
3. Cyclisierungsreaktionen *ortho*-Alkynyl-substituierter Benzoyl-Derivate bzw. deren Stickstoffanaloga

Im Folgenden werden Cyclisierungsreaktionen untersucht, die einerseits zu Biisochinolinen führen sollen. Andererseits soll ein allgemein anwendbarer Syntheseweg aufgezeigt werden, der gestattet, in wenigen Schritten in 6-Position substituierte Benzimidazo[2,1-a]isochinoline und davon abgeleitete Derivate zu erhalten. Als Sonderfall können Isoindolo[2,1-a]chinoxaline synthetisiert werden. Als Edukte verwendet man substituierte Benzile oder Benzaldehyde, die in der *ortho*-Position einen α,β -ungesättigten Substituenten tragen. Handelt es sich bei diesem Substituenten um ein Alkin, so wird dieses durch Umsetzung eines terminalen Alkins im Sinne einer Sonogashira-Kupplung hergestellt, während Alkene mittels einer Heck-Reaktion synthetisiert werden können.

3.1 Synthese der *ortho*-alkenyl- bzw. *ortho*-alkinylsubstituierten Edukte

Die Sonogashira-Kupplung ist eine leistungsfähige Reaktion zur Synthese von aromatischen Alkinderivaten und Eninen aus terminalen Alkinen und Aryl- oder Alkenylhalogeniden^[73]. Katalysiert wird die Reaktion auf der einen Seite von Kupfer, welches vermutlich basenunterstützt intermediär das Kupferacetylid bildet. Auf der anderen Seite wird Palladium-(II)-acetat in katalytischer Menge (1 Mol%) zugegeben, welches *in situ* zum nullwertigen Palladium reduziert wird und dann oxidativ das Aryl- bzw. Alkenylhalogenid addiert. Anschließend wird die Acetylidgruppe durch Transmetallierung auf die Palladium(II)-Spezie übertragen. Die reduktive Eliminierung führt schließlich unter Rückgewinnung des aktiven Palladium-(0)-Katalysators zum substituierten Alkin (**Abb. 3.1-1**)^[74].

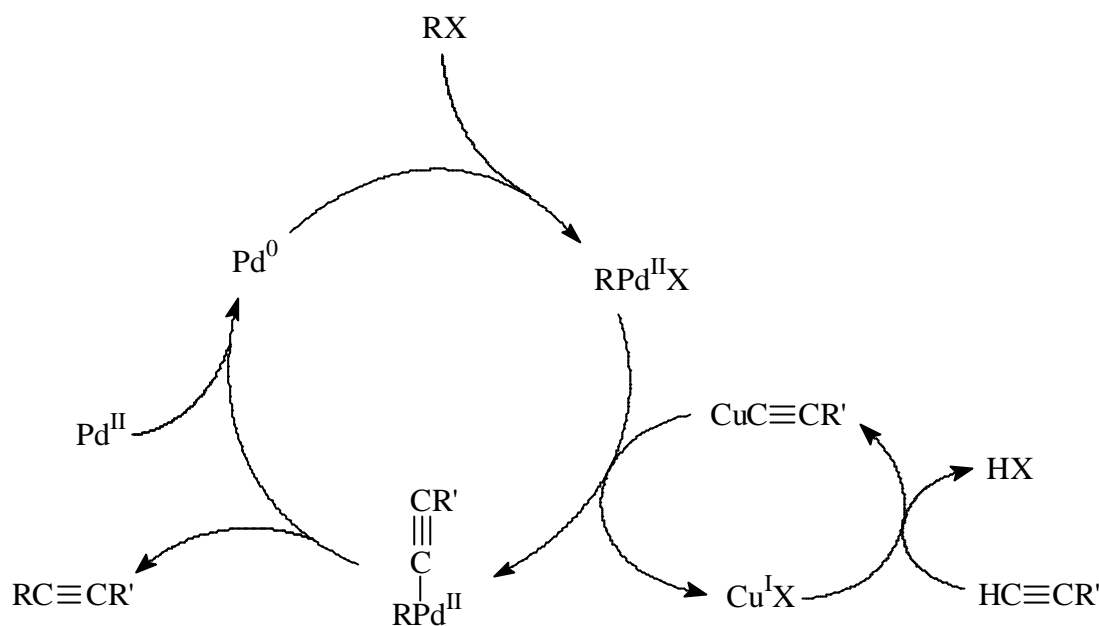
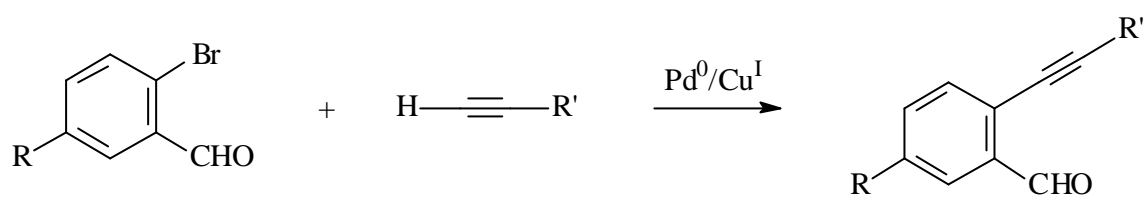


Abbildung 3.1-1: Mechanismus der Sonogashira-Kupplung^[74]

Die angewandten synthetischen Methoden unterscheiden sich vor allem in vier Parametern: der Art und der Menge der Base, der Temperatur sowie dem eingesetzten Palladiumreagenz. Die Art der meist gleichzeitig als Lösemittel verwendeten Base (i.a. Et_3N oder Et_2NH) hängt zum Großteil von der gewünschten Reaktionstemperatur ab. Die Reaktionstemperatur ihrerseits hängt mit der Reaktivität des Substrates zusammen. Je unreaktiver das Substrat, desto höher muß die Reaktionstemperatur gewählt sein. Beispielsweise reicht eine Temperatur knapp unter der Siedetemperatur von Triethylamin nicht aus, um aus 1-Brom-2,4-dimethoxybenzol (**76**) und 2-Methylbut-3-in-2-ol das entsprechende substituierte Alkin **78** zu synthetisieren. Der Wechsel zum Piperidin als Base, mit einer von 80°C auf 100°C erhöhten Reaktionstemperatur ermöglicht nach drei Tagen Reaktionsdauer die Isolierung von 63% 4-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-but-3-in-2-ol (**78**) (s. S. 56, **Abb. 3.1-4**).

Allerdings wäre zur Vermeidung von Nebenreaktionen, wie z. B. der Glaser-Kupplung^[75], eine möglichst niedrige Reaktionstemperatur wünschenswert.

Die Wahl des eingesetzten Palladium-(II)-Salzes hängt wohl ebenfalls von den oben erwähnten Parametern ab. Es muß gewährleistet sein, daß sich unter den Reaktionsbedingungen die reaktive Pd^0 -Spezie bildet.

**70:** R = H**71:** R = OH**72a:** R' = n-Bu**72b:** R' = Ph**72c:** R' = 2-Py**72d:** R' = 2-Fu**72e:** R' = 2-Fu***72f:** R' = 2,4-DMP**73a:** R = H; R' = n-Bu**73b:** R = H; R' = Ph**73c:** R = H; R' = 2-Py**73d:** R = H; R' = 2-Fu**73e:** R = H; R' = 2-Fu***73f:** R = H; R' = 2,4-DMP**73g:** R = OH; R' = Ph

2-Fu*: (5-Methyl-2-furyl)

Abbildung 3.1-2: Synthese der substituierten Alkine durch Sonogashira-Kupplung

Brombenzaldehyd	Alkin	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute in %
70	72a	a	73a	47
		b		26
70	72b	a	73b	88
70	72c	a ¹	73c	19
		b		10
70	72d	a	73d	54
70	72e	a	73e	61
70	72f	a ²	73f	55
71	72b	a ³	73g	26

a: 1 Mol% Pd(OAc)₂, 2 Mol% PPh₃, 2 Mol% CuI in Et₃N, Ar, 80°C, 10 hb: 1 Mol% Pd(OAc)₂, 1.7 Mol% PPh₃, 1.5 Mol% CuI, 10 Equiv. Et₂NH in THF, N₂, 50°C, 64 h¹ 1.7 Mol% CuI; ² 1.4 Mol% CuI; ³ ohne CuI, 1.3 Mol% Pd(OAc)₂, 2.3 Mol% PPh₃

Tabelle 3.1-1: Ausbeuten und Reaktionsbedingungen bei der Sonogashira-Kupplung

Der hexinylsubstituierte Benzaldehyd **73a** wird in geringerer Ausbeute (47%) als in der Literatur (66%) beschrieben erhalten^[10]. Die Ausbeute verschlechtert sich noch weiter, wenn man die Reaktionsbedingungen von 80°C in Triethylamin nach 50°C in THF mit Diethylamin als Base verändert. Die niedrigere Ausbeute im ersten Fall könnte durch den relativ tiefen Siedepunkt begründet sein (140°C bei 3 mmHg)^[10], beim Trocknen im Hochvakuum kann ein Teil des Produktes durch Verdampfen verloren gehen.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.

