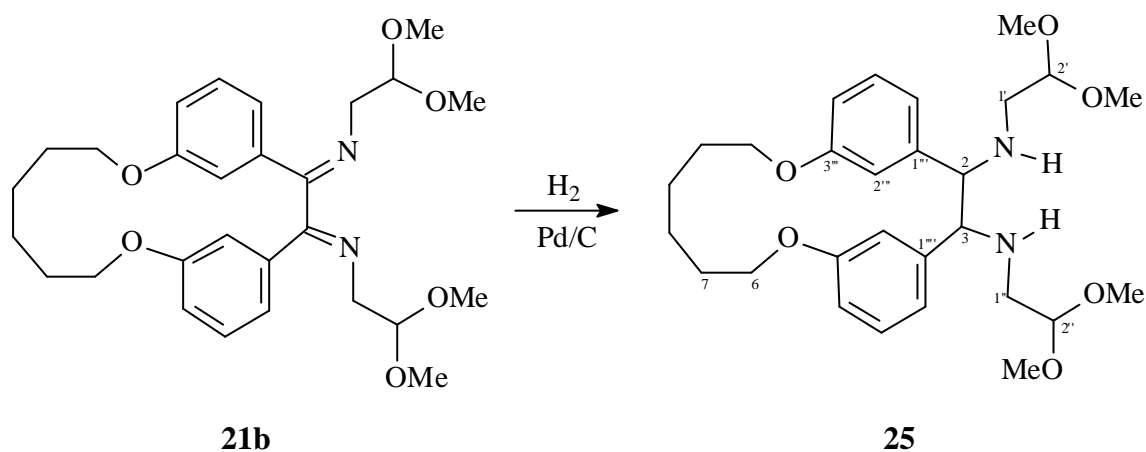


Abbildung 2.1-2: Synthese des Diamins **25**

Aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften läßt sich das Diamin **25** weder chromatographisch noch durch Kristallisation weiter reinigen, so daß **25** nur durch NMR-Spektroskopie identifiziert wird. Der charakteristische Unterschied im ¹H-NMR-Spektrum zum Edukt **21b** sind die entarteten Protonen der Ethylendiaminbrücke, die bei $\delta = 3.89$ ppm als Singulett in Resonanz treten. Der Hochfeldshift der diastereotopen Methylenwasserstoffatome der Seitenkette um $\Delta\delta = 0.98$ ppm ist bei dem Vergleich von Edukt und Produkt solcher Reaktionen typisch (Diimin **21b**: $\delta = 3.57$ und 3.64 ppm; Diamin **25**: $\delta = 2.59$ und $\delta = 2.66$ ppm). Durch die vorgegebene Ringgröße liegen die beiden Aromaten so dicht beieinander, daß die Protonen an den Kohlenstoffen C-2''' und C-2'''' im

Anisotropiebereich des jeweils komplementären Aromaten liegen und somit stark hochfeldverschoben bei $\delta = 5.89$ ppm in Resonanz treten.

Die Symmetrie des Moleküls wird durch die halbierte Zahl der Signale deutlich. Die Tatsache, daß nur ein Stereoisomer entsteht, kann dadurch erklärt werden, daß die Addition von H_2 an eine Doppelbindung im Sinne einer *syn*-Addition verläuft^[36]. Aufgrund der sterischen Wechselwirkungen der anspruchsvollen Acetalteilstruktur muß man von einer *trans*-Anordnung an der $-C=N$ - Bindung ausgehen, so daß die *meso*-Form des Diamins **25** entsteht.

2.1.2 Pomeranz-Fritsch-Isochinolin-Synthese: Variante nach Watanabe

Watanabe et al. gelang es Amine des in **Abb. 2.1-3** abgebildeten Typs direkt zum Isochinolin zu cyclisieren^[28]: Durch Einsatz des Amins statt eines Imins ist aufgrund der nun fehlenden Konjugation der Doppelbindungen kein mesomerer Effekt vorhanden, so daß die in **Abb. 2.1-1** gezeigte ungünstige mesomere Grenzformel mit der positiven Ladung im Phenylring ausgeschlossen ist, was für die elektrophile aromatische Substitution günstig sein sollte. Neben der Cyclisierung wird in der gleichen Reaktionssequenz dehydriert, so daß hier ein Reaktionsweg zur Verfügung steht, in dem auch 1-substituierte Isochinoline in moderater Ausbeute synthetisiert werden können.

Eigene Befunde, das makrocyclische Diamin **25** durch Umsetzung mit Chlorsulfonsäure in

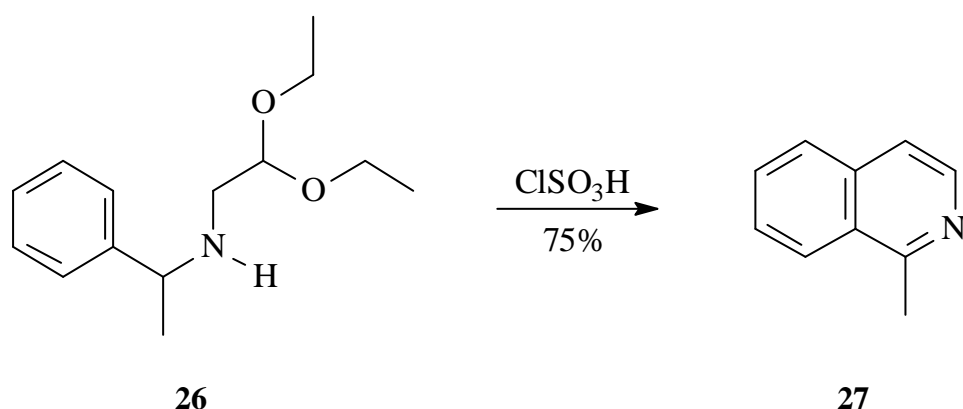


Abbildung 2.1-3: Isochinolinsynthese nach Pomeranz-Fritsch; Variante von Watanabe et al.^[28]

Dichlormethan bei -10°C bis RT zum Biisochinolin zu erhalten, liefern ein schwarzes Rohprodukt, aus dem weder Biisochinolin noch Edukt isoliert werden können.

2.1.3 Pomeranz-Fritsch-Isochinolin-Synthese: Variante nach Shannon

Durch Einführung eines *p*-Toluolsulfonylrestes am Aminstickstoff funktionalisierter Benzylamine gelang es *Shannon* und seinen Mitarbeitern 1972 Isochinoline zu synthetisieren^[29b]. Dabei dient der Sulfonylrest einerseits wie oben beschrieben als elektronenziehende Gruppe, andererseits bildet er auch die Abgangsgruppe, deren Abspaltung die Doppelbindung generiert. **Abbildung 2.1-5** zeigt Beispiele, in dem anhand dieser Methode in Ausbeuten bis 90% "einfache" Isochinoline **31** hergestellt werden können, die jedoch in der 1-Position des entstehenden Isochinolins **31** nicht substituiert sind.

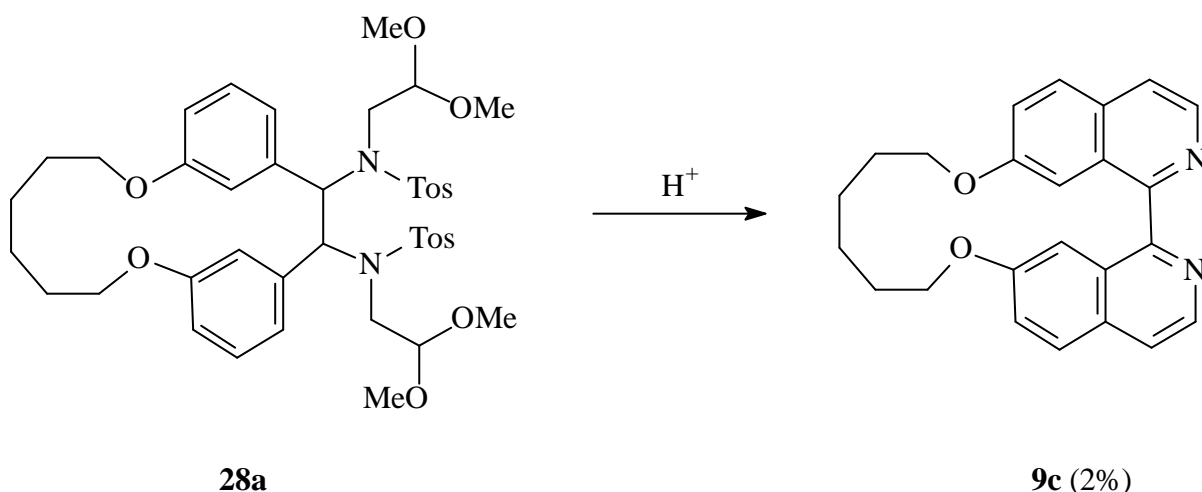
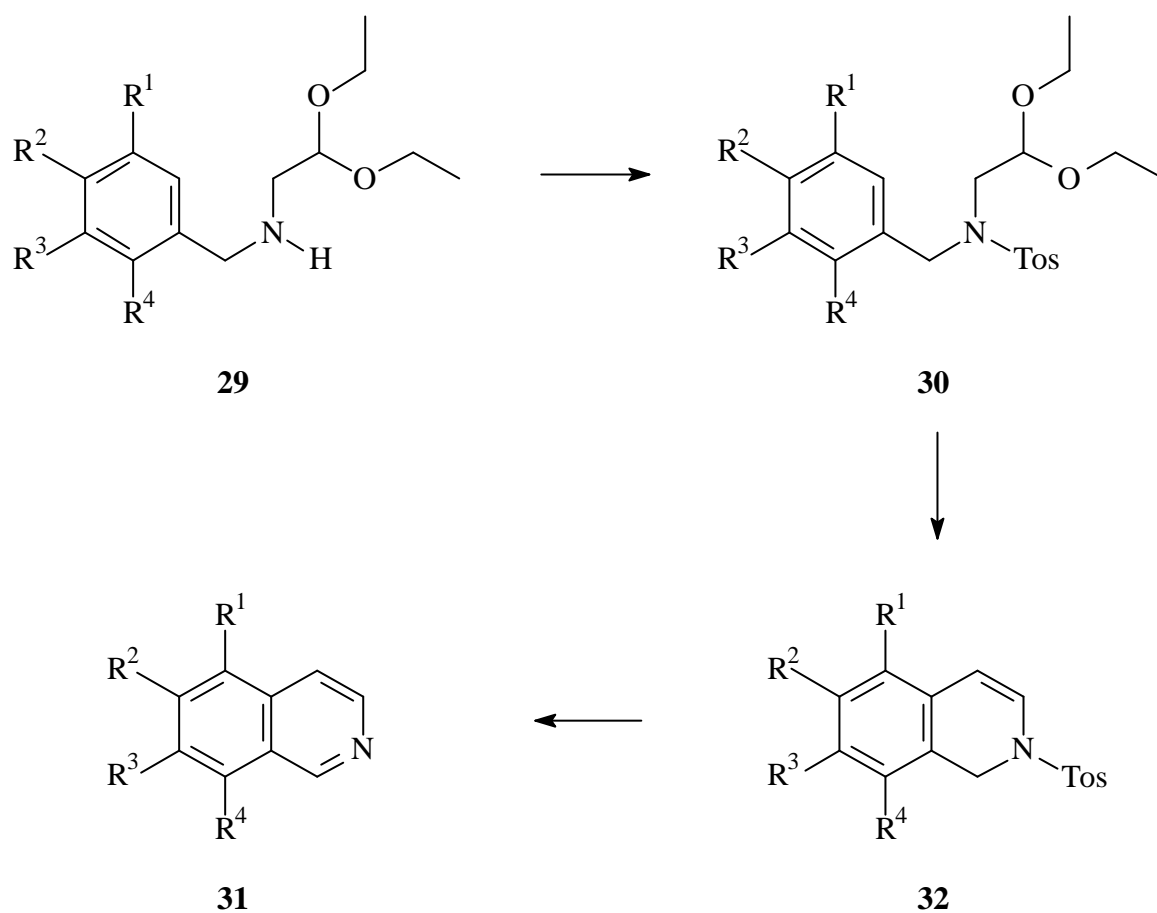


Abbildung 2.1-4: Synthese von **9c** aus dem ditosylierten Diamin **28a**

Die Umsetzung des Diamins **25** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Dichlormethan, mit Pyridin als Base, sollte zum entsprechenden ditosylierten Diamin **28** führen (**Abb. 2.1-4**). Die Aminstickstoffe erweisen sich allerdings als sterisch stark überfrachtete Zentren, wodurch der Angriff des Nucleophils erschwert ist. Da im Verlauf der Aufarbeitung kein Zwischenprodukt **28** isoliert werden kann, wird das Rohprodukt nach dem Abdestillieren des Lösemittels ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt. Die Umsetzung dieses Rohprodukts mit Methansulfonsäure in siedendem Dichlormethan liefert in 2% Ausbeute das leicht verunreinigte Biisochinolin **9c**.

Versuche, die sterisch anspruchsvolle Tosyl- durch eine kleinere Mesylgruppe auszutauschen führt auch nach dem Versuch der direkten sauren Cyclisierung des erhaltenen Rohprodukts (analog der Umsetzung mit dem Tosyl-Rest) zu keinem isolierbaren Produkt.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute
a)	H	H	OMe	H	70%
b)	OMe	OMe	OMe	H	90%
c)	H	O-CH ₂ -O		H	85%
d)	H	H	OMe	OMe	88%
e)	H	OMe	OMe	H	90%

Abbildung 2.1-5: Isochinolinsynthese nach *Shannon*^[29b]

2.1.4 Pomeranz-Fritsch-Isochinolin-Synthese: Lewisäureinduzierte Cyclisierung mit Titan-tetrachlorid

Nachdem *Vinot* und *Quelet*^[37] von der Lewisäureinduzierten Cyclisierung von Aminen wie **29** mit gasförmigem Bortrifluorid zum 4-Ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin berichteten, konnten *Forbes* et al.^[38] diesen Syntheseweg erweitern, indem sie die entsprechenden Imine mit einem Bortrifluorid-Essigsäure Komplex (40% BF₃) mit Trifluoracetanhydrid in Ausbeuten bis zu 82% zum Isochinolin cyclisierten. Aktivierende Gruppen in *meta*-Position zur Iminfunktion sind dabei von entscheidender Bedeutung, da nur unter dieser Voraussetzung das entsprechende Isochinolin isoliert werden konnte. Dies kann damit begründet werden, daß durch die Essigsäure, ähnlich wie bei der klassischen Pomeranz-Fritsch-Reaktion, ein protisches Reagenz zur Verfügung steht, welches in der Lage sein sollte den Iminstickstoff zu protonieren und durch den -M-Effekt die Reaktion zu deaktivieren. Zudem wirkt sich eine Substitution in der 1-Position des sich bildenden Isochinolins negativ auf die Ausbeute aus.

Verwendet man Lewisäuren wie z.B. Titan-tetrachlorid in aprotischen Lösemitteln, dann könnte, bedingt durch die Oxygenophilie des Titans, die Bildung des Carbeniumions im Vergleich zur Komplexierung des Stickstoffs bevorzugt sein. D. h., das Titan-tetrachlorid sollte an einem der beiden Acetalsauerstoffe koordinieren und die formale Abspaltung eines Alkohololats erleichtern.