Beim phenylethynylsubstituierten Benzaldehyd **73b** konnte die Ausbeute (88%) verglichen mit der Literatur (82%)^[10] um 6% gesteigert werden.

Im ¹H-NMR-Spektrum ist das 1H Dublett ($J = 0.8$ Hz) bei $\delta = 10.66$ ppm für das Aldehydproton typisch. Der Aromatenbereich weist 9 Wasserstoffatome auf.

Setzt man 2-Brombenzaldehyd (**70**) mit 2-Ethynylpyridin (**72c**) Palladium-(0)- Kupfer-(I) katalysiert um, so erhält man den entsprechenden Benzaldehyd **73c** in bis zu 19% Ausbeute (**Abb. 3.1-2**), wobei 39% 2-Ethynylpyridin (**72c**) zurückgewonnen werden. Offensichtlich wirkt der elektronenarme Aromat desaktivierend auf die Reaktion. Die elektronenziehende Wirkung des Aromaten auf die Ethynylfunktion vermindert sowohl die Nucleophilie als auch die Säurestärke des terminalen Zentrums, wodurch die Bildung des intermediär gebildeten Kupferacetylids gehindert ist.

Die sehr starke Bande im IR-Spektrum bei $\tilde{\nu} = 1696$ cm⁻¹ kann dem Carbonyl der Aldehydgruppe zugeordnet werden. Die Valenzschwingung der -C≡C-Bindung wird bei $\tilde{\nu} = 2221$ cm⁻¹ registriert.

Auffällig ist im UV-Spektrum die hohe Anzahl an Maxima, mit lg ε-Werten größer 4, die darauf schließen lassen, daß alle Übergänge erlaubt sind. Sie kommen durch das komplett durchkonjugierte System zustande. Die Absorptionsbande bei $\lambda_{\max} = 246$ nm (lg ε = 4.47) entsteht durch den $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang der Carbonylfunktion.

Das 1H-Dublett im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 10.66$ ppm kann dem Wasserstoff des Aldehyds zugeordnet werden. Die kleine Kopplungskonstante von $J = 0.8$ Hz kann durch eine ⁵J-Kopplung in den Aromaten erklärt werden^[76]. Das 1H-Dublett von Dubletts von Dubletts bei $\delta = 8.65$ ppm ist für das zum Pyridinstickstoff *ortho*-ständige Proton typisch. Anhand der relativ kleinen ³J-Kopplung

von $J = 4.8$ Hz kann das Signal bei $\delta = 7.30$ ppm (ddd), dem zum Stickstoff *meta*-ständigen Wasserstoff 3'-H, zugeordnet werden.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man die typischen chemischen Verschiebungen des unsymmetrischen Alkins als Singulets mit $\delta = 84.44$ und 95.02 ppm. Der Carbonylkohlenstoff der Aldehydgruppe resoniert als Dublett bei $\delta = 191.26$ ppm und das Dublett bei $\delta = 150.28$ ppm kann dem Methinkohlenstoff zugeordnet werden, welches dem Pyridinstickstoff benachbart ist.

Der Molekülionenpeak bei $m/z = 207$ sowie der Basispeak bei $m/z = 179$, der durch die Abspaltung von Kohlenmonoxid zustande kommt, sind Beleg für die Bildung des 2-(2-Pyridylethynyl)-benzaldehydes (**73c**).

Für die Synthese von 2-(2-Furylethynyl)-benzaldehyd (**73d**) muß erst die Kupplungskomponente 2-Ethynylfuran (**72d**) hergestellt werden. Eigene Versuche durch Sonogashira-Kupplung von Trimethylsilylethin und Bromfuran schlagen am 3-Bromfuran fehl. Die Synthese des 2-Ethynylfuran (**72d**) gelingt in zwei Stufen, in Anlehnung an eine Methode, die von *Corey* und *Fuchs*^[77] entwickelt wurde. Im ersten Schritt wird analog einer Wittig-Reaktion ein intermediär gebildetes Ylen (Triphenyl-(dibrommethyl)phosporan) an die Carbonylfunktion addiert und unter Eliminierung von Triphenylphosphinoxid das 2-(2,2-Dibromvinyl)-furan (**75**) gebildet. Im zweiten Schritt wird formal durch Brom-Eliminierung das entsprechenden terminale Alkin **72d** gebildet.

Dieses wird dann durch eine Sonogashira-Kupplung mit 2-Brombenzaldehyd (**70**) zum zentralen

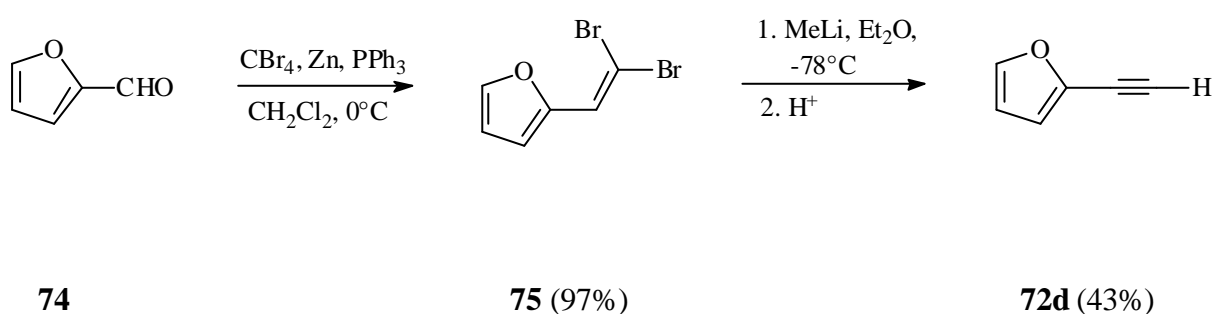


Abbildung 3.1-3: Synthese von 2-Ethynylfuran **72d** nach *Corey* und *Fuchs*^[77]

Alkin **73d** (**Abb. 3.1-2**, s. S. 51) umgesetzt. Im Gegensatz zur Kupplung mit dem desaktivierenden elektronenarmen Pyridylrest am Alkin wird mit dem elektronenreichen Furylrest, wie erwartet, eine

deutlich bessere Ausbeute erzielt. Zu großer Elektronendruck des Substituenten auf die terminale Alkinfunktion könnte jedoch einen gegenläufigen Effekt haben. Der Elektronenreichtum in Konjugation zur Ethinfunktion bewirkt durch +I- und +M-Effekt eine Erhöhung der Nucleophilie des terminalen Zentrums des Alkins, wodurch ein stabileres Kupferacetylid gebildet werden kann. Dieses könnte in einer Potentialmulde liegen und somit die Reaktionssequenz im entsprechenden Teilschritt behindern (s. **Abb. 3.1-1**, S. 50).

Analog zum pyridylsubstituierten Alkin erkennt man im IR-Spektrum deutlich die starke Carbonylbande bei $\tilde{\nu} = 1696 \text{ cm}^{-1}$, sowie die durch die Valenzschwingung der $\text{-C}\equiv\text{C}$ -Bindung hervorgerufene Bande bei $\tilde{\nu} = 2206 \text{ cm}^{-1}$.

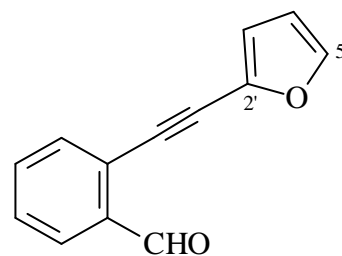
Auch hier fällt im UV-Spektrum des durchweg konjugierten Systems **73d** auf, daß relativ viele Maxima, mit $\lg \epsilon$ -Werten größer 4 vorhanden sind. Die Absorptionsbande bei $\lambda_{\text{max}} = 257 \text{ nm}$ ($\lg \epsilon = 4.41$) entsteht, analog dem pyridylsubstituierten Produkt **73c**, durch den $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang der Carbonylfunktion.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum registriert man für die Protonen am Furanring die typischen chemischen Verschiebungen bei relativ hohem Feld. In Verbindung mit dem Aufspaltungsmuster und den Kopplungskonstanten können die Signale bei $\delta = 6.47$, 6.76 und 7.48 den Furanringwasserstoffatomen an den Kohlenstoffen C-4', C-3' und C-5' zugeordnet werden. Das Aldehydproton tritt bei $\delta = 10.57 \text{ ppm}$ in Resonanz, die vier verbleibenden ^1H -Signale werden dem disubstituierten Benzolring zugeordnet.

Selbst die elektronisch am unterschiedlichsten substituierten Benzaldehyde **73d** und **73c** (s. S. 53) zeigen in den Signallagen Analogien: So treten im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **73d** die Singulets der quartären Kohlenstoffe des unsymmetrisch substituierten Alkins bei $\delta = 86.21$ und 89.21 ppm und das Dublett des Aldehydkohlenstoffes bei $\delta = 191.34 \text{ ppm}$ in Resonanz. Das Dublett bei $\delta = 144.47 \text{ ppm}$ kann dem Furanring-Kohlenstoff C-5' zugeordnet werden.

Im MS belegt der Molekülionenpeak, der gleichzeitig Basispeak ist, die Molekülmasse des Furylethynyl-substituierten Benzaldehyds **73d**. In Analogie zu den homologen Aldehyden **73** wird ausgehend vom Molekülion Kohlenmonoxid abgespalten.

Im Furan sind die equivalenten 2- und 5-Positionen diejenigen, abgesehen vom Heteroatom, mit der höchsten Elektronendichte. In diesen Positionen kann

**73d**

besonders leicht protoniert werden, das entstehende Kation wird über die freien Elektronenpaare am Sauerstoff stabilisiert^[78]. Im Benzaldehyd **73d** ist die 2-Position substituiert, die 5-Position jedoch frei. Das könnte einen entscheidenden Einfluß auf die spätere Cyclisierung haben.

Ausgehend vom 5-Methylfurfural kann mit der Synthese nach *Corey* und *Fuchs*^[77] der in 2- und 5-Position des Furylringes substituierte Benzaldehyd **73e** hergestellt werden.

Im ersten Schritt bildet sich das 2-(2,2-Dibromvinyl)-5-methylfuran, welches mit Methyllithium zum 2-Ethynyl-5-methylfuran (**72e**) umgesetzt wird. Dieses zeichnet sich im ¹H-NMR-Spektrum vor allem durch das 1H-Singulett des terminalen Alkins bei $\delta = 3.39$ ppm aus. Das 3H-Dublett bei $\delta = 2.30$ ppm kann der Methylgruppe zugeordnet werden. Die Aufspaltung von $J = 0.4$ Hz kommt vermutlich durch eine ⁴J-Fernkopplung in den Heterocyclus zustande.

Die Sonogashira-Kupplung von **72e** mit *o*-Brombenzaldehyd (**70**) zum Benzaldehyd **73e** gelingt in moderater Ausbeute (61%). Im IR-Spektrum von **73e** registriert man bei $\tilde{\nu} = 1692$ cm⁻¹ die starke Absorption der C=O-Valenzschwingung. Die mittelstarke Bande bei $\tilde{\nu} = 2198$ cm⁻¹ ist für die C≡C-Valenzschwingung typisch. Die intensive Absorptions-bande im UV bei $\lambda_{\max} = 257$ nm ($\lg \epsilon = 4.41$) kann dem $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang der Carbonylfunktion zugeordnet werden.

Das ¹H-NMR-Spektrum zeichnet sich vor allem durch das 1H-Singulett des Aldehydprotons bei $\delta = 10.56$ ppm aus. Das 3H-Triplett bei $\delta = 2.35$ ppm kann der Methylgruppe am Furylrest zugeordnet werden. Die beiden Methinwasserstoffe des Furanrings treten bei $\delta = 6.05$ und 6.65 ppm in Resonanz.

Das Quartett bei $\delta = 13.91$ ppm im ¹³C-NMR-Spektrum ist charakteristisch für die Methylgruppe des Furanrings. Die beiden Singulett bei $\delta = 86.84$ und 88.99 ppm können der asymmetrisch substituierten C≡C-Bindung zugeordnet werden, während das Dublett bei $\delta = 191.40$ ppm für den Aldehydkohlenstoff typisch ist.

Das MS bestätigt die Molekülmasse durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 210$, der auch Basispeak ist. Die Abspaltung des -CHO⁺-Fragmentes führt zu dem Peak bei $m/z = 181$.

Die für die Umsetzung zum 2-(2,4-Dimethoxyphenylethynyl)-benzaldehyd (**73f**) benötigte Alkin Komponente **72f** wird durch Sonogashira-Kupplung von 1-Brom-2,4-dimethoxybenzol (**76**) und 2-Methylbut-3-in-2-ol (**77**)^[79] synthetisiert. Durch den +M-Effekt der Methoxygruppen wird der Aromat ähnlich wie der Furylsubstituent elektronenreich, was sich für den nucleophilen Angriff des Acetylids am Aromaten ungünstig auswirkt (vgl. **Abb. 3.1-1**, S. 50). Durch drastischere Reaktionsbedingungen, die durch den Wechsel der Base von Triethylamin nach Piperidin ermöglicht werden, wird nach 3 Tagen das entsprechende disubstituierte Alkin **78**^[79a] in 63% Ausbeute erhalten. Dieses spaltet mit Hilfe einer katalytischen Menge Kaliumhydroxid Aceton ab^[79b] (36% Ausbeute) und bildet das gewünschte endständige Alkin **72f**^[80]. Die Zwischenprodukte können anhand der NMR-Spektren durch den Vergleich mit Literaturangaben zugeordnet werden.

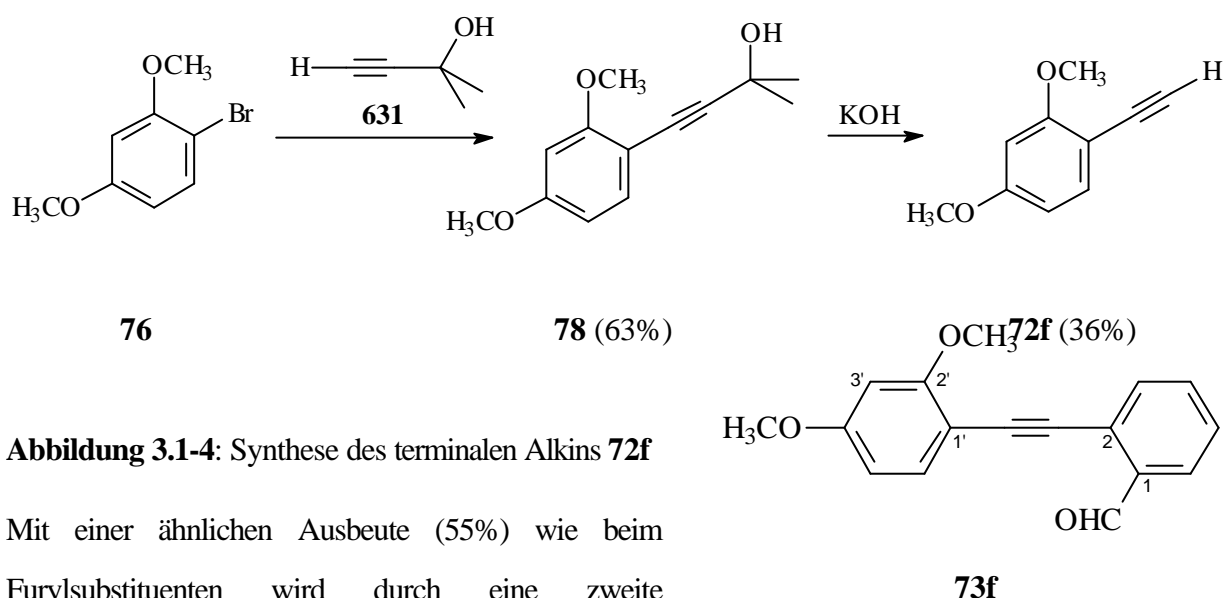


Abbildung 3.1-4: Synthese des terminalen Alkins **72f**

Mit einer ähnlichen Ausbeute (55%) wie beim Furylsubstituenten wird durch eine zweite Sonogashira-Kupplung aus dem terminalen Alkin **72f** und 2-Brombenzaldehyd (**70**) das disubstituierte Alkin **73f** (vgl. **Abb. 3.1-2**) erhalten. Als Nebenprodukt erhält man 13% des Glaser-Kupplungsproduktes **159** (s. S. 161)^[80a]. Dieses ähnelt in den NMR-Spektren sehr stark dem Edukt und kann nur durch das fehlende ¹H-Singulett des terminalen Alkins sowie durch das MS (Molekülionenpeak: $m/z = 322$) eindeutig unterschieden werden.

Eine Sequenzumkehr, d. h. erst Sonogashira-Kupplung von **70** mit dem relativ leichtflüchtigen Trimethylsilylethin (in verschlossenem Reaktionsgefäß) liefert zwar laut ¹H-NMR-Spektrum quantitativ das entsprechende Kupplungsprodukt^[81], die Abspaltung des Trimethylsilylrestes mit 5

Mol% Kaliumcarbonat in Methanol^[82] liefert jedoch ein komplexes Produktgemisch, aus dem der entsprechende 2-Ethynylbenzaldehyd nicht isoliert werden kann.

Die mittelstarke Bande im IR-Spektrum des Benzaldehyds **73f** bei $\tilde{\nu} = 2211 \text{ cm}^{-1}$ kann der Valenzschwingung der $\text{-C}\equiv\text{C}$ -Bindung zugeordnet werden. Die C=O -Bindung der Aldehydgruppe absorbiert bei $\tilde{\nu} = 1691 \text{ cm}^{-1}$, und bei $\tilde{\nu} = 1212 \text{ cm}^{-1}$ wird die starke Bande registriert, die durch die C-O -Valenzschwingung entsteht.