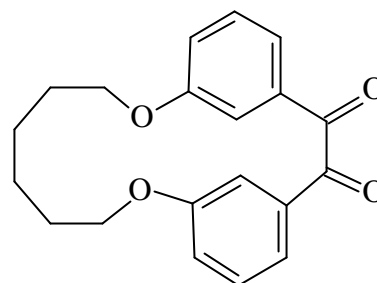
Setzt man das Diimin **21b** mit Titan-tetrachlorid in Dichlormethan um so erhält man in 13% Ausbeute das Biisochinolin **9c**. Überschüssiges Titanreagenz könnte zur Bildung stabiler, wasserlöslicher Titan-Biisochinolin-komplexe führen. Um dem entgegenzuwirken wird im Verlauf der Aufarbeitung das Reaktionsgemisch mit einem großen Überschuß Ethylendiamin gerührt, wodurch das Biisochinolin **9c** aus einem Komplex freigesetzt werden sollte.

2.1.5 Pomeranz-Fritsch-Isochinolin-Synthese: Methode nach Hendrickson

Die von *Hendrickson* und *Rodríguez*^[30] entwickelte Methode verläuft nach dem in **Abbildung 2.1-6** gezeigten Mechanismus. Ausgehend vom Imin **34** addiert man formal Ethylformiat und Trimethylphosphit. Dieses Intermediat **38** spaltet im Sinne einer Arbuzov-Umlagerung Chlormethan

unter Bildung des Carbamat-Phosphonat **36**, ab, welches Lewisäure-induziert mit Titan-tetrachlorid zum Isochinolin **35** cyclisiert.

Alle Reaktionsschritte können ohne Aufarbeitung durchgeführt werden, inklusive der Kondensation zum Imin. Ausgehend vom Diketon **33** erhält man in bis zu 18% Ausbeute das Biisochinolin **9c**, sowie 7% des nur einfach cyclisierten und anschließend hydrolysierten Isochinolinderivates **22**. Die relativ große sterische Hinderung, die an den Zentren C-2 und C-3 bei der Addition des Trimethylphosphits erwartet wird, sollte ebenfalls ein Grund dafür sein, daß die Ausbeute nicht höher ausfällt. Andererseits sind

**33**

Aufarbeitung und Reinigung limitierende Faktoren in Bezug auf die Ausbeute. Ein wichtiger Aspekt dürfte die Komplexierungsfähigkeit des gebildeten Isochinolins sein. Zur Freisetzung eventuell gebildeter Titan-Biisochinolin-Chelatkomplexe wird das Rohprodukt nach der wäßrigen basischen Aufarbeitung mit einem Überschuß an Ethylendiamin gerührt (s. auch Kapitel 2.1.4, S. 17). Aus der wäßrigen Phase kann auch nach Rühren mit Ethylendiamin kein weiteres Biisochinolin isoliert werden. Wegen der basischen Eigenschaften des Produktes **9c** wird bei der chromatographischen Trennung basisches Aluminiumoxid als stationäre Phase verwendet. Da das Biisochinolin **9c** jedoch nicht als einheitliche Fraktion, sondern über einen breiten R_f -Bereich die Chromatographiesäule verläßt, müssen durch weitere Reinigungsmaßnahmen Ausbeuteverluste in Kauf genommen werden.

Das IR-Spektrum von **9c** zeigt die schwache bzw. mittelstarke Absorptionsbande bei $\tilde{\nu} = 3045 \text{ cm}^{-1}$, 2932 cm^{-1} und 2859 cm^{-1} , hervorgerufen durch die (C-H)-Valenzschwingungen des Aryl- und des Aliphantenteils. Das Signal bei $\tilde{\nu} = 1623 \text{ cm}^{-1}$ wird durch die (C=N-)-Valenzschwingung hervorgerufen.

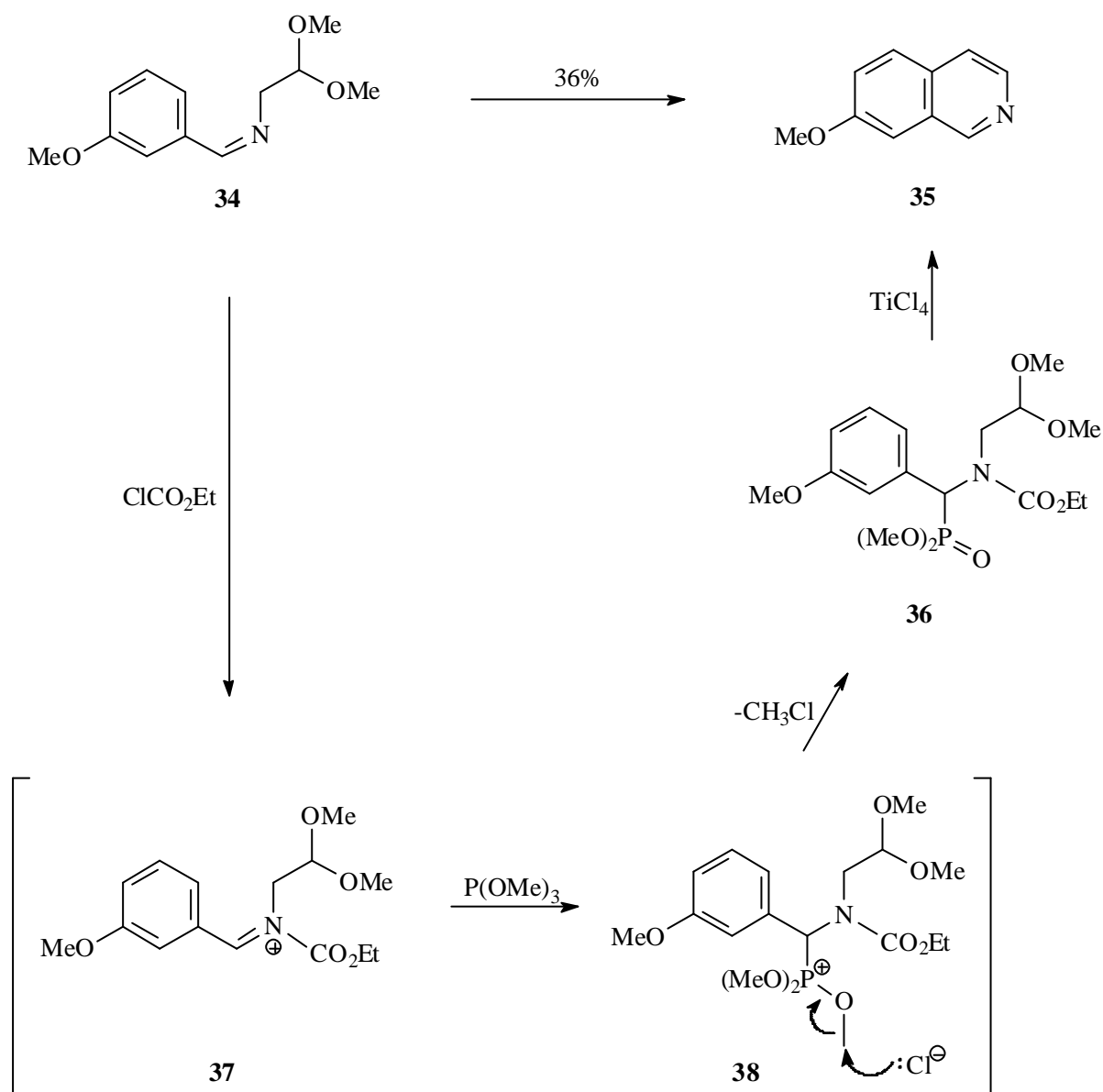


Abbildung 2.1-6: Mechanismus der Isochinolinsynthese, Variante nach *Hendrickson et al.*

Das Dublett bei $\delta = 8.70$ ppm ($^3J = 5.7$ Hz) im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist für Isochinoline typisch. Es wird den an C-3' und C-3'' gebundenen Wasserstoffatomen zugeordnet, diese koppeln mit dem *ortho*-ständigen Wasserstoff (C-4'/C-4'') bei $\delta = 7.74$ ppm, dessen Signal ebenfalls zum Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 5.7$ Hz aufspaltet. Die Methinprotonen des kondensierten aromatischen Kerns können aufgrund ihres Aufspaltungsmusters in Verbindung mit ihren Kopplungskonstanten eindeutig zugeordnet werden. Die Signale bei $\delta = 7.38$ ppm (Dublett von Dubletts) und $\delta = 7.86$ ppm (Dublett), die die gemeinsame Kopplungskonstante von $^3J = 9.0$ Hz besitzen, können als Signale der Protonen an den Kohlenstoffatomen C-6'/C-6'' sowie C-5'/C-5''

identifiziert werden. Das Dublett mit der für *meta*-substituierte Aromaten typischen Kopplungskonstante von $^4J = 2.4$ Hz, welches dem Methinwasserstoff an den Kohlenstoffzentren C-8'/C-8'' zugeordnet wird, ist verglichen mit Isochinolin ($\delta = 7.87$ ppm^[39]) stark hochfeldverschoben: $\delta = 6.84$ ppm. Dies erklärt sich durch die mangelnde konformative Beweglichkeit des Makrocyclus, wodurch die Wasserstoffe an den Kohlenstoffen C-8' und C-8'' in den Anisotropiebereich des jeweils komplementären aromatischen Systems gelangen. Die diastereotopen Protonen der Methylengruppen der Kohlenstoffe C-4/C-9 der aliphatischen Teilstruktur treten jeweils als Dublett von Dubletts von Dubletts bei $\delta = 3.90$ (4-H_a/9-H_a) und $\delta = 4.02$ ppm (4-H_b/9-H_b) in Resonanz. Die 2J -Kopplungskonstanten von $^2J = 11.6$ bzw. 11.4 Hz sind dabei für die geminalen Protonen und die 3J -Kopplungskonstanten im Bereich von $^3J = 8$ Hz und 3 bis 4 Hz sind für die vicinalen *cis*- und *trans*-ständigen Protonen charakteristisch.

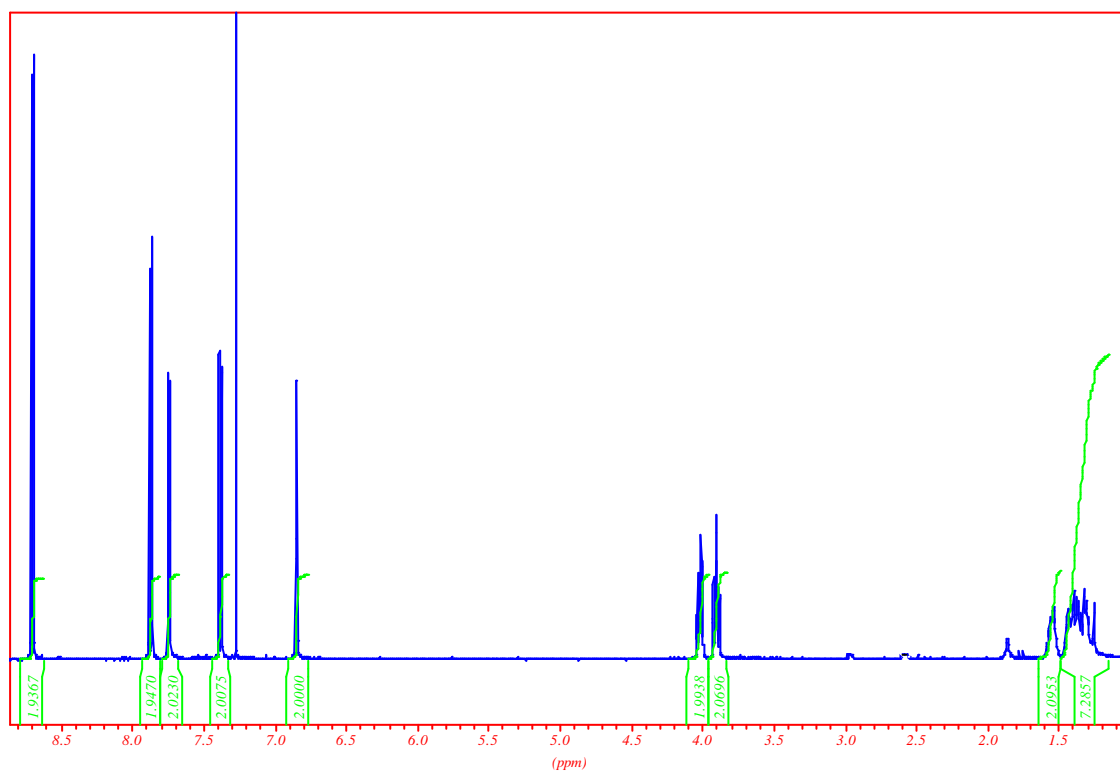


Abbildung 2.1-7: ¹H-NMR-Spektrum des Bisochinolins **9c** im Bereich von 1.0 bis 8.9 ppm

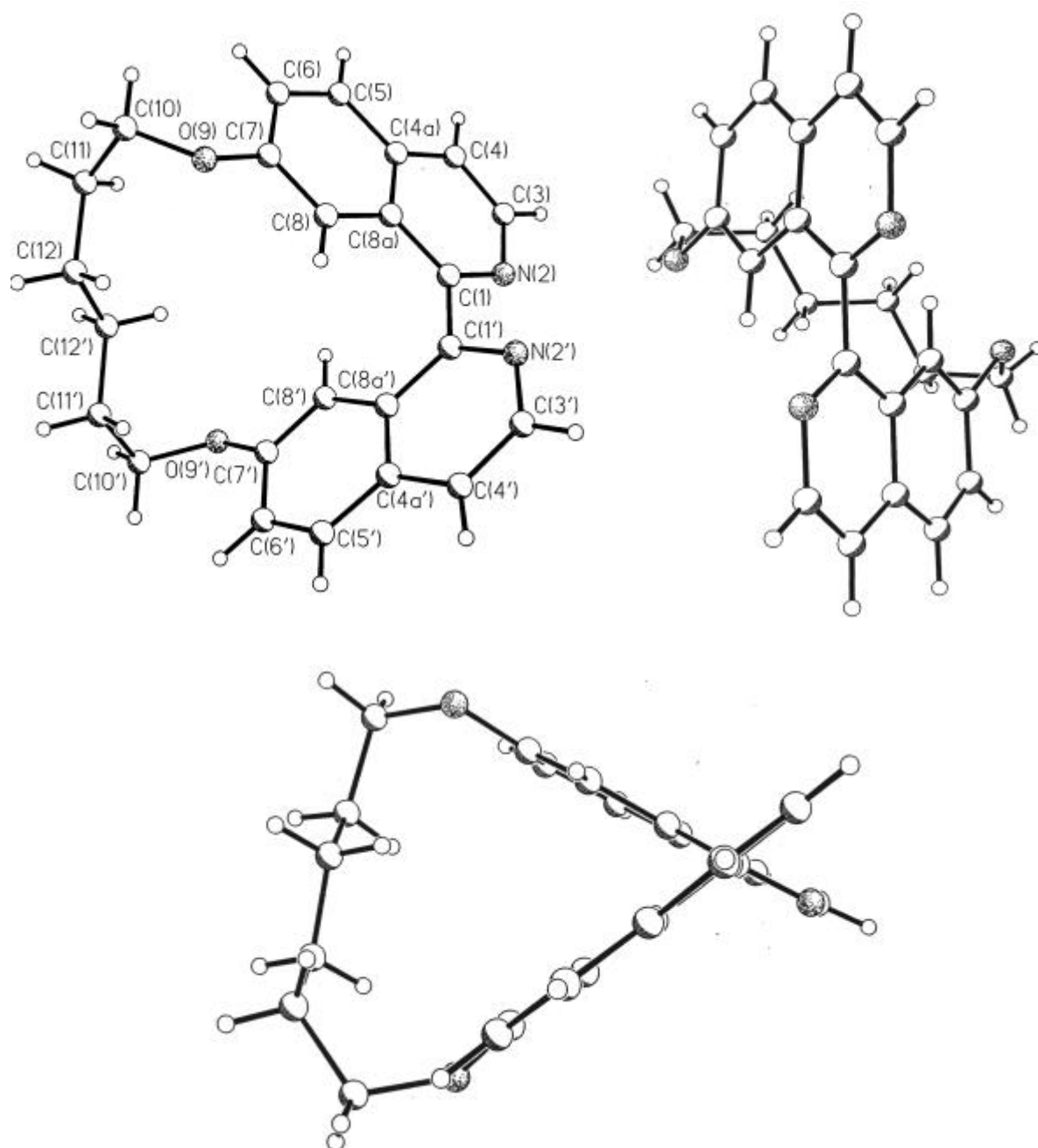


Abbildung 2.1-8: Perspektivische Ansichten der Molekülstruktur des Bisochinolins **9c** im Kristall

Die halbe Anzahl der Signale, sowohl im $^1\text{H-NMR}$ - als auch im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeugt von der Symmetrie des Moleküls.

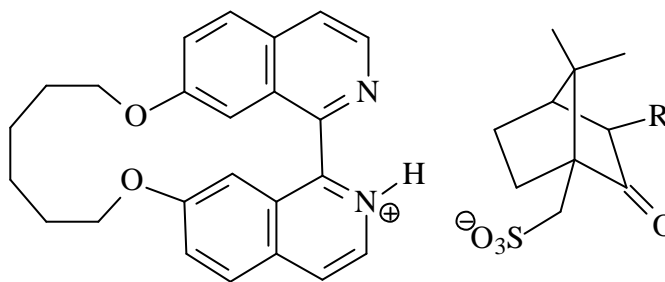
Der nicht unbedeutende Anteil der $[\text{M}^++2]$ und $[\text{M}^++1]$ -Peaks im MS ist ein Indiz für die Basizität des Bisochinolins **9c**. Der Molekülionenpeak ist auch gleichzeitig Basispeak. Das Zerfallsmuster ist in erster Linie durch die sukzessive Abspaltung der aliphatischen Dioxaoctandiyloxy-Kette bestimmt.

Gesichert werden diese Befunde durch die Röntgenstrukturanalyse, deren Ergebnis in **Abb. 2.1-8** wiedergegeben ist. Die obere Molekülhälfte des Biisochinolins **9c** ist mit ca. 10% fehlgeordnet, wodurch sich beispielsweise für die Bindung zwischen C(7)-O(9) ein deutlich veränderter Abstand im Vergleich zur C(7')-O(9')-Bindung ergibt. Im unteren Molekülteil stimmen die Abstände gut mit den berechneten Werten überein (**Abb. 2.2-1**). Die beiden planaren Isochinolin-Teileinheiten sind um die C-1-C-1'-Bindung um einen Diederwinkel von 63.3° verdreht (**Abb. 2.1-8** unten).

2.2 Racematspaltung und Bestimmung der absoluten Konfiguration des Biisochinolins **9c**

Die Enantiomertrennung des Biisochinolins **9c** wurde sowohl über die herkömmliche Art durch Bildung diastereomerer Produkte^[40] versucht, als auch mit Hilfe chiraler HPLC durchgeführt.

Setzt man das basische Biisochinolin mit einer chiralen Säure um, so kommt man in Abhängigkeit von der Säure zu unterschiedlichen Ergebnissen. Benutzt man L(+)-Weinsäure oder (+)-3-Bromcampher-10-sulfonsäure (Br-CSA) als chirale Auxiliare, so kann z. B. mit der (+)-3-Bromcampher-10-sulfonsäure ein



39a, R = H

39b, R = Br

Säure-Base-Addukt **39b** isoliert werden. Allerdings kann weder mit der Weinsäure noch mit der 3-Bromcampher-10-sulfonsäure enantiomerenreines bzw. enantiomerenangereichertes Biisochinolin **9c** erhalten werden.

In Analogie zur 3-Brom-substituierten Campher-10-sulfonsäure kann mit enantiomerenreiner Campher-10-sulfonsäure (CSA) und dem Biisochinolin **9c** das Säure-Base-Addukt **39a** isoliert werden. **Abbildung 2.2-3** (s. S. 25) zeigt das ¹H-¹H-COSY des Adduktes. Man kann deutlich den Biisochinolin- und den Camphersulfonsäureteil unterscheiden. Im Aromatenbereich erkennt man aufgrund der veränderten Elektronendichteverteilung durch die Protonierung einen Tieffeldshift aller

Signale. Da die Umprotonierung zwischen den beiden Stickstoffatomen im Rahmen der NMR-Zeitskala sehr schnell sein dürfte, sind mit dieser spektroskopischen Methode keine Unterschiede zwischen den beiden aromatischen Systemen erkennbar.

Nach dem Freisetzen des Biisochinolins **9c** durch Ausschütteln mit Natronlauge erhält man jedoch, im Gegensatz zum Versuch mit der (+)-3-Brom-campher-10-sulfonsäure, das enantiomerenangereicherte Produkt, das den reziproken Drehsinn im Vergleich zur jeweils eingesetzten Camphersulfonsäure aufweist. Das bemerkenswerte ist allerdings, daß die Mutterlauge entgegen der Erwartung nicht das entgegengesetzte Enantiomer angereichert enthält. Statt dessen weist das aus der Mutterlauge erhaltene Biisochinolin **9c** den gleichen Drehsinn auf. Daraus folgt, daß induziert durch die chirale Camphersulfonsäure, eine Deracemisierung stattgefunden hat. Anhand der **Abbildung 2.2-2** kann dies wie folgt erklärt werden: Die Protonierung eines Stickstoffs des Biisochinolins **9c** führt zur Verkürzung der Bindungen zwischen C-1 und C-1', aber auch zwischen der C-O-Bindung und der N-C-3'-Bindung des nichtprotonierten Aromaten. Das verdeutlicht, daß die in **Abbildung 2.2-1** gezeigte mesomere Grenzformel einen deutlich erhöhten Anteil besitzt, so daß man zwischen C-1 und C-1' partiellen Doppelbindungscharakter erhält.

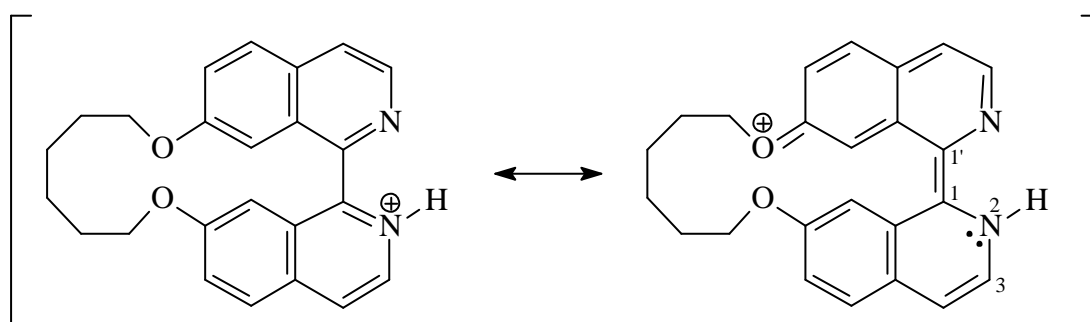


Abbildung 2.2-1: Wesentliche mesomere Grenzformeln des protonierten Biisochinolins **9c.H⁺**

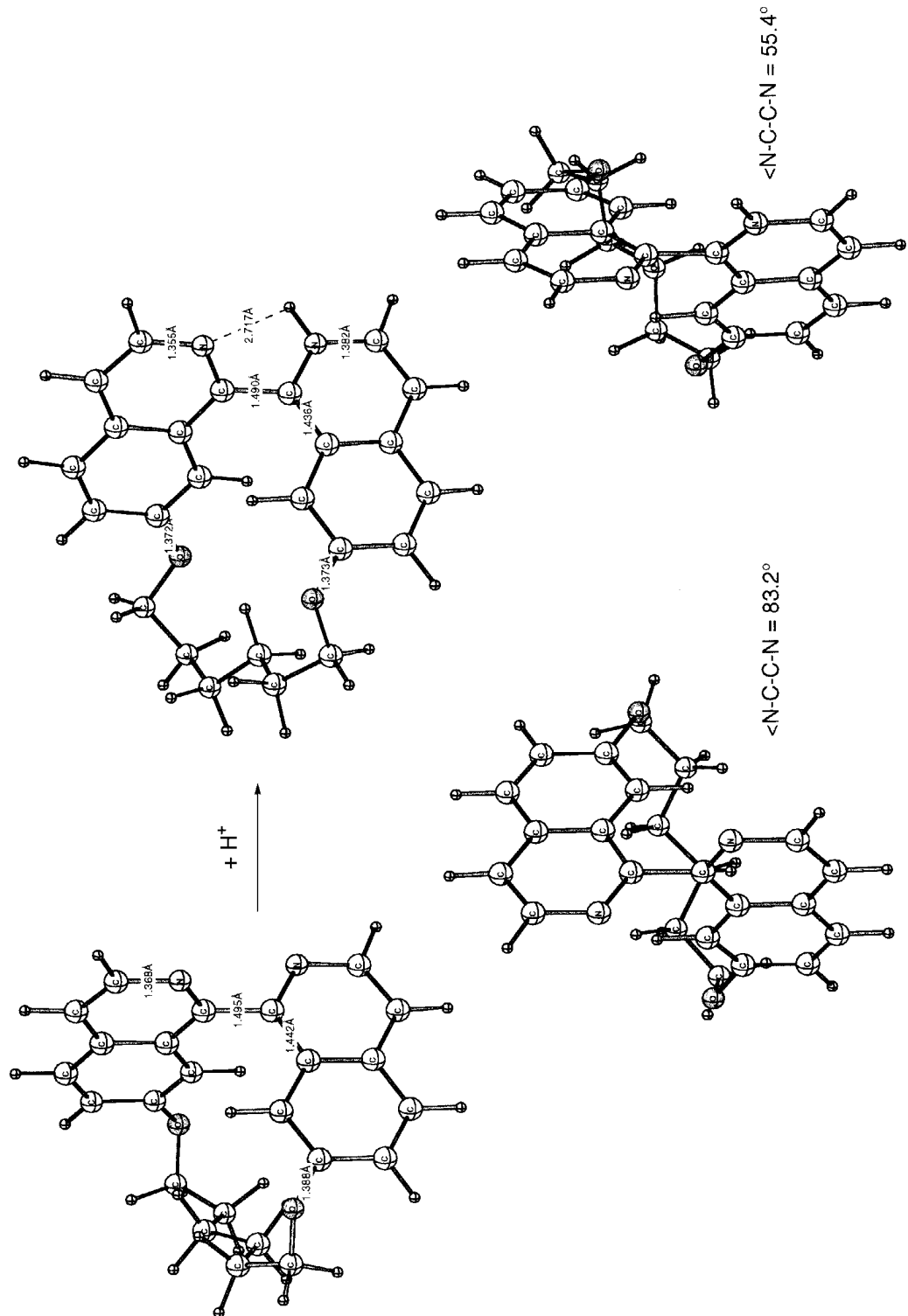


Abbildung 2.2-2: AM1 optimierte Geometrie des Bisochinolins **9c** und des einfach protonierten Bisochinolins (nach P. R. Schreiner)^[41]

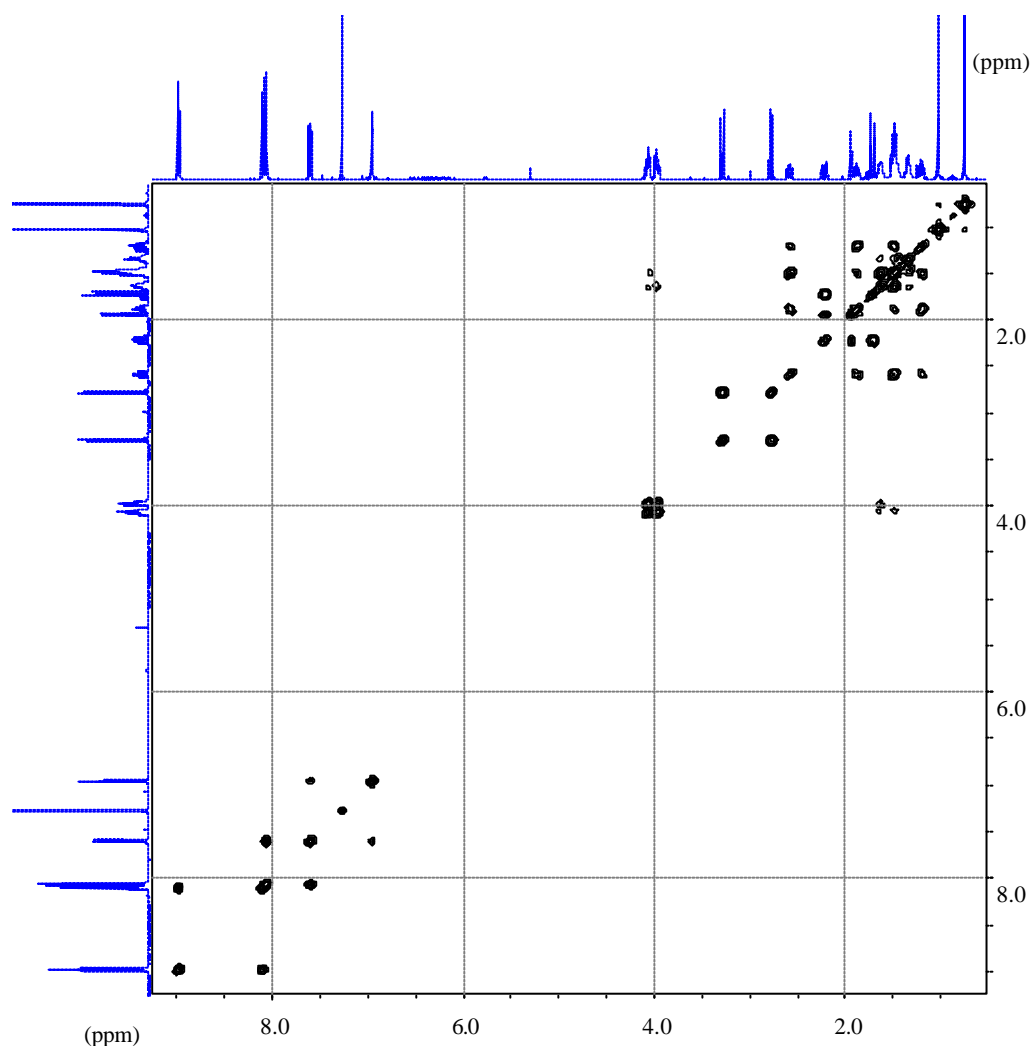


Abbildung 2.2-3: ^1H - ^1H -COSY des Säure-Base-Adduktes **39a** (s. S. 22)

Das spiegelt sich ebenso in dem stark verkleinerten Diederwinkel zwischen N-C-C-N wider, der von 83.2° (unprotoniert) auf 55.4° in der protonierten Form abnimmt. Ausgewählte Ergebnisse eigener Berechnungen (AM1^[42]) des unprotonierten Biisochinolins **9c** im Vergleich zum engen Ionenpaar des protonierten Biisochinolins mit Camphersulfonsäure **39a** (Konformer mit geringster Energie der Konformerensuche mit Hilfe des Sybyl Kraftfeldes^[42]) sind in **Tabelle 2.2-1** wiedergegeben. Die Aufweitung der Winkel zwischen C-1-C-1'-C-8a' bzw. zwischen C-1'-C-1-C-8a führt dazu, daß in einem *syn*-Übergangszustand die *peri*-Wasserstoffatome 8-H und 8'-H des protonierten Adduktes **39a**, verglichen mit denen in **9c**, weiter voneinander entfernt sind und das Molekül leichter racemisieren kann. Vorausgesetzt, das chirale Gegenion (Camphersulfonat) befindet

9c		39a	
Atome	Winkel in °	Atome	Winkel in °
N–C–1–C–1'	118.10	N–C–1–C–1'	116.71
N'–C–1'–C–1	118.11	N'–C–1'–C–1	116.52
C–1–C–1–C–8a	118.55	C–1'–C–1–C–8a	124.51
C–1'–C–1'–C–8'a	118.55	C–1–C–1'–C–8a'	123.94

Tabelle 2.2-1: Ausgewählte berechnete Bindungswinkel der Biisochinolinderivate **9c** und **39a**

sich tatsächlich im Sinne eines engen Ionenpaares in unmittelbarer Nähe zum Kation, was sicherlich von der Polarität bzw. der Solvatisierungseigenschaften des Lösemittels abhängt (vgl. S. 27), dann ergeben sich diastereomere Ionenpaare, die sich in ihrem Energieinhalt unterscheiden. Setzt man zudem voraus, daß bei einer gegebenen Temperatur die Aktivierungsbarriere der Drehung um die C–1–C–1'–Bindung überwunden wird, dann kann sich ein Gleichgewichtszustand zwischen dem Diastereomerenpaar einstellen, in dem das energieärmere Diastereomer überwiegt.