Der $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang der Carbonylfunktion liefert im UV-Spektrum die Absorption bei $\lambda_{\text{max}} = 258 \text{ nm}$ ($\lg \epsilon = 4.47$).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird geprägt von den beiden 3H-Singulets der beiden Methoxygruppen bei $\delta = 3.84$ und 3.91 ppm . Das 1H-Dublett bei $\delta = 10.73 \text{ ppm}$ ist für das Proton am aromatischen Aldehyd typisch. Die Aufspaltung kommt, analog dem Benzaldehyd **73c**, vermutlich durch eine 5J -Kopplung in den Aromaten zustande. Chemische Verschiebungen, wie die hier registrierten bei $\delta = 6.48$ und 6.50 ppm sind für aromatische Methinprotonen typisch, die zweifach *ortho*-Methoxy-substituiert bzw. *ortho*- und *para*-Methoxy-substituiert sind. Durch die Aufspaltung zum Dublett ($J = 2.4 \text{ Hz}$) und zum Dublett von Dubletts ($J = 8.4, 2.4 \text{ Hz}$) lassen sich die Signale den Wasserstoffen an C-3' und C-5' zuordnen. Durch die 3J -Kopplungskonstante von $J = 8.5 \text{ Hz}$ kann das 1H-Dublett bei $\delta = 7.44 \text{ Hz}$ ebenfalls diesem Molekülteil zugeordnet werden, und zwar dem Wasserstoff an C-6'.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind die beiden Triplets bei $\delta = 55.52$ und 55.88 ppm charakteristisch für die beiden Kohlenstoffe der Methoxygruppen. Typisch für die asymmetrische $\text{-C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung sind die Singulets bei $\delta = 87.90$ und 93.39 ppm . Die zwei Singulets bei $\delta = 161.75$ und 161.91 ppm werden den beiden quartären aromatischen Kohlenstoffen zugeordnet, die die Methoxygruppen tragen. Das Dublett bei $\delta = 192.74 \text{ ppm}$ ist für den Aldehydkohlenstoff charakteristisch.

Das MS belegt die Molekülmasse durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 266$, der gleichzeitig Basispeak ist. Die Abspaltung der Aldehydfunktion führt zu dem Fragment mit $m/z = 237$.

Anstelle des einfachen Brombenzaldehyds **70** kann man auch substituierte *ortho*-Brombenzaldehyde einsetzen, wie den in 5-Position Hydroxy-substituierten Brombenzaldehyd **71**. Trotz des negativen Einflusses der sauren Phenolgruppe kann das durch Umsetzung mit Phenylacetylen **72b** erzielte

Kupplungsprodukt **73g** immerhin noch in einer Ausbeute von 26% erhalten werden (s. **Abb 3.1-2**, S. 51).

Das ^1H -NMR-Spektrum wird geprägt durch das 1H-Singulett des Aldehydprotons bei $\delta = 10.58$ ppm. Während die fünf Wasserstoffatome des Phenylrings als Multipletts bei $\delta = 7.37\text{-}7.38$ (3H) und $7.53\text{-}7.55$ ppm (2H) in Resonanz treten, können die drei einzelnen Signale des Phenols den entsprechenden Wasserstoffatomen zugeordnet werden. Die Aufspaltung zum Dublett von Dubletts mit $^3J = 8.4$ Hz und $^4J = 2.8$ Hz sowie die chemische Verschiebung von $\delta = 7.12$ ppm ist für das Proton an C-4 charakteristisch. Die 4J -Kopplung von $J = 2.7$ Hz und die 5J -Kopplung von $J = 0.3$ Hz des Dubletts von Dubletts bei $\delta = 7.44$ ppm läßt das Signal dem Methinwasserstoff an C-6 zuordnen. Schließlich stimmen die Kopplungskonstanten ($^3J = 8.4$ Hz und $^5J = 0.4$ Hz) des Dubletts von Dubletts bei $\delta = 7.55$ ppm für das Proton an C-3 mit den zuvor besprochenen überein. Das Signal für das Hydroxywasserstoffatom wurde nicht beobachtet.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennt man die Singuletts der unsymmetrisch substituierten Alkinfunktion bei $\delta = 84.75$ und 94.76 ppm. Der Aldehydkohlenstoff tritt als Dublett bei $\delta = 192.09$ ppm in Resonanz. Das Singulett bei $\delta = 156.41$ ppm ist für den Hydroxy-substituierten Kohlenstoff typisch.

Ausgehend von Brombenzaldehyd **70** sowie einem α,ω -Diin sollte man eine doppelte Sonogashira-Kupplung durchführen können. Dies gelingt im Falle des Octadiins **79** (**Abb. 3.1-5**). Mit einer Ausbeute von 33% erhält man das durch zwei Benzaldehyde disubstituierte Octadiin **80**, während kein einfach substituiertes isoliert wird.

Das Molekül zeichnet sich durch eine Symmetrie aus, aufgrund derer in den NMR-Spektren nur die halbe Anzahl Signale erhalten wird. Je nach Konformer, bedingt durch die freie Drehbarkeit in der Alkylkette, kann man eine Spiegelebene oder ein Inversionszentrum als Symmetrieelement erkennen. Die starke Bande im IR-Spektrum bei $\tilde{\nu} = 1693$ cm^{-1} kann dem Carbonyl der Aldehydfunktion zugeordnet werden. Das UV-Spektrum zeichnet sich durch den $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang dieser Gruppe bei $\lambda_{\text{max}} = 258$ nm ($\lg \epsilon = 4.32$) aus.

Die jeweils equivalenten CH_2 -Gruppen werden im ^1H -NMR-Spektrum als virtuelle 4H-Quintetts bei $\delta = 1.85$ bzw. 2.58 ppm ($^3J = 3.0$ bzw. 2.8 Hz). Das Signal bei $\delta = 10.54$ ppm ist für die beiden equivalenten Aldehydprotonen typisch.

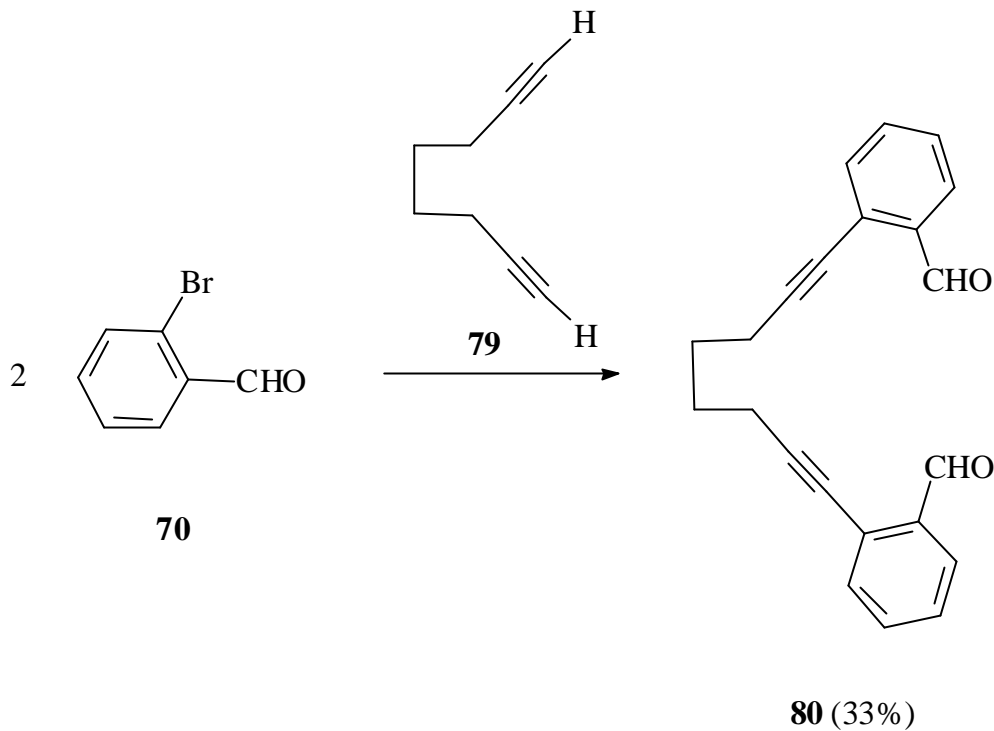


Abbildung 3.1-5: Synthese des Diins **80**

Das ^{13}C -NMR-Spektrum wird geprägt durch die beiden Triplets der Methylengruppen bei $\delta = 19.25$ und 27.73 ppm sowie durch das Dublett des Aldehydkohlenstoffatoms, das bei $\delta = 192.10$ ppm detektiert wird. Die Singulets bei $\delta = 76.89$ und 97.23 ppm sind für die Alkinkohlenstoffatome charakteristisch.

Der Molekülionenpeak bei $m/z = 314$ belegt die Molekülmasse des Moleküls.