Abbildung 2.2-4 zeigt den zeitlichen Verlauf der Gleichgewichtseinstellung der Diastereomeren am Beispiel des 1:1-Gemischs aus racemischem Biisochinolin *rac*-**9c** und der linksdrehenden (–)-Camphersulfonsäure in Dichlormethan bei RT. Zwar besitzt (–)-CSA in Dichlormethan einen positiven Drehwert¹, die Lösung aus racemischer organischer Base **9c** und der Camphersulfonsäure besitzt hingegen einen negativen Drehwert. In Analogie dazu weist achirales 2,2'-Bipyridin im 1:1-Gemisch mit (–)-CSA in Dichlormethan ebenfalls einen negativen Drehwert auf. In dem Maße, in dem im Verlauf der Gleichgewichtseinstellung (**Abb. 2.2-4**) das rechtsdrehende Biisochinolin-Enantiomer (+)-**9c** angereichert wird, sinkt, ausgehend vom negativen Wert des racemischen Gemisches, der Betrag des Drehwertes. Nach der Deprotonierung ergibt sich ein enantiomerenangereichertes Biisochinolin **9c** mit positivem Drehwert.

¹ Der "Minus"-Drehwert der (–)-Campher-10-sulfonsäure ergibt sich aus der Messung in Wasser

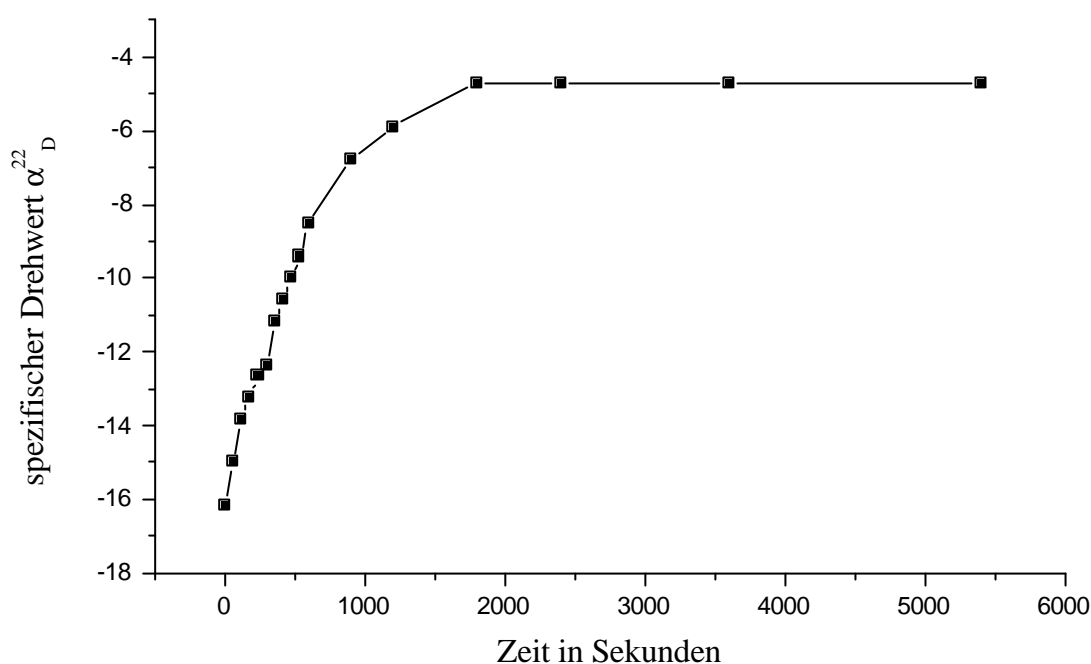


Abbildung 2.2-4: Zeitliche Änderung des spezifischen Drehwertes einer 1:1 Mischung aus Biisochinolin *rac*-**9c** und (-)-Camphersulfonsäure

Untersuchungen des freigesetzten Biisochinolins **9c** mittels analytischer HPLC mit Hilfe einer chiralen stationären Phase (DAICEL Chiralpak OT(+), Methanol) ergeben, daß bei einem spezifischen Drehwert von $[\alpha]_D^{22} = +26.67$ ($c = 0.36$ (CH_2Cl_2)) das entsprechende rechtsdrehende Enantiomer mit einem Enantiomerenüberschuß von $ee = 17.2\%$ ($R_t = 14.0$ und 16.9 min; im Verhältnis 41.4:58.6) enthalten ist. Der in Relation zum spezifischen Drehwert des reinen Enantiomers zu klein ausgefallene Wert kann durch Fehler in der Konzentration c zustande kommen: Verunreinigungen und Lösemittelreste, sowie Spuren der Camphersulfonsäure führen möglicherweise zur Verkleinerung dieses Wertes von $[\alpha]_D^{22} = +26.67$. Die Versuche mit (+)- und (-)-Campher-10-sulfonsäure ein Enantiomer anzureichern, liefern sehr unterschiedliche spezifische Drehwerte, deren Beträge zwischen $|[\alpha]_D^{22}| = 7$ und $|[\alpha]_D^{22}| = 27$ liegen (c zwischen 0.18 und 0.95). Scheinbar werden die Versuche durch den Wassergehalt beeinflusst (vgl. Diskussion S. 26)

Das enantiomerenreine Biisochinolin **9c** erhält man durch semipräparative chirale HPLC (DAICEL Chiralcel OD-H). Die erste Fraktion ($R_t = 19.7$ min) wird mit einem Enantiomerenüberschuß von ee

= 100% erhalten. In Abhängigkeit vom Lösemittel erhält man in Ethanol einen spezifischen Drehwert von $[\alpha]_D^{22} = -614.44$ ($c = 0.18$, EtOH) und in Toluol von $[\alpha]_D^{22} = -508.00$ ($c = 0.50$, Toluol). Der Enantiomerenüberschuß der zweiten Fraktion ($R_t = 45.2$ min) wird mit $ee = 99.6\%$ detektiert. Der spezifische Drehwert in Dichlormethan beträgt $[\alpha]_D^{22} = +569.80$ ($c = 0.26$, CH_2Cl_2), in Benzonitril $[\alpha]_D^{22} = +468.24$ ($c = 0.26$, Ph-CN) (**Tab. 2.3-1**).

Die CD-Spektren der beiden Fraktionen (-)-**9c** (1. Fraktion) und (+)-**9c** (2. Fraktion) belegen, daß es sich um ein Enantiomerenpaar handelt (**Abb. 2.2-5**). Mit Hilfe der Exciton-Chiralitäts-Methode^[43] kann die absolute Konfiguration der Enantiomere völlig eindeutig zugeordnet werden. Der qualitative Vergleich der UV-Spektren eines homologen, "einfachen" Isochinolins, wie dem 7-Methoxyisochinolin (**35**, s. S. 19; Maxima bei 233, 255 und 337 nm in Methanol)^[44], mit dem "dimeren" Biisochinolin **9c** (Maxima bei 226, 265, 348 nm in Acetonitril) belegt, daß das Chromophor des Biisochinolins quasi aus den Chromophoren zweier einzelner Isochinoline zusammengesetzt ist. Aufgrund der zu geringen Auflösung des UV-Spektrums kann der Davydov-Split ($\Delta\lambda$) nicht beobachtet werden. Dieser Split gibt die Energiedifferenz der beiden Energieniveaus an, die durch die Aufspaltung der beiden Chromophore im angeregten Zustand zustande kommt (s. **Abb. 2.2-5**).

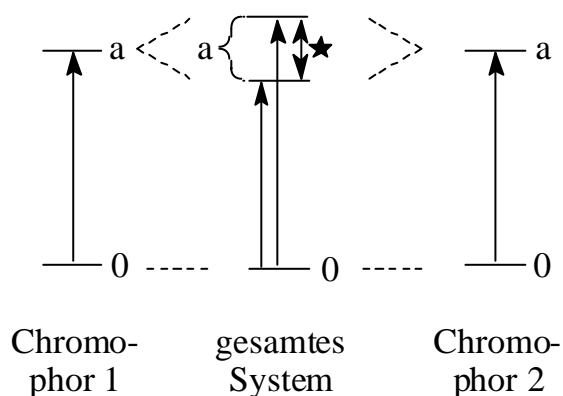


Abbildung 2.2-5: Durch Exciton-Wechselwirkung zwischen zwei Chromophoren 1 und 2 spalten die angeregten Zustände in zwei Energieniveaus auf. Die mit dem Stern gekennzeichnete Energiedifferenz wird auch Davydov-Split genannt. 0 gibt qualitativ die Energie des Grundzustands, a die des angeregten Zustands wieder.

Man betrachtet nun nacheinander die Übergangsmomente in der Längsachse der einzelnen Chromophore der beiden Enantiomere, leitet daraus das Vorzeichen der Cottoneffekte ab und vergleicht diese Überlegungen mit dem experimentell bestimmten CD-Spektrum. Dieser Vorgang sei anhand des S-Enantiomers erklärt (vgl. **Tab. 2.2-2**): Für die elektrischen Übergangsdipolmomente der einzelnen Chromophore sind zwei Einstellung möglich. Die linke Abbildung zeigt die gleichgerichtete, die Rechte die entgegengerichtete Ausrichtung der Dipolmomente. Der Zustand mit gleichgerichteter Anordnung der elektrischen Dipole ist energetisch ungünstiger und hat somit einen höheren Energieinhalt (oberes Energieniveau in **Abb. 2.2-5**). Daraus folgt, daß die entsprechende Absorption bei kürzerer Wellenlänge detektiert wird. Das resultierende Dipolmoment μ_e zeigt in der Abbildung von links nach rechts. Das magnetische Dipolmoment μ_m ergibt sich aus den Anteilen der Vektoren, die nicht gleichgerichtet sind. Im linken Fall zeigt dieser Anteil von μ_e im vorderen Vektor nach oben und im unteren Vektor nach unten. Daraus ergibt sich mit der Rechte-Hand-Regel^[45] ein dem resultierenden elektrischen Dipolmoment μ_e entgegengerichtetes magnetisches Dipolmoment μ_m . Die Änderung $\Delta\varepsilon$ ist proportional zum Skalarprodukt des magnetischen und elektrischen Dipolmoments^[46] und somit negativ. Für den rechten Fall der entgegengerichteten elektrischen Dipolmomente der einzelnen Chromophore ergibt das Skalarprodukt des magnetischen und elektrischen Dipolmoments dementsprechend ein positives $\Delta\varepsilon$. Vergleicht man dieses Ergebnis mit dem experimentell ermittelten CD-Spektrum so kann der Fraktion, deren langwelliger Cottoneffekt (1. Cottoneffekt) positiv und kurzwelliger Cottoneffekt (2. Cottoneffekt) negativ ist, die S-Konfiguration zugeordnet werden. Das trifft hier für die

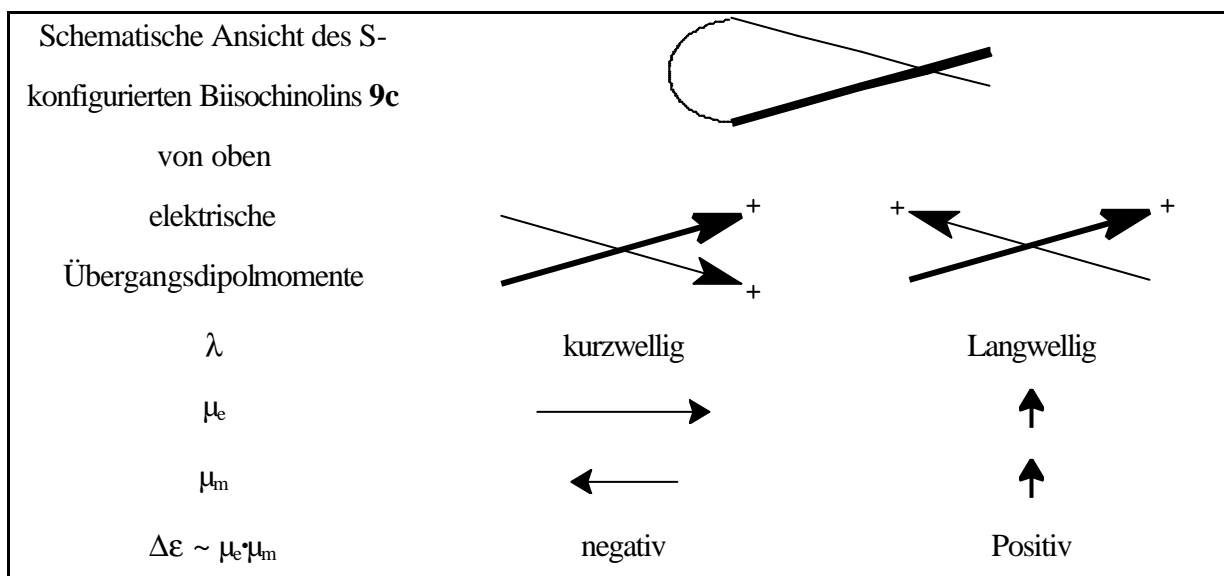


Tabelle 2.2-2: Bestimmung der Cottoneffekte bei S-**9c** mit Hilfe der Exciton-Chiralitäts-Methode

zweite Fraktion der HPLC-Trennung zu. Die gleiche Überlegung für die R-Konfiguration führt zu einem ersten negativen und zweiten positiven Cottoneneffekt. Daraus folgt die Zuordnung der R-Konfiguration zur ersten Fraktion (vgl. **Abb. 2.2-7**).

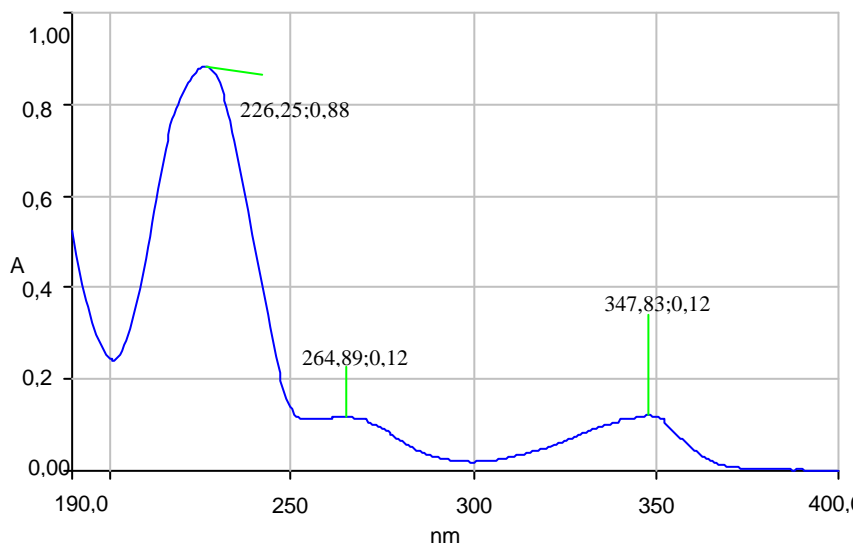
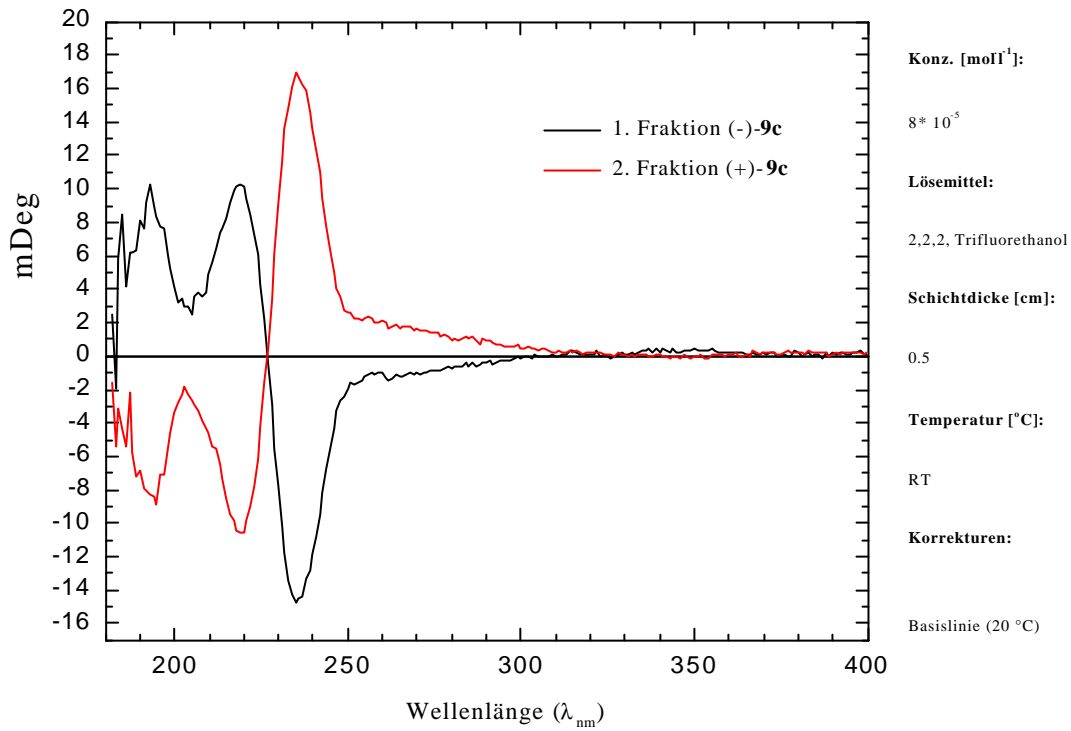


Abbildung 2.2-6: CD-Spektren und UV-Spektrum (in Acetonitril) von (+)- und (-)-1,2(1,7)(7,1)-Diisochinolina-3,10-dioxacyclodecaphan (**9c**) in 2,2,2-Trifluorethanol bei RT

Diese Ergebnisse stimmen sowohl mit dem von *Harada* und *Nakanishi* anhand eines natürlichen, axial chiralen Isochinolin-Alkaloids erhaltenen Resultat^[43] als auch mit den Resultaten der Alkylsubstituierten Biisochinoline **8** überein^[7].

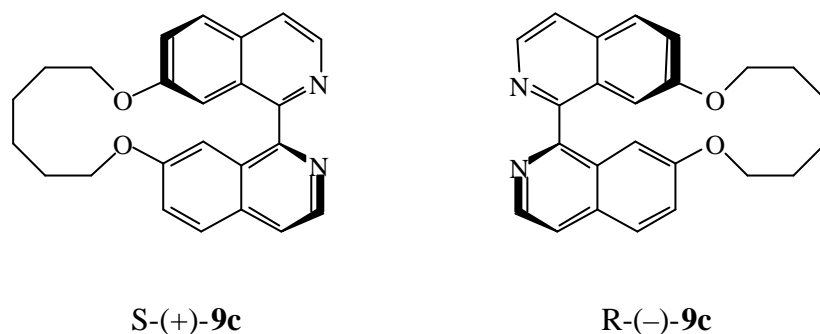


Abbildung 2.2-7: Zuordnung der absoluten Konfiguration zum Biisochinolin **9c**

2.3 Racemisierungsgeschwindigkeiten und freie Aktivierungsenthalpien für die Racemisierung des Biisochinolins in Abhängigkeit von Temperatur und Lösemittel

Die Racemisierung des Biisochinolins **9c** läßt sich über den Drehwert im Rahmen einer Langzeitmessung verfolgen. In Abhängigkeit von der zugeführten thermischen Energie wird die Aktivierungsbarriere für die Drehbarkeit der C-1–C-1'-Bindung, die im *syn*-Übergangszustand durch die sterische Hinderung der Wasserstoffe in den 8-Positionen zustande kommt, unterschiedlich schnell überwunden. Die sich ergebende Racemisierung läßt sich durch die Abnahme des Drehwertes verfolgen, da dieser im allgemeinen proportional zur Konzentration des entsprechenden Enantiomers ist (Ausnahmefälle siehe Lit.^[47]). Für eine Gleichgewichtsreaktion erster Ordnung^[48] ergibt die Auflösung des Geschwindigkeitsgesetzes^[49], indem man die Konzentration der Anfangssubstanz durch den spezifischen Drehwert ersetzt, die Gleichung (1).

$$\ln \frac{\mathbf{a}_t}{\mathbf{a}_0} = -(k_{\text{hin}} + k_{\text{rück}})t \quad (1)^{[49]}$$

α_t	spez. Drehwert zur Zeit t
α_0	spez. Drehwert zur Zeit t = 0
k	Geschwindigkeitskonstanten der Hin- bzw. Rückreaktion
t	Zeit in Sekunden

Abbildung 2.3-1 zeigt die zeitliche Abnahme des spezifischen Drehwertes $[\mathbf{a}]_D^T$ in verschiedenen Lösemitteln bei $T = 78^\circ\text{C}$ und $T = 75^\circ\text{C}$. In Toluol, einem relativ unpolaren aprotischen Lösemittel verläuft die Racemisierung bei $T = 78^\circ\text{C}$ verhältnismäßig langsam.

Die halblogarithmische Auftragung ergibt in sehr guter Näherung eine Gerade, was eindeutig für die Richtigkeit der Annahme einer Umsetzung erster Ordnung spricht. Mit der Vereinfachung, daß die Geschwindigkeitskonstanten von Hin- und Rückreaktion gleich sind (aufgrund gleicher physikalischer Eigenschaften von Enantiomeren außer gegenüber polarisiertem Licht), entspricht die Steigung der Regressionsgeraden (Gleichung (2)) der doppelten Geschwindigkeitskonstante $2k = k_{\text{hin}} + k_{\text{rück}}$ ($\Rightarrow k = 5.244 \cdot 10^{-5}$). Damit ergibt sich mit Gleichung (3) für das Beispiel 1, Lösemittel Toluol bei 78°C , eine Halbwertszeit von $t_{1/2} = 6609 \pm 56 \text{ s}$ (1 h 50 min 9 s).

$$y = -a \cdot x + b \quad (2)$$

y	$\ln \frac{\mathbf{a}_t}{\mathbf{a}_0}$
x	t
a	2k
b	Achsenabschnitt (theoretisch = 0)

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{2k} \quad (3)^{[49]}$$

$t_{1/2}$	Halbwertszeit
k	Geschwindigkeitskonstante

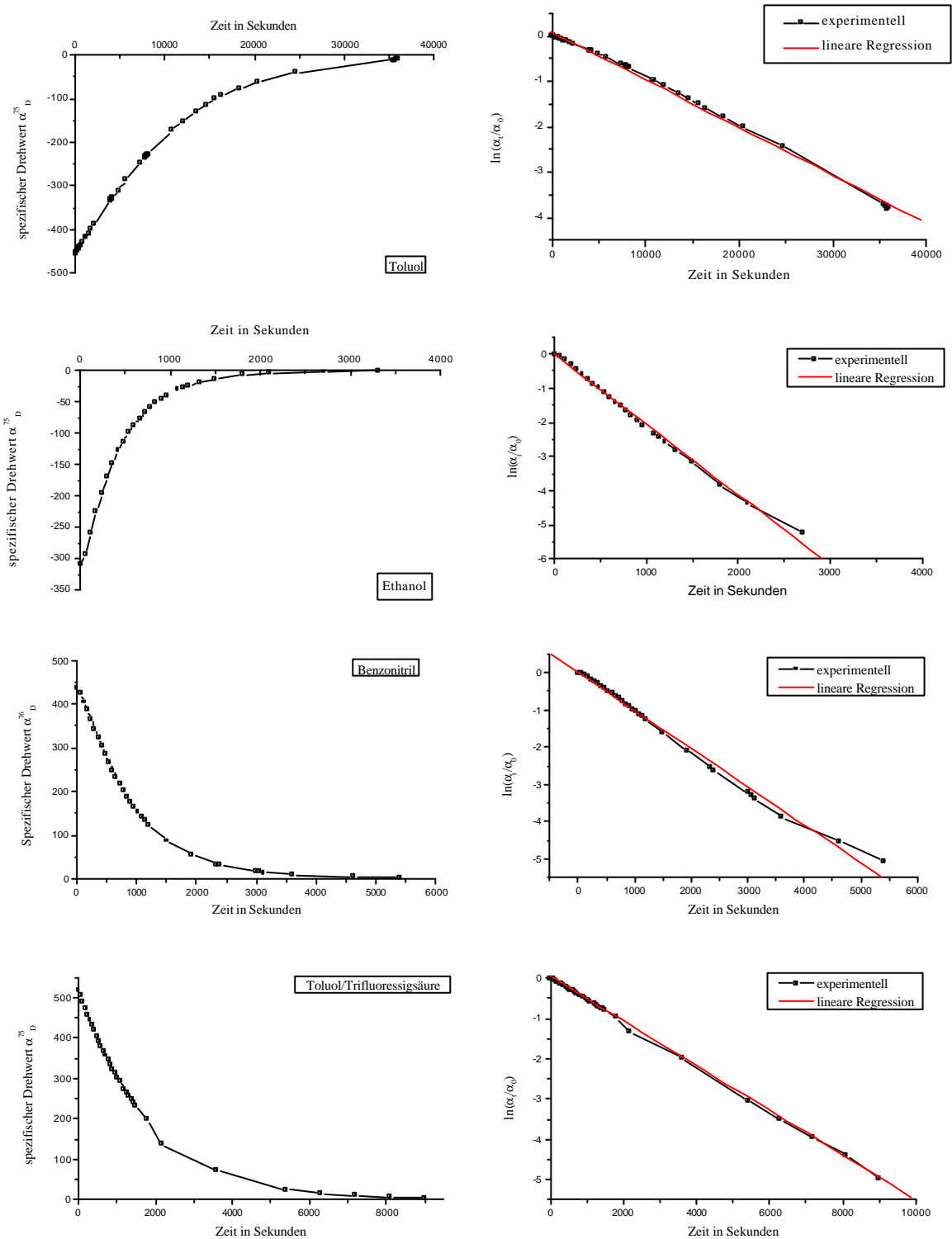


Abbildung 2.3-1: Untersuchung der Kinetik für die Racemisierung von R-(+)- und S-(-)-**9c** in unterschiedlichen Lösemitteln; links: Auftragung des spezifischen Drehwertes gegen die Zeit; rechts: halblogarithmische Auftragung, natürlicher Logarithmus des Verhältnisses des spezifischen Drehwertes zur Zeit t zu dem spezifischen Drehwert zum Zeitpunkt $t = 0$ gegen die Zeit mit der linearen Regressionsgeraden

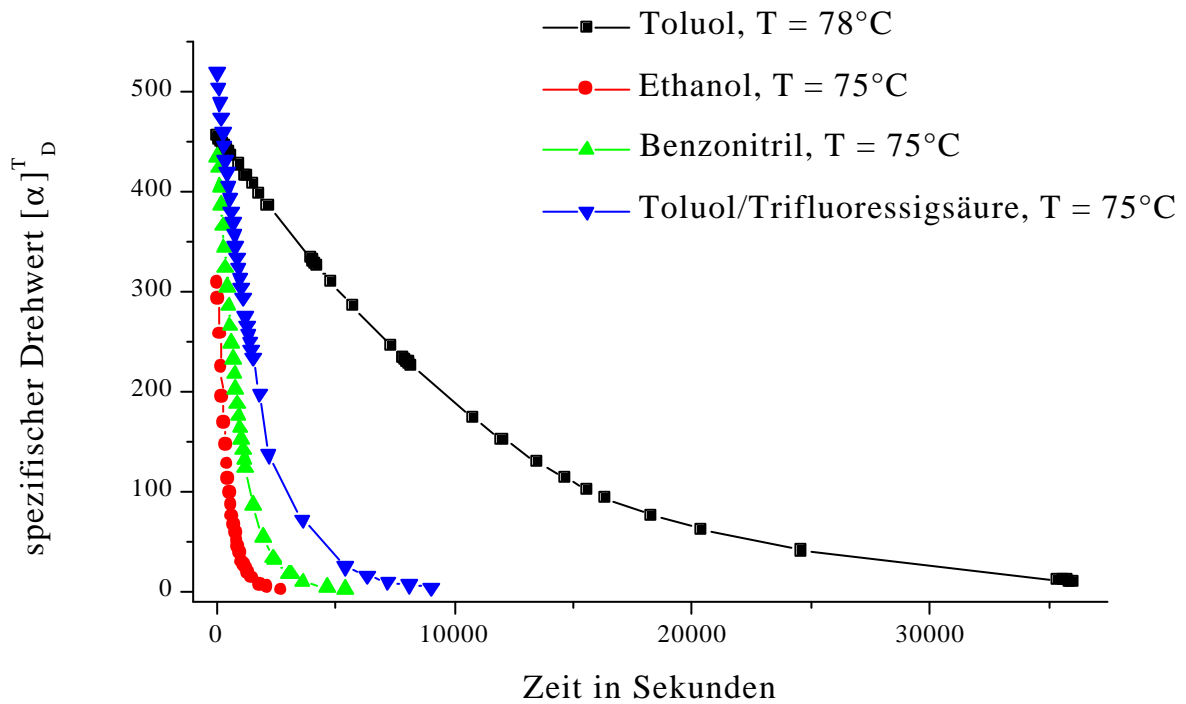
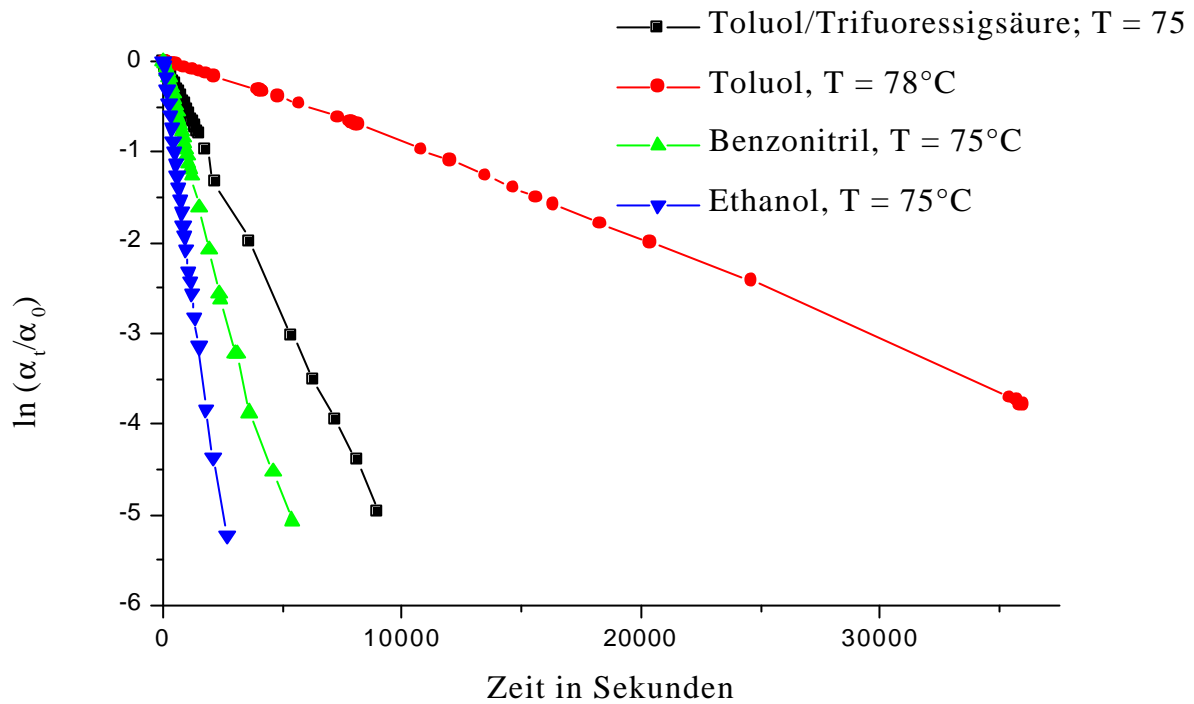