Andererseits gelingt auch der Weg der Diin-Synthese, indem eine Dibromverbindung mit zwei Molekülen eines terminalen Alkins gekuppelt wird. Ausgehend von 2-Brombenzaldehyd (**70**) wurde durch Pinakolkupplung und anschließender Swern-Oxidation das Diketon **81** synthetisiert. Dieses kann im Sinne einer Sonogashira-Kupplung^[73] Palladium-katalysiert mit zwei Äquivalenten Phenylacetylen (**72b**) und einer Ausbeute von bis zu 34% zum Bisalkin **82** (**Abb. 3.1-6**) umgesetzt werden. **82** zeichnet sich im IR-Spektrum vor allem durch die intensive Carbonylbande bei $\tilde{\nu} = 1665\text{ cm}^{-1}$ sowie der Bande bei $\tilde{\nu} = 2214\text{ cm}^{-1}$ aus, die durch die Absorption der Valenzschwingung der $\text{C}\equiv\text{C}$ -Dreifachbindung entsteht.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden im Aromatenbereich von 6.9 bis 8.1 ppm Signale für 18 Protonen detektiert. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind die Singulets bei $\delta = 88.34$ und 98.60 ppm für ein unsymmetrisches, zentrales Alkin charakteristisch. Das Singulett bei $\delta = 193.00$ ppm kann den symmetrischen Carbonylkohlenstoffatomen zugeordnet werden. Die NMR-Spektren zeichnen sich durch die im Vergleich zur Anzahl der Atome halben Anzahl an Signalen aus.

Das MS belegt durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 410$ die Molekülmasse von **82**, der Basispeak bei $m/z = 205$ ergibt sich aus der symmetrischen Fragmentierung des Moleküls zwischen den beiden Carbonylkohlenstoffatomen.

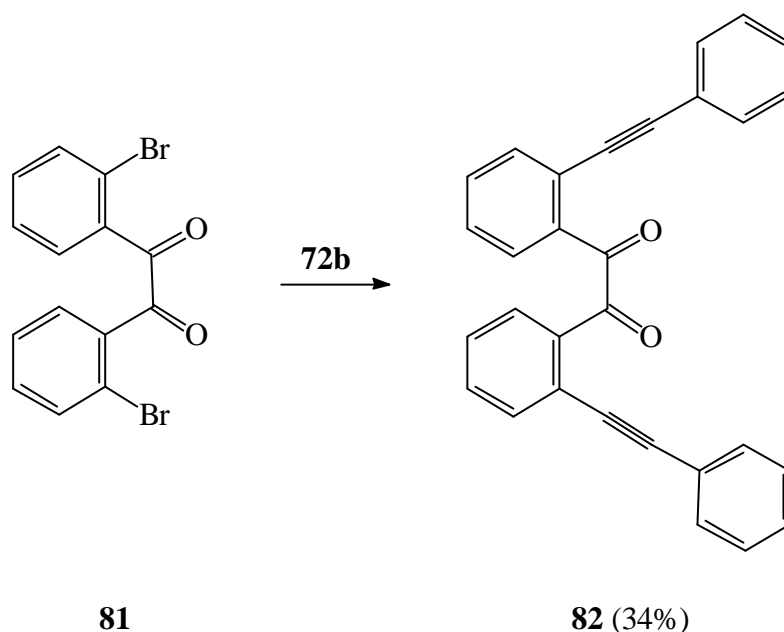


Abbildung 3.1-6: Synthese des zweifach Phenylethynyl-substituierten Diketons **82**

Zur Synthese des Stilbenderivates **90** kann man sich der Heck-Reaktion^[83] bedienen. Diese Palladium-(0)-katalysierte Reaktion hat durchaus Ähnlichkeit mit der Sonogashira-Kupplung (vgl. **Abb. 3.1-1**).

Abbildung 3.1-7 zeigt schematisch den Mechanismus des Katalysezyklus der Heck-Reaktion am Beispiel eines Arylhalogenids **84** und einem Olefin **89**: Im ersten Schritt wird die durch neutrale Liganden stabilisierte 14-Elektronen-Palladium-(0)-Spezie unter Bildung des σ -Komplexes **86** oxidativ an die Aryl-Halogen-Bindung addiert. Im zweiten Schritt insertiert das Olefin **89** in die Aryl-Palladium-Bindung zum Intermediat **88**, welches durch *syn*- β -H-Eliminierung das substituierte Olefin

87 abspaltet. Der Palladiumkatalysator **83** wird durch reduktive Eliminierung von Halogenwasserstoffsäure mit Hilfe einer Base zurückgewonnen.

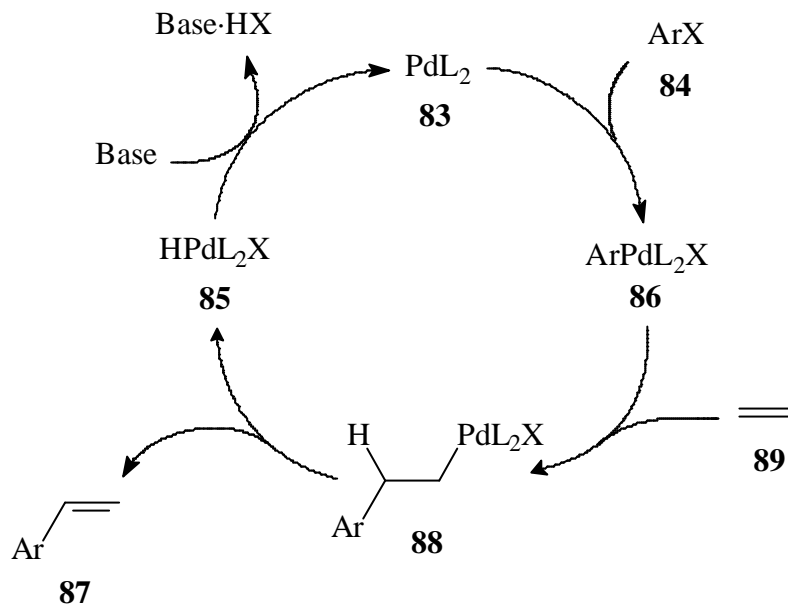


Abbildung 3.1-7: Katalysezyklus der Heck-Reaktion^[83a]

Auf diese Weise gelangt man in 73% Ausbeute zum *trans*-2-Formylstilben *trans*-**90** (**Abb. 3.1-8**). Dieses kann durch seine NMR-Spektren durch Vergleich mit Literaturangaben^[84] eindeutig identifiziert werden. Das entsprechende *cis*-Stilben *cis*-**90** wird mit einem Anteil von <1% im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum detektiert. Als Nebenprodukt erhält man mit einer Ausbeute von 8% das Ullmann-Kupplungsprodukt des Brombenzaldehyds **70**, das Biphenylderivat **91**.

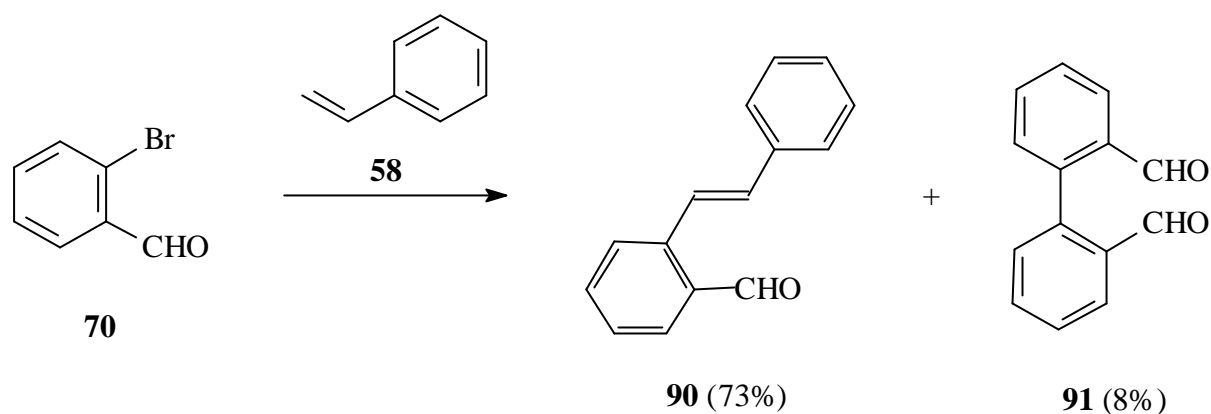


Abbildung 3.1-8: Synthese des Stilbenderivates **90** durch Heck-Reaktion

3.2 Alternative Syntheseveruche von 1,1'-Biisochinolinen

Moleküle, die als Ausgangsverbindung oder Reagenz für weitere Anwendungen dienen, sollten durch einfache Synthesen in guter Ausbeute zugänglich sein. Die Möglichkeit, unterschiedliche Substituenten innerhalb einer solchen Synthese einbringen zu können, kann von großem Vorteil sein. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte wurden Wege gesucht, Biisochinoline alternativ zum in Kapitel 2.1 beschriebenen Weg zu synthetisieren.