Abbildung 2.3-2: oben: $\ln \frac{a_t}{a_0}$ gegen t ; aus der Steigung ergibt sich $t_{1/2}$; unten: Abnahme des spezifischen Drehwertes (im Betrag) gegen die Zeit (gleiche Dimension für alle Beispiele)

Mit Gleichung (4)^[48] ergibt sich die freie Aktivierungsenthalpie bei einer Temperatur von 78°C von $\Delta G^\ddagger = 115.2$ kJ/mol. **Tabelle 2.3-1** (s. S. 38) zeigt eine Übersicht der verschiedenen Versuche mit unterschiedlichen Lösemitteln.

$$\Delta G^\ddagger = 0.01914 \cdot T \cdot [10.78 + \log(T \cdot t_{1/2})] \quad (4)^{[48]}$$

ΔG^\ddagger freie Aktivierungsenthalpie

T Temperatur in K

$t_{1/2}$ Halbwertszeit

In wasserfreiem Ethanol ergibt sich im Vergleich zum Toluol ein stark verändertes Bild. Bei einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 338 \pm 5$ s (5 min 38 s) errechnet sich bei einer Temperatur von 75°C eine freie Aktivierungsenthalpie von $\Delta G^\ddagger = 105.6$ kJ/mol. Die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Stickstoffatomen des Isochinolins und dem protischen Lösemittel könnte in Analogie zur oben beschriebenen Protonierung (s. S. 23) eines Stickstoffatoms einen entscheidenden Einfluß auf die Racemisierung besitzen.

Um den Einfluß von Wasserstoffbrückenbindungen bzw. einer Protonierung des Isochinolinstickstoffs durch ein protisches Lösemittel wie Ethanol abschätzen zu können, wird die Racemisierung in einem aprotischen Lösemittel mit vergleichbarer Polarität durchgeführt. Die Polarität des Lösemittels kann anhand der Dielektrizitätskonstante abgeschätzt werden. Diese ist temperaturabhängig und beträgt bei 75°C für Ethanol $\epsilon = 23.2$ ^[50]. Benzonnitril ist als Lösemittel mit einer Dielektrizitätskonstante von $\epsilon = 22.1$ ^[50] bei 70°C vergleichbar polar und besitzt zudem keine aciden Protonen. Die Untersuchungen zur Racemisierung in absolutiertem Benzonnitril zeigt eine im Vergleich zur Umsetzung in Ethanol doppelt so hohe Halbwertszeit von $t_{1/2} = 680 \pm 12$ s (11 min 20 s). Daraus ergibt sich nach Gleichung (4) eine entsprechend höhere freie Aktivierungsenthalpie von $\Delta G^\ddagger = 107.6$ kJ/mol.

Zur Untersuchung des Einflusses eines protonierten Übergangszustandes auf die Racemisierungsgeschwindigkeit wird eine starke organische Säure zugesetzt. Damit der Effekt nicht zu groß wird, d. h. damit die Racemisierung langsam genug ist, um detektiert werden zu können, wird mit einer Konzentration von einem Molprozent (bezogen auf ein Molekül **9c**) Trifluoressigsäure

zugesetzt. In Analogie zur in Kapitel 2.2 (s. S. 23ff) beschriebenen vereinfachten Drehbarkeit im protonierten Zustand des Biisochinolins **9c** führt der Zusatz achiraler Säure zum enantiomerenreinen Biisochinolin **9c** zur rascheren Racemisierung. Vernachlässigt man die wesentlich langsamere Racemisierung der unprotonierten Form, muß aber die Zeit betrachtet werden, in der das Biisochinolin **9c** protoniert vorliegt, bevor es wieder deprotoniert wird - denn nur diese Zeit bleibt dem Molekül zur Verfügung die Konfiguration zu ändern. Wenn der Zustand der Protonierung eines Moleküls ausreichend lang andauert, kann die Drehung um die C-1-C-1'-Bindung vollzogen werden. In Abhängigkeit von der Temperatur kann allerdings die Protonierung und Deprotonierung so rasch sein, daß nur wenige der kurzzeitig protonierten Moleküle genügend Zeit haben ihre Konfiguration zu ändern.

Demnach kommt der Säurekonzentration auf der einen Seite und der Geschwindigkeit des Prozesses Protonierung – Drehung um C-1-C-1'-Achse – Deprotonierung auf der anderen Seite große Bedeutung zu. D. h. die beobachtete Racemisierungsgeschwindigkeit setzt sich aus mehreren unabhängigen Geschwindigkeitskonstanten zusammen. Durch den Einfluß der Säurekonzentration wird vermutlich auch die Annahme einer Reaktion erster Ordnung unkorrekt. Die Berechnungen nach den Gleichungen (1) bis (4) haben somit nur einen Formalcharakter, der sich einzig auf die beobachtete Racemisierungsgeschwindigkeit bezieht. Die nahe eins liegende Korrelationskoeffizient r ist ein Indiz für die Zulässigkeit dieser Vereinfachung.

Bei einer Temperatur von 75°C ergibt sich dann formal mit den Gleichungen (1) bis (4) eine Halbwertszeit von 1253 ± 6 s (20 min 53 s) und eine freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger = 109.4$ kJ/mol. Zwar ist die Racemisierungsgeschwindigkeit geringer als in den verwendeten polaren Lösemitteln und demzufolge die Aktivierungsbarriere ΔG^\ddagger um ca. 2 bzw. 4 kJ/mol höher; der Vergleich zu reinem Toluol zeigt jedoch, bezogen auf die Halbwertszeit, eine um ca. eine halbe Zehnerpotenz beschleunigte Racemisierungsgeschwindigkeit. Das entspricht formal einer um ca. 6 kJ/mol erniedrigten freien Aktivierungsenthalpie.

Bei einer Temperatur von 22°C (die Racemisierung wurde über einen Zeitraum von zwei Stunden beobachtet) ergibt die lineare Regression ($r = 0.948$) der halblogarithmischen Auftragung eine sehr langsame Racemisierungsgeschwindigkeit mit einer Halbwertszeit von $t_{1/2} = 158300 \pm 16800$ s (43 h 58 min 20 s) und einer formalen freien Aktivierungsenthalpie von $\Delta G^\ddagger = 104.2$ kJ/mol (Gleichungen (1) bis (4)). Man erhält also bei 22°C im Vergleich zur Untersuchung bei 75°C eine verminderte Aktivierungsbarriere. Hier scheint der soeben diskutierte Fall einzutreten, daß die Protonierung im

Verhältnis zur benötigten Drehung (Racemisierung) lange andauert und somit in Relation zum Vorgang Protonierung - Deprotonierung eine hohe Anzahl an Racemisierungsvorgängen stattfindet.

Lösemittel	spez. Drehwert $[\alpha_D]^{22}$	T der Racemi- sierung in Kelvin	k in s ⁻¹	t _{1/2} ^a in Sekunden	ΔG [‡] in kJ/mol
Toluol	-508.00	351	5.24·10 ⁻⁵	6609 ± 56	115.2
Benzonitril	+468.24	348	5.10·10 ⁻⁴	680 ± 12	107.6
Ethanol	-614.44	348	1.03·10 ⁻³	338 ± 5	105.6
Toluol/Tri- fluoressigsäure	+591.60	348	2.77·10 ⁻⁴	1253 ± 6	109.4
Toluol/Tri- fluoressigsäure	+591.60	295	2.19·10 ⁻⁶	158300 ± 16800	104.2
Ethanol	+502.87	295	4.29·10 ⁻⁷	809000 ± 41400	108.2

Lösemittel	T in Kelvin	a	Δa	b	r
Toluol	351	1.05·10 ⁻⁴	8.95·10 ⁻⁷	0.08057	0.9984
Benzonitril	348	1.02·10 ⁻³	1.74·10 ⁻⁵	0.00354	0.9958
Ethanol	348	2.05·10 ⁻³	2.92·10 ⁻⁵	-0.03231	0.9977
Toluol/Tri- fluoressigsäure	348	5.53·10 ⁻⁴	2.45·10 ⁻⁶	0.01463	0.9997
Toluol/Tri- fluoressigsäure	295	4.38·10 ⁻⁶	4.64·10 ⁻⁷	0.0023	0.9483
Ethanol	295	8.57·10 ⁻⁷	4.39·10 ⁻⁸	-0.00575	0.9723

Tabelle 2.3-1: Maximale spezifische Drehwerte des Biisochinolins **9c** in Abhängigkeit des Lösemittels bei 22°C sowie Geschwindigkeitskonstanten, Halbwertzeiten und freie Aktivierungsenthalpien bei der Temperatur T, sowie die Parameter der Regressionsgeraden (Gleichung (2))

^a Halbwertzeiten t_{1/2} auf vier Stellen genau angegeben

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis errechnet sich für die Racemisierungsgeschwindigkeit in Ethanol bei 22°C eine Halbwertszeit von $t_{1/2} = 809000 \pm 41400$ s (224 h 430 min 20 s) und eine freie Aktivierungsenthalpie von $\Delta G^\ddagger = 108.2$ kJ/mol, also eine Erhöhung der Aktivierungsbarriere um 2.6 kJ/mol. Hier spielen die eben angestellten Überlegungen eine eher untergeordnete Rolle. Begründet werden kann das mit einem Wechsel im Mechanismus der Racemisierung, indem die sehr schwache Säure Ethanol das Biisochinolins **9c** nicht zu protonieren vermag. Die Erhöhung der Aktivierungsbarriere kann durch den bei 22°C geringeren Energieinhalt des Biisochinolins **9c** erklärt werden, der einen erhöhten Bedarf an Energie erfordert, um die Konfiguration zu wechseln.

Es zeigt sich somit, daß die Racemisierungsgeschwindigkeit sehr stark von der Polarität des Lösemittels abhängt. Aber auch die Fähigkeit, Wasserstoffbrückenbindungen eingehen zu können, oder die Bildung von Ionenpaaren durch Protonierung haben einen großen Einfluß. Der Wechsel eines polaren, protischen zu einem aprotischen Lösemittel vergleichbarer Polarität (gemäß Dielektrizitätskonstante) bedeutet hier eine Verdopplung der Halbwertszeit. Der Zusatz von einem Molprozent achiraler Säure zu einem unpolaren, aprotischen Lösemittel führt zu einer um den Faktor 5 erniedrigten Halbwertszeit. Daraus kann auf einen beschleunigenden Einfluß der Wasserstoffbrückenbindung und einen noch stärkeren Einfluß durch Protonierung im Übergangszustand geschlossen werden (vgl. **Abb. 2.3-2**).

2.4 Vorarbeiten zur Synthese chiral verbrückter, konfigurationsstabiler 1,1'-Biisochinoline

Nachdem gezeigt werden konnte, daß das Dioxaoctandiyl-verbrücktes Biisochinolin **9c** in Lösung ebensowenig konfigurationsstabil ist wie das von Yamamoto et al.^[8] synthetisierte Dioxabutandiyl-verbrückte Analogon, ist vorauszusehen, daß auch entsprechende Metallkomplexe, wie der $[\text{Rh}(\text{L})(\text{COD})]^+$ -Komplex^[8] ($\text{L} = 1,2(1,7)\text{-Diisochinolins-3,6-dioxa-cyclohexaphan (9a)}$), nicht konfigurationsstabil und somit diese Moleküle für enantioselektive Synthesen ungeeignet sein dürften.

Im folgenden sollen zwei Synthesepäne vorgestellt werden, durch die es gelingen kann, stereospezifisch ein verbrücktes konfigurationsstabiles Biisochinolin herzustellen. Beide Routen

nutzen gemeinsam die in Kapitel 2.1 vorgestellte Reaktionssequenz zur Synthese des Biisochinolins. Der entscheidende Unterschied ist, daß anstatt von Hexandiol **136b** von einem chiralen, enantiomerenreinen Diol **42** ausgegangen wird.

Abb. 2.4-1 zeigt schematisch die Synthese von **42.1** ausgehend von enantiomerenreinem R,R-Weinsäurediethylester (**40**) über den Heterocyclus **41**, welcher zum Diol **42.1** reduziert werden kann. *Kao et al.*^[51] gelang die Synthese des Dihydrodioxin **41a** (X = *o*-Phenylen) und *Funke* und *Paulsen*^[52] synthetisierten das entsprechende Diol **42.1a**.

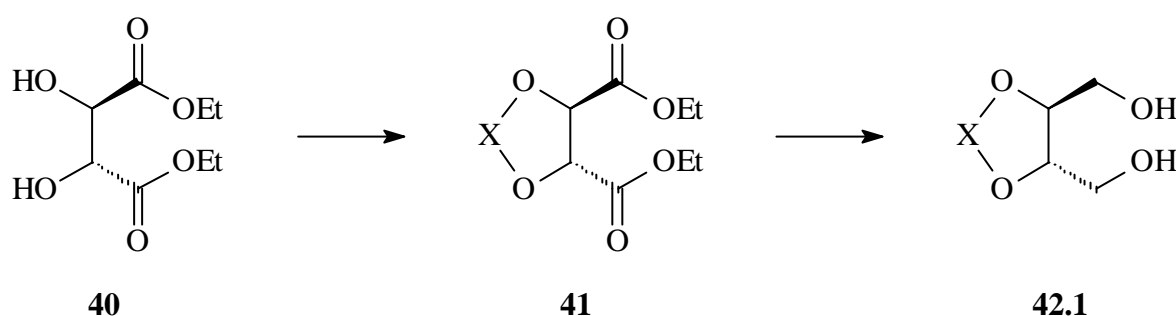


Abbildung 2.4-1: Syntheseplan a): Synthese des Diols **42.1** aus dem Weinsäureester **40**

Der zweite Syntheseplan folgt einer Route, die *Lipshutz et al.* für die Synthese verbrückter BINOL-Derivate entwickelten^[53]. Darin wird durch eine AD-mix β ^[54] induzierte *cis*-Dihydroxylierung eines Alkens stereoselektiv ein enantiomerenreines Diol **44** gebildet (zu AD-mix β s. auch Kapitel 4.3),

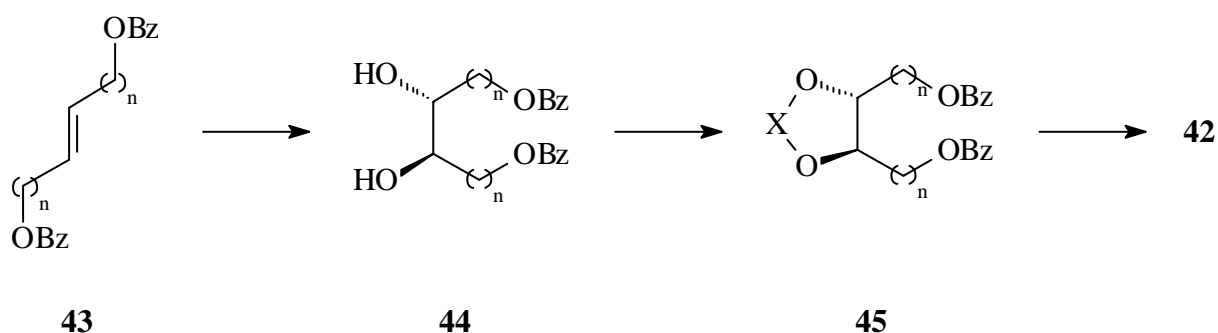


Abbildung 2.4-2: Syntheseplan b); für n = 1 erhält man **42.1** als Produkt; X kann sein X = Ethylen (n = 1: **42.1b**), Isopropyliden (n = 1: **42.1c**), *o*-Phenylen (n = 1: **42.1a**), etc.

welches dann wie in **Abb. 2.4-2** gezeigt erst zum Heterocyclus **45** und dann durch Abspalten der Benzylgruppen zum α,ω -Diol **42** umgesetzt werden kann.

Die Umsetzung des chiralen Diols **42** mit 3-Hydroxybenzaldehyd (**137**) sollte analog dem achiralen Hexandiol **136b** (vgl. **Abb. 4.1.1**, S. 105) zum entsprechenden Bisbenzaldehyd **46** führen, der gemäß der in Kapitel 2.1 beschriebenen Reaktionssequenz das entsprechende Biisochinolin **48** ergeben sollte. Mit $n = 1$ und $X = o$ -Phenylen ergibt sich für **42** das Dihydrobenzodioxin **42.1a**, für das eine besonders günstige Ringspannung erwartet wird. Diese sollte bereits die Makrocyclisierung im ersten Schritt des in **Abb. 2.4-3** gezeigten Schemas derart beeinflussen, daß an der chiralen Achse des abschließend gebildeten Biisochinolins **48.1a** nur die Einstellung einer ganz bestimmten

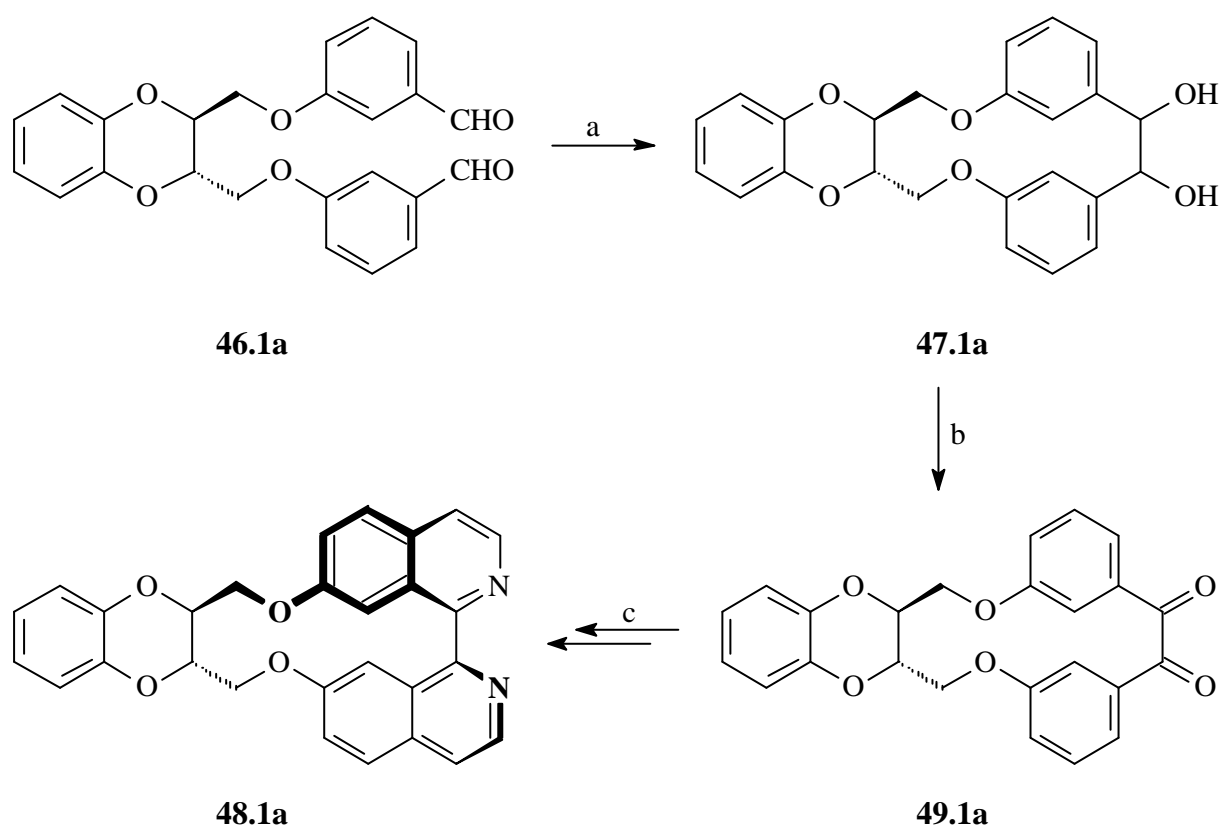


Abbildung 2.4-3: Synthesepfad zur Herstellung chiraler, konfigurationsstabiler 1,1'-Biisochinolone am Beispiel des Dihydrodioxins **48aa**

a: Pinakol-Kupplung^[17a, 55]; b: Swern-Oxidation^[35]; c: Isochinolinsynthese nach Pomeranz-Fritsch, Variante nach Hendrickson^[30]

Konfiguration möglich ist (in **Abb. 2.4-3** die R-Konfiguration).

Im Verlauf dieser Arbeit wurden vor allem auf Basis des Weinsäureesters (nach Syntheseplan a)) einige Vorarbeiten geleistet. **Tabelle 2.4-1** zeigt eine Übersicht der Versuche, in denen ausgehend von Weinsäurediethylester **40** bzw. vom Bistosylat **56** die Dioxane **41a** (X = *o*-Phenylen, vgl. **Abb. 2.4-1**) und **41b** (X = Ethylen, vgl. **Abb. 2.4-1**) hergestellt werden sollten. Ausgehend vom Ester **40** kann weder durch Umsetzen mit Brenzkatechin (**50**) unter Mitsunobu-Bedingungen^[56] noch mit Dibromethan **51** und Natriumcarbonat in siedendem DMF^[57] bzw. Dichlorethan **52** unter Phasentransferbedingungen^[58] das entsprechende Dioxan **41** erhalten werden.

Da Tosylgruppen exzellente Nucleofuge sind, wurden u. a. die beiden Hydroxygruppen des Weinsäureesters **40** mit *p*-Toluolsulfonylchlorid verestert. Das Bistosylat **56** erhält man enantiomerenrein (38% Ausbeute), mit einem spezifischen Drehwert von $[\alpha]_D^{22} = 22.32^\circ$ (c = 1.25, CH₂Cl₂). Als Nebenprodukt erhält man 31% des Eliminierungsproduktes **57** (s. **Abb. 2.4-4**).

Die Umsetzung des Bistosylats **56** und des Brenzkatechins (**50**) (bzw. Glykols (**53**)) mit Cäsiumcarbonat als Base in siedendem Acetonitril^[59] bzw. mit Natriumhydrid in einem THF-DMF-Lösemittelgemisch führt ebenfalls zu keinem Dioxin **41a** (bzw. Dioxan **41b**). In allen Fällen erhält man neben den zurückgewonnenen Edukten nur polymeres Material. Bei dem Versuch das Bistosylat **56** mit Brenzkatechin (**50**) unter den Bedingungen umzusetzen, in denen in Kapitel 4.1 die makrocyclischen Alkylarylether synthetisiert werden, so erhält man neben polymerem Material 10% des Umesterungsprodukts **54**^[60] sowie 15% des Benzodioxols **55**^[61]. Bei der Bildung des Benzodioxols **55** könnte die im Verlauf der Synthese des Bistosylats **56** festgestellte Eliminierungsneigung eine entscheidende Rolle spielen.

Edukt	Reagenz	Reaktionsbedingungen	Bemerkungen	erwartetes Produkt
-------	---------	----------------------	-------------	--------------------

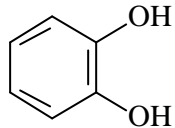
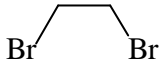
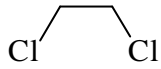
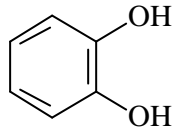
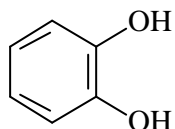
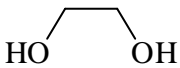
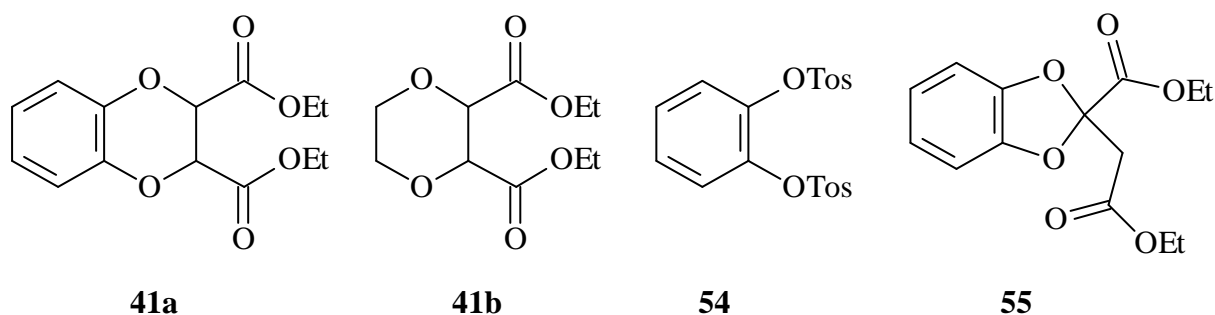
40		PPh ₃ /DEAD THF RT	Mitsunobu- Bedingungen ^[56]	41a
40		Na ₂ CO ₃ DMF reflux	vgl. Lit. ^[57]	41b
40		Bu ₄ NBr NaOH _{aq.} (35%) 50-60°C	Phasentransfer- bedingungen ^[58]	41b
56		NaH THF/DMF reflux	vgl. Kapitel 4.1 Produkte: 54 und 55	41a
56		CsCO ₃ CH ₃ CN reflux	vgl. Lit. ^[59]	41a
56		NaH THF/DMF a) 0°C; b) reflux	vgl. Kapitel 4.1	41b

Tabelle 2.4-1: Versuchsbedingungen für die Synthese der Dioxine bzw. Dioxane **41**

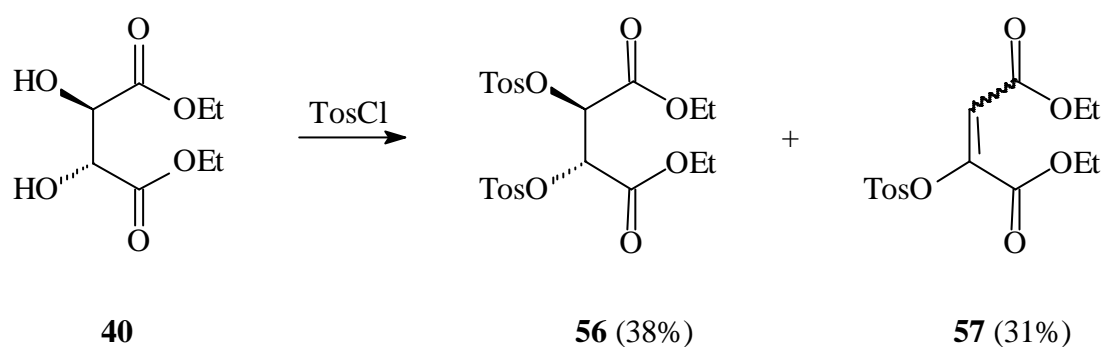


Abbildung 2.4-4: Synthese des Tosylats **56**

Neben den Versuchen mit verschiedenen Weinsäurederivaten wurde zudem versucht, ausgehend von Fumarsäuredimethylester, durch Umsetzung mit Ethylenglykol **53**, Brom und Triethylamin in Tetrachlorkohlenstoff^[62] einem dem Dioxan **41b** analogen Dimethylester zu synthetisieren. Neben Zersetzungsprodukten konnte jedoch lediglich polymeres Material isoliert werden.

Weitere Untersuchungen solcher Systeme sollten in der Synthese eines entsprechenden Dioxans **41** resultieren und somit die Folgereaktionen zu Biisochinolininen des Typs **48** ermöglichen.

2.5 Vorversuch zur Untersuchung der katalytischen Eigenschaften eines Biisochinolinliganden

Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität von Biisochinolinliganden im allgemeinen wurde ein erster orientierender Vorversuch durchgeführt. Bei einer Cyclopropanierungsreaktion^[63] von Styrol (**58**) mit Diazoessigsäureethylester (**59**) unter Zusatz eines Kupfer-(II)-triflat-Katalysators, der in situ zum Kupfer-(I)-triflat reduziert wird, wird 1,1'-Biisochinolin (**6**, Synthese s. Kapitel 2.6) als Komplexligand im Verhältnis 1:1 (bezogen auf Kupfer) zugegeben. Synchron läuft als Standard ein Blindversuch ohne Biisochinolinligand.

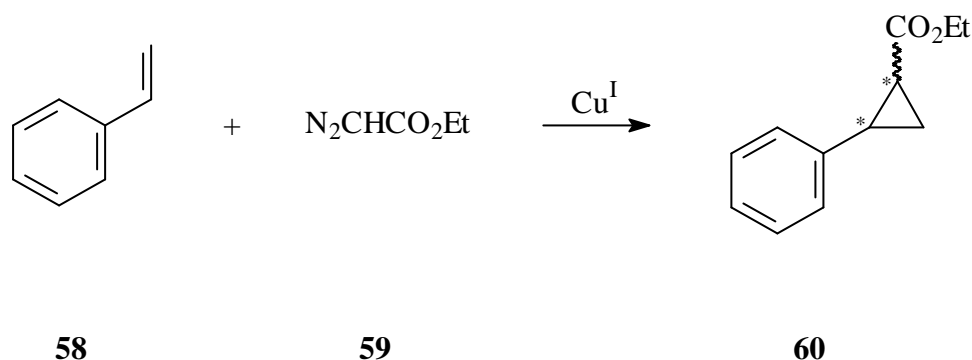


Abbildung 2.5-1: Kupfer-(I)-katalysierte Cyclopropanierung von Styrol (**58**) mit Diazoessigester **59**

Durch die Komplexierung des Kupfers mit dem Biisochinolinliganden **6** erwartet man eine signifikante Änderung a) der Ausbeute und b) des Diastereomerenverhältnisses im Vergleich zum nicht komplexierten Kupferkatalysator. Unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen führt der Versuch mit dem Biisochinolinliganden **6** bei einer Gesamtausbeute (lt. ¹H-NMR-Spektrum) an Cyclopropanierungsprodukt **60** von 30% zu einem Diastereomerenverhältnis von 1:2.28 (*cis:trans*), während bei dem Blindversuch bei einer Ausbeute (lt. ¹H-NMR-Spektrum) an **60** von 32% ein annähernd gleiches Diastereomerenverhältnis von 1:2.23 (*cis:trans*) registriert wird. Das heißt, daß mit einem chiralen Biisochinolinliganden diese Kupfer-katalysierte Reaktion für eine enantioselektive Synthese wenig vielversprechend ist.