Sakamoto et al. beschreiben die Cyclisierung von **92** zum Isochinolin-*N*-oxid **93**^[10]. Ersetzt man das Wasserstoffatom am Oxim-Kohlenstoffatom durch einen identischen Oxim-Rest sollte man zu entsprechenden Biisochinolin-*N,N'*-dioxiden gelangen. Diese könnten dann, falls gewünscht, zu Biisochinolinen reduziert werden. Ein geeigneter Substituent R in der 3-Position des Isochinolins bietet die Möglichkeit, in einem Metallkomplex mit dem Biisochinolin (oder dem *N,N'*-Dioxid) als Ligand eine chirale Tasche^[85] auszubilden, in der u. U. ein Substrat genau Platz findet, so daß die Selektivität erhöht werden kann. Diese Gruppe in der 3-Position könnte derart variiert werden, daß sie einem Substrat so angepaßt ist, daß dieses nur auf eine Art an das aktive Zentrum koordinieren kann.

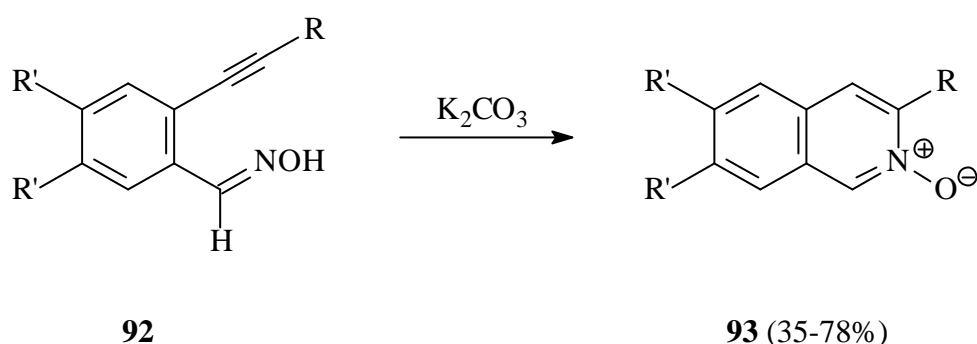


Abbildung 3.2-1: Synthese der Isochinolin-*N*-oxide **93** nach Sakamoto et al.^[10]

R = H, Ph, Bu, SiMe₃; R' = H, OMe

Die Umsetzung des funktionalisierten 1,2-Dions **82** mit Hydroxylaminhydrochlorid führt allerdings nicht wie erwartet zum entsprechenden Bisoxim **160** (s. S. 170). Bei der Umsetzung in *o*-Dichlorbenzol bei 150°C bildet sich quantitativ ein anderes Produkt.

Im IR dieses Produktes werden bei $\tilde{\nu} = 1696 \text{ cm}^{-1}$ und $\tilde{\nu} = 1665 \text{ cm}^{-1}$ zwei intensive Carbonylbanden detektiert. Die Valenzschwingungen der Alkinfunktionen können hingegen nicht mehr registriert werden. Laut Elementaranalyse ist kein Stickstoff im Produkt enthalten und im MS erkennt man den Molekülionenpeak bei $m/z = 410$, allerdings mit einem im Vergleich zum MS des Eduktes völlig unterschiedlichen Fragmentierungsmuster. Demnach handelt es sich um ein Isomer des Eduktes als Folge einer Umlagerungsreaktion.

Im ¹H-NMR-Spektrum (s. **Abb. 3.2-2**) werden ausschließlich Signale im Aromatenbereich detektiert. Dabei ragen ein stark zu hohem Feld verschobenes virtuelles 1H-Dublett von Triplets bei $\delta = 6.08 \text{ ppm}$ ($J = 7.6, 0.7 \text{ Hz}$) sowie ein Tieffeld-verschobenes 1H-Dublett von Dubletts bei $\delta = 9.18 \text{ ppm}$ ($J = 8.5, 1.2, 0.8 \text{ Hz}$) heraus. Zudem werden drei sehr breite Signale ohne Grob- und Feinstruktur beobachtet, denen vier Protonen zugeordnet werden. Diese werden durch 2D-Experimente einem Phenylring zugeordnet. Die Signalverbreiterung erklärt sich durch dynamische Prozesse der Moleküle in Lösung. Im ¹³C-NMR-Spektrum sind die Dubletts, die durch ¹H-¹³C-COSY den entsprechenden Kohlenstoffatomen zugeordnet werden können, ebenfalls verbreitert. Die Singulets bei $\delta = 195.12$ und 198.18 ppm sind für zwei Carbonylkohlenstoffe mit unterschiedlicher Umgebung charakteristisch.

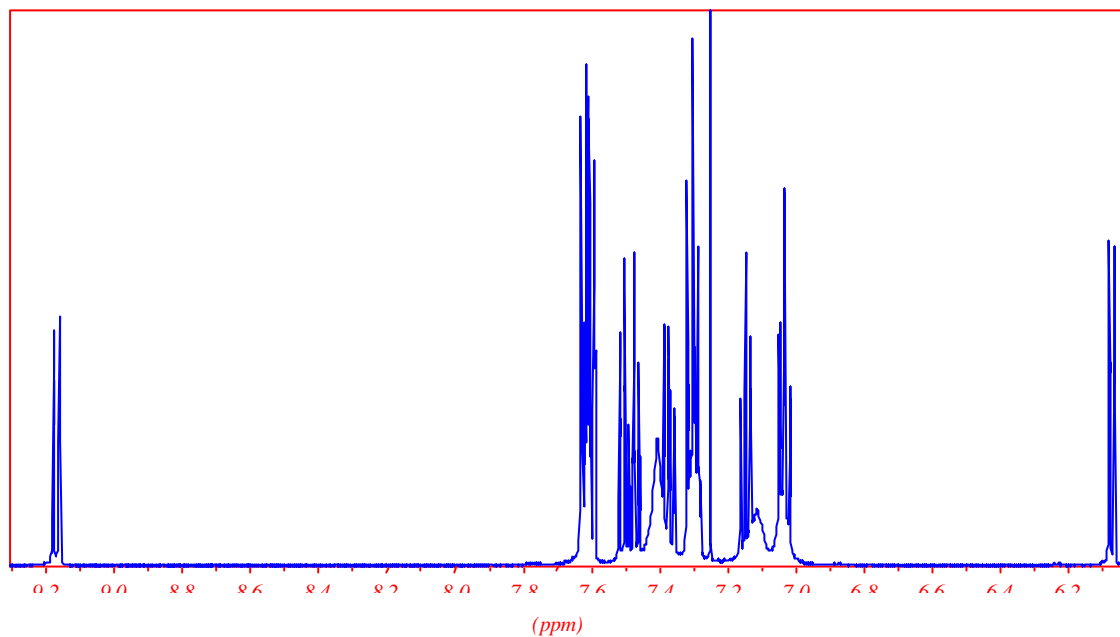


Abbildung 3.2-2: ¹H-NMR-Spektrum von **95**

Erst die Röntgenstrukturanalyse verhilft zur Strukturaufklärung und belegt die Bildung des Fluorenon **95** (Ab. 2.7-4). Die Seitenansicht zeigt, daß das komplette Grundgerüst - Benzo[a]fluorenon - annähernd planar ist: die Carbonylfunktion ordnet sich ebenso wie der benachbarte Phenylring coplanar zur Naphtalin-Teilstruktur an. Dahingegen weisen sowohl Phenyl- als auch Benzoylgruppe aufgrund gegenseitiger sterischer Wechselwirkung aus der Ebene heraus.

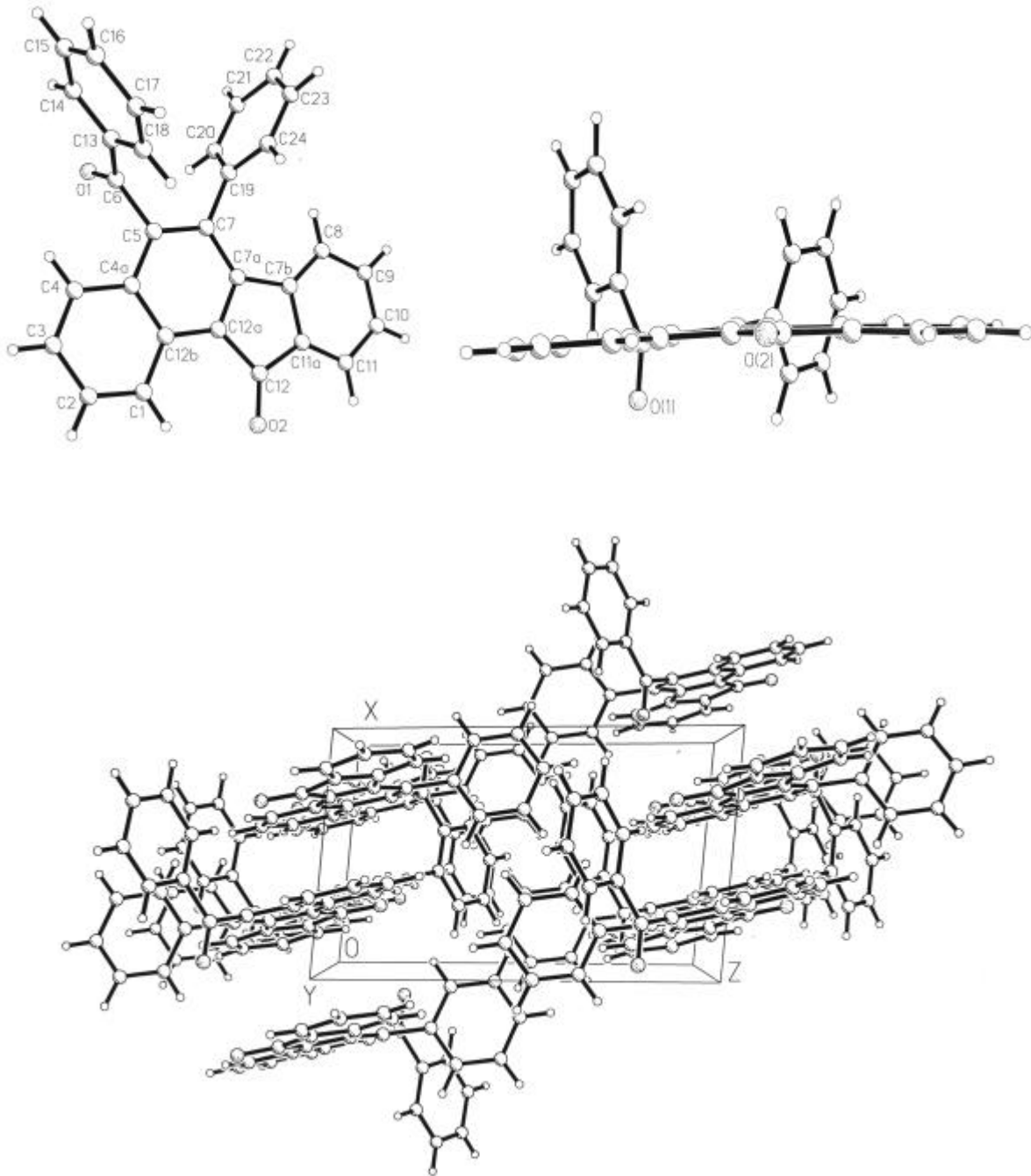


Abbildung 3.2-3: Verschiedene Ansichten der Molekülstruktur von **95** im Kristall

Das Fluorenol **95** ist insofern sehr interessant, als es einfach zugänglich ist und eine Struktur mit sp^2 -hybridisierten Fünf- und Sechsringen besitzt, die stark an eine Teilstruktur der Fullerene^[86] erinnert. Zudem sind durch die Carbonylfunktionen, aber auch an den Aromaten selbst, viele weitere Umsetzungen denkbar.

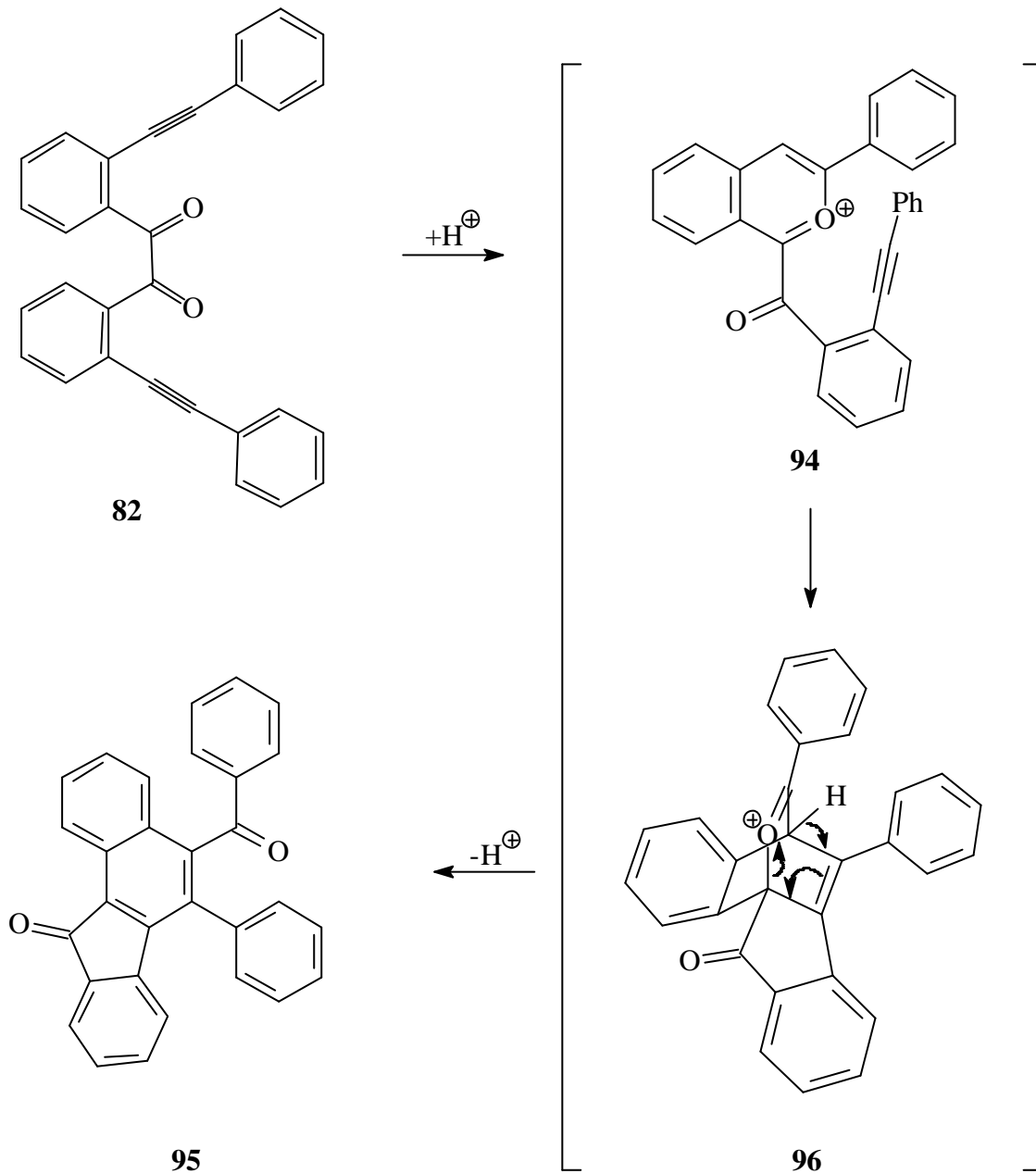


Abbildung 3.2-4: Möglicher Mechanismus der Entstehung von **95**

Daß keinerlei Oxim und somit auch kein Isochinolin isoliert werden konnte kann durch die Konkurrenzreaktion des Diketons **82** zum Fluorenon **95** begründet werden. Wie anhand weiterer Beispiele deutlich wird (s. u.), scheinen Kondensationsreaktionen an den hier relevanten 1,2-Diketonen nicht besonders begünstigt zu sein.

Die Bildung des Fluorenons **95** beruht wahrscheinlich auf dem in **Abb. 3.2-4** vorgestellten Mechanismus. Im ersten Schritt reagiert das Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe im Prinzip in der Art, wie man es für das Stickstoffatom eines intermediär gebildeten Oxims erwartet hätte: Das Sauerstoffatom greift nucleophil an dem vermutlich erst protonierten Alkin unter Cyclisierung zum entsprechenden Benzopyryliumion **94** an. Dieses Intermediat bildet im Sinne einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[87] den Hetero-Bicyclus **96**, der abschließend unter Deprotonierung zum Produkt **95** umgelagert. Alternativ ist anstatt der konzertierten Diels-Alder-Reaktion ein schrittweiser Verlauf denkbar, indem die Ethinylfunktion des intermediären Benzopyryliumions **94** nucleophil an C-1 des Benzopyryliums angreift.

Der Versuch der Oximbildung aus dem 2,2'-Dibrombenzil **81** anstatt aus dem Alkin-substituierten Diketon **82** führt ebenso wenig zum gewünschten Bisoxim. Das ist ein weiteres Indiz dafür, daß die Kondensation nicht einfach nur aus sterischen Gründen nicht abläuft, sondern daß die benachbarten Carbonylfunktionen elektronischen Einflüssen unterliegen, die die Bildung des Oxims verhindern.

Ein weiterer ähnlicher Syntheseversuch, der anstelle des Bis-*N*-oxids direkt das Biisochinolin ergeben sollte, geht ebenfalls vom Diketon **82** aus, welches durch zweifache Kondensation zum Imin **97** umgesetzt werden soll. Der Grundgedanke der Reaktionssequenz ist in **Abb. 3.2-5** wiedergegeben. Die Protonierung des Alkins zum resonanzstabilisierten Carbeniumion sollte den nucleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des Stickstoffatoms an dieses Kation ermöglichen. Durch irreversible Abspaltung von Ethen könnte dann das Isochinolin **98** entstehen.

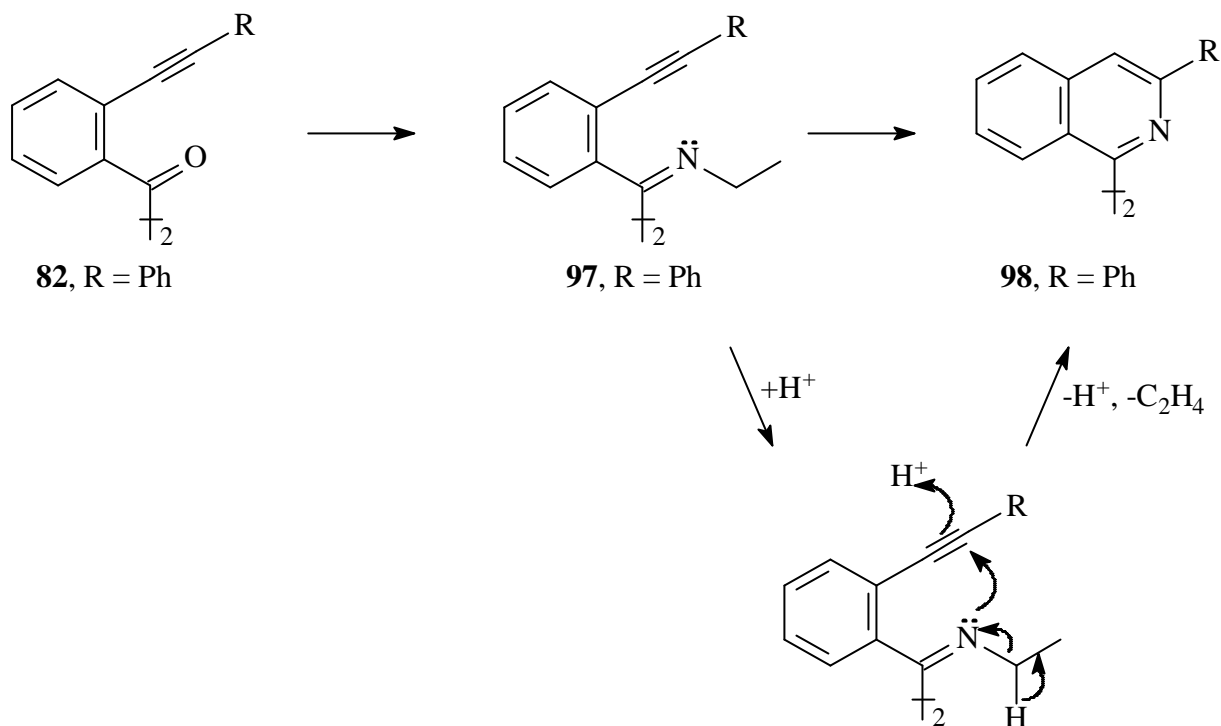


Abbildung 3.2-5: Alternative Isochinolin-Synthese über das Bisimin **97**

Um von vornherein sterische Einflüsse durch die in den Raum ragenden Phenylethynylgruppen zu vermeiden, wird statt des Diketons **82** das Dibrombenzil **81** eingesetzt. Anschließende Sonogashira-Kupplung sollte das Bisimin **97** liefern. Bei der Umsetzung des Diketons **81** mit Ethylaminhydrochlorid wird jedoch nur eine Amingruppe kondensiert (**Abb. 3.2-6**). Selbst bei großem Überschuß an Amin und Variation der Lösemittel und damit verbunden der Temperatur, gelingt der zweite Kondensationschritt zum Bisimin **100** nicht.

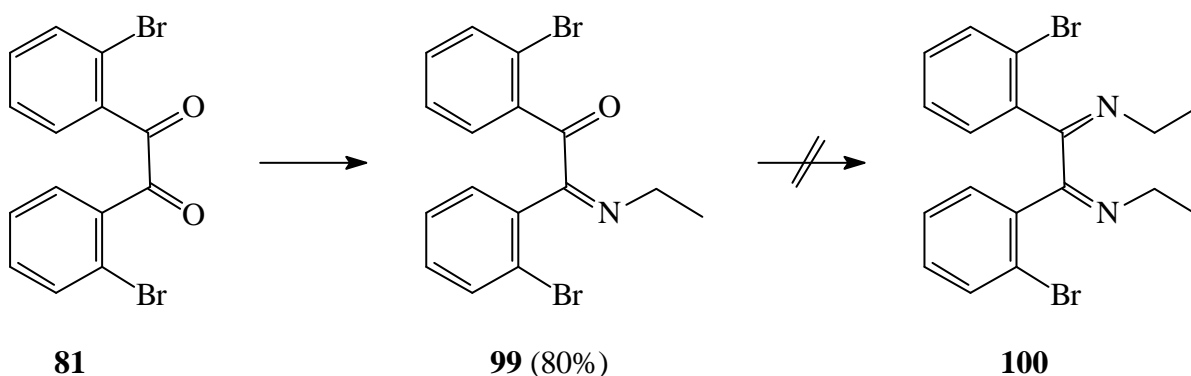


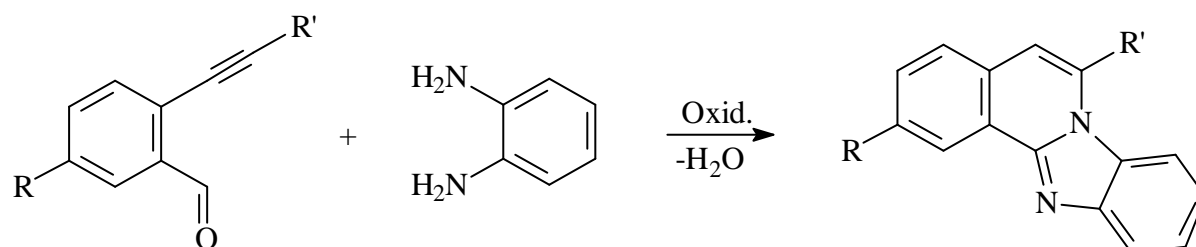
Abbildung 3.2-6: Reaktion von **81** mit Ethylaminhydrochlorid

Der Versuch aus **81** ein Bisimin durch die zweifache Kondensation von Allylamin zu synthetisieren, um daraus durch eine Heck-Reaktion^[88] das 4,4'-Dimethyl-1,1'-biisochinolin zu erhalten, schlug ebenfalls fehl.

3.3 Synthese, Charakterisierung und Strukturaufklärung von 6-substituierten Benzimidazo[2,1-a]isochinolinderivaten

Der nucleophile Angriff einer geeigneten funktionellen Gruppe in *ortho*-Position zu einem Ethinylbenzol an die Dreifachbindung kann in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen und dem Nucleophil zur gezielten Synthese von Heterocyclen genutzt werden. So wurden z. B. von Larock et al.^[11a] Benzofuran-, Benzopyran und Isocoumarin-Derivate ebenso wie Isochinoline und Isoindole gezielt synthetisiert^[89, 11b].

Setzt man *ortho*-Alkynyl- bzw. *ortho*-Alkenyl-substituierte Benzaldehyde mit *ortho*-Phenylendiamin (**101**) um, so kann man unter Oxidation des Carbonylkohlenstoffatoms praktisch in einem Schritt



73a: R = H, R' = n-Bu

101

102a: R = H, R' = n-Bu

73b: R = H, R' = Ph

102b: R = H, R' = Ph

73c: R = H, R' = 2-Py

102c: R = H, R' = 2-Py

73d: R = H, R' = 2-Fu

102d: R = H, R' = 2-Fu

73e: R = H, R' = 2-Fu*

102e: R = H, R' = 2-Fu*

73f: R = H, R' = 2,4-DMP

102f: R = H, R' = 2,4-DMP

73g: R = OH, R' = Ph

102g: R = OH, R' = Ph

2-Fu*: 2-(5-Methylfuryl)

Abbildung 3.3-1: Schematische Darstellung der Synthese der 6-substituierten Benzimidazo[2,1-a]isochinoline

vier anellierte Ringe mit genau vorgegebener Topologie erhalten. Wie

Benzaldehyd	Diamin	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute in %
73a	101	a	102a	41
		b		46
73b	101	a	102b	49
		b		83
73c	101	b	102c	38
73d	101	b	102d + 106d	44 ¹
73e	101	b	102e/106e	5 ² /50
73f	101	b	102f	64
73g	101	b	102g	88

a: Toluol, Reflux; N₂, ca. 2 d

b: Nitrobenzol, 150°C; N₂, ca. 2 d

¹ lt ¹H-NMR-Rohspektrum im Verhältnis 1:14.1

² lt. ¹H-NMR-Rohspektrum

Tabelle 3.3-1: Ausbeuten und Reaktionsbedingungen bei der Synthese der 6-substituierten Benzimidazo[2,1-a]isochinolinderivate

Abb. 3.3-1 zeigt, erhält man Benzimidazo[2,1-a]isochinoline (**102**) sowie das entsprechende Dihydroderivate **108** (**Abb. 3.3-13**, s. S. 91) bzw. Tetrahydroderivat **111** (S. 