2.6 Synthese und Enantiomerentrennung des 1,1'-Biisochinolin-2,2'-dioxid (**10**), Synthese von Metallkomplexen mit dem Bis-N-Oxid **10** als Ligand

Bei der Synthese des "einfachen", nicht makrocyclisch verbrückten 1,1'-Biisochinolins (**6**) bietet sich die Metall-katalysierte, bzw. induzierte Kupplung zweier Isochinolinteilstrukturen an.

Einerseits kann 1-Chlorisochinolin (**61**) Nickel-katalysiert in guter Ausbeute gekuppelt werden^[64] (Abb. 2.6-1). Das 1-Chlorisochinolin (**61**) wird in 5 Schritten aus dem Tolylsäurechlorid **62** synthetisiert^[65, 5]. Die von *Fisher et al.*^[65] beschriebene Trifluoressigsäure-induzierte Abspaltung des Propenylsubstituenten am Isochinolin-Stickstoff von **66** konnte nicht nachvollzogen werden. Statt

dessen führte die Umsetzung von **66** mit wässriger halbkonzentrierter Salzsäure in siedendem Dioxan zum 1-Isoschinolinon (**65**) (s. **Abb. 2.6-2**).

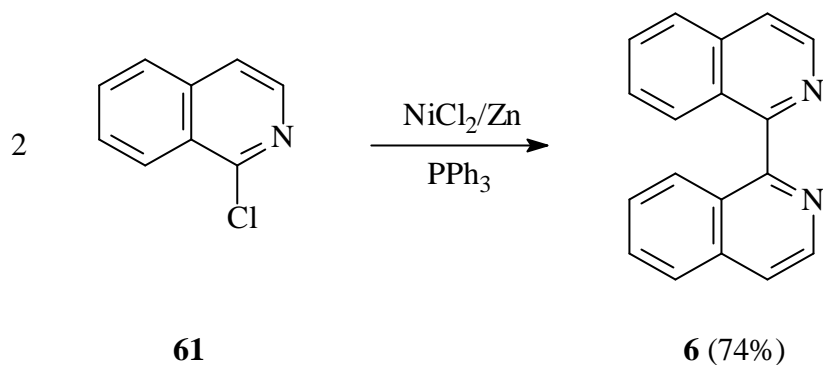


Abbildung 2.6-1: Nickel-katalysierte Kupplung von **61** zum 1,1'-Biisochinolin (**6**)^[64]

Andererseits kann das kommerziell erhältliche Isochinolin mit Lithiumdiisopropylamid in Anwesenheit von Tetramethylethyldiamin (TMEDA) direkt zum 1,1'-Biisochinolin (**6**) gekuppelt werden^[66]. Die

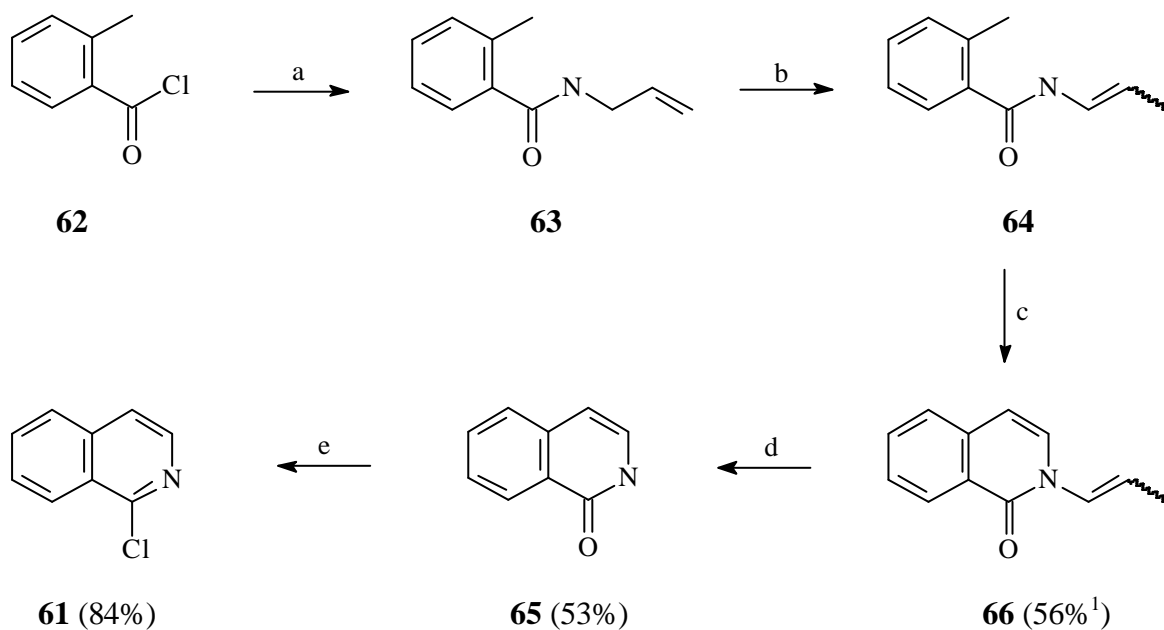


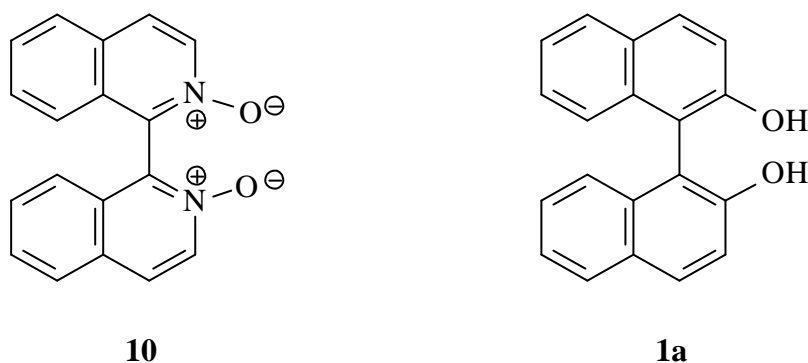
Abbildung 2.6-2: Syntheseweg zum Chlorisochinolin **61**^[65, 51]

a: Allylamin/Triethylamin, 0°C bis RT; b: LDA, -66°C; c: 1. *sec*-BuLi, -60°C, 2. DMF, -60°C bis 0°C, 3. HCl; d: 6M HCl_{aq}/Dioxan, Reflux; e: POCl₃, Reflux

¹ Gesamtausbeute über die ersten drei Reaktionsschritte

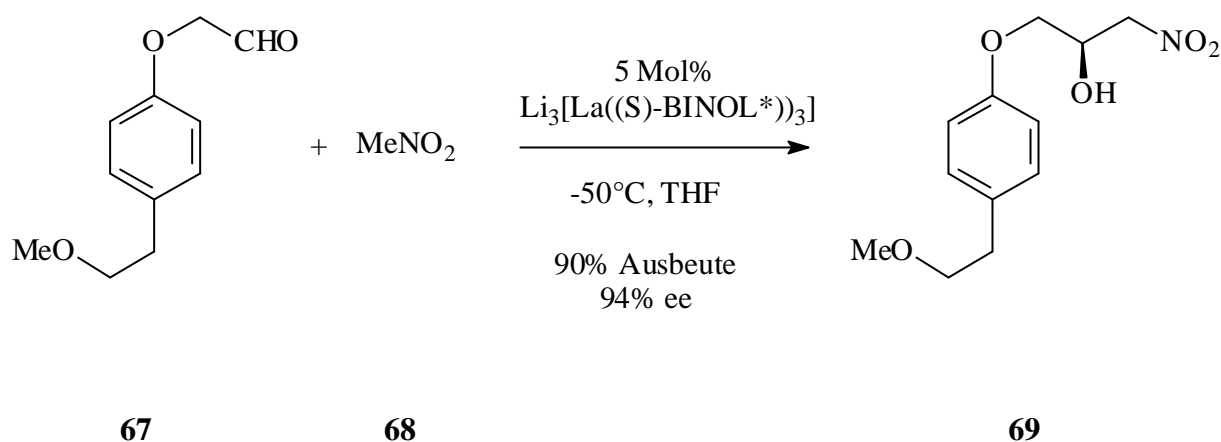
schwierige Trennung des 1,1'-Biisochinolins (**6**) vom Edukt sowie weiteren Produkten erfordert, da diese zusammen kristallisieren, die sukzessive Trennung über mehrere Chromatographiesäulen. Dadurch werden Ausbeuteverluste in Kauf genommen, so daß nur 6% **6** isoliert werden können.

Das so erhaltene Biisochinolin **6** kann nun auf verschiedene Weisen zum entsprechenden Dioxid **10** oxidiert werden. Die Umsetzung mit Wasserstoffperoxid (30%ig)^[31] in Eisessig bei 60-70°C liefert nach chromatographischer Reinigung bis zu 64% des *N,N'*-Dioxids **10**. Durch Oxidation mit frisch synthetisiertem Dimethyldioxiran^[67] bei RT erhält man hingegen quantitativ das Dioxid **10** in hoher Reinheit.



Mit **10** steht ein Molekül zur Verfügung, welches isoelektronisch zu dem Bisphenolat ist, das durch zweifach Deprotonierung aus BINOL **1a** erhalten werden kann. Ein entscheidender Unterschied in den Komplexeigenschaften dieser beiden isoelektronischen Moleküle ist, daß der Bisphenolatligand im Komplex als zweifach negativ geladenes Ion vorliegt, während das Biisochinolin-*N,N'*-dioxid **10** als Komplexligand formal ungeladen ist. Wie BINOL **1a** bildet **10** konfigurationsstabile Atropisomere. Nach der Enantiomerentrennung wurde **10** von *Nakajima* et al. als chiraler Katalysator bei der enantioselektiven Addition von Allyltrichlorsilan an Aldehyde untersucht^[25]. Der gefundene Enantiomerenüberschuß von ee = 52% ist jedoch unbefriedigend. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zum BINOL **1a** sollte es möglich sein, **10** als Komplexligand in der stereoselektiven Synthese einzusetzen. Bislang wurde jedoch noch von keinen Biisochinolin-*N,N'*-dioxid-Metall-Komplexen $[M(\mathbf{10})_n]^{x+}$ berichtet.

Mit Lanthankomplexen des BINOL wurde exzellente katalytische Aktivität in der Nitro-Aldol-Reaktion gefunden^[68] (s. **Abb. 2.6-3**).



* Deprotoniertes BINOL²⁻

Abbildung 2.6-3: Nitro-Aldol-Reaktion nach *Shibasaki et al.*^[68]

Im Verlauf dieser Arbeit gelang durch die Umsetzung von racemischem **10** mit Lanthan-(III)-chlorid in THF die Synthese des Lanthan-Komplexes $[\text{L}_2\text{LaCl}_2]^{x+}$ ($\text{L} = \mathbf{10}$), der im MS durch die Liquid-SIMS pos.-Technik bei $m/z = 785$ detektiert wurde. Diese Technik liefert den Molekülionenpeak der in der Probe vorhandenen Kationen, die eine um ein Proton erhöhte Masse besitzen, ohne deren Fragmentierung und Anionen. Daraus folgt, daß die beiden Chloridatome der Verbindung kovalent gebunden sein müssen. Bislang konnten noch keine Einkristalle, die zur röntgenstrukturanalytischen Untersuchung geeignet sind, gezüchtet werden.

Katalytisch aktive Galliumkomplexe, wie z. B. der von *Shibasaki et al.* vorgestellte BINOL-Komplex $\text{Li}[\text{Ga}((\text{S})\text{-BINOL}^*)_2]$ ($\text{BINOL}^* = \text{BINOL}^{2-}$)^[69], eignen sich z. B. für die enantioselektive Ringöffnung achiraler Epoxide durch nucleophile Addition.

Die Umsetzung des hier verwendeten Liganden, dem Bis-*N*-oxid **10**, mit Gallium-(III)-chlorid liefert einen unlöslichen, farblosen bis leicht gelben Feststoff, dessen massenspektroskopische Untersuchung (L-SIMS pos.) die Molekülmassen 646 und 392 ergibt. Diese entsprechen den Kationen $[\text{L}_2\text{Ga}]^{x+}$ bzw. $[\text{LGa}]^{x+}$.

Der Versuch der Enantiomerentrennung des *N,N'*-Dioxids **10** durch Bildung und Trennung diastereomerer Salze schlug sowohl mit L-(+)-Weinsäure als auch mit (-)-Campher-(10)-sulfonsäure fehl. Mit (-)-CSA bildet sich allerdings ein stabiler Komplex, der durch NMR-Spektroskopie identifiziert wurde. **10** und (-)-CSA liegen im Verhältnis 1:1 vor, jedoch können aufgrund der schnellen Protonierung und Deprotonierung innerhalb der NMR-Zeitskala keine unterschiedlichen Isochinolineinheiten detektiert werden. Die beiden 3H-Singulets bei $\delta = 0.76$ und 1.03 ppm sind für die Wasserstoffatome der zwei Methylgruppen des Camphersulfonsäure-Bicyclus charakteristisch. Die geminalen Protonen der benachbart der Sulfonsäuregruppe gebundenen Methylengruppe spalten zum AB-Spinsystem mit einer Kopplungskonstanten von ${}^2J = 14.8$ Hz bei $\delta = 2.68$ und 3.19 ppm auf.

Nach Freisetzen des *N*-Oxids **10** mit wäßriger Natronlauge kann ein spezifischer Drehwert von $[\alpha]_D^{25} = -0.42$ ($c = 0.48$ in CH_2Cl_2) ermittelt werden, der praktisch dem racemischen Gemisch entspricht (s.u.).

Mit BINOL **1a** wird auf der Basis von Wasserstoffbrückenbindungen ebenfalls ein stabiler Komplex gebildet. Jedoch konnte die Trennung der Enantiomere nach Nakajima et al.^[25] nicht nachvollzogen werden. Der maximal erreichte spezifische Drehwert lag bei $[\alpha]_D^{22} = +7.1$ ($c = 0.23$, Methanol; Lit.^[31]: $[\alpha]_D^{20} = +41.7$ ($c = 0.14$, Methanol)). Daraus errechnet sich, eine lineare Beziehung zwischen Enantiomerenüberschuß und Drehwert vorausgesetzt, ein Enantiomerenüberschuß von lediglich 17%.

Katsuki et al.^[70] zeigten, daß der Zusatz von Pyridin-*N*-oxid als Donorligand zu den von ihnen synthetisierten chiralen Mn-Salenkomplex im allgemeinen sowohl zur Erhöhung der Ausbeute als auch des Enantiomerenüberschuß führt. Ein enantiomerenreines Bisochinolin-*N,N'*-dioxid wie **10** könnte einerseits in der Lage sein, die chirale Information zu übertragen und andererseits gleichzeitig für die offensichtlich günstige Erhöhung der Elektronendichte am Metallatom zu sorgen. Zur Überprüfung dieser These wird die Epoxidierung von Styrol (**58**) mit einem in situ aus Mangan(II)-acetat Tetrahydrat gebildeten Mn-*rac*-**10**-Komplex als Testreaktion herangezogen. Allerdings zeigen die Versuche weder mit Iodosobenzol^[71] in Dichlormethan^[70] noch mit *m*-CPBA in Dichlormethan^[72] Ergebnisse, die von einem Blindversuch ohne Zusatz des Mn-Komplexes abweichen. Vermutlich gelang es nicht, das Mangan in die katalytisch aktive Oxidationsstufe +III zu oxidieren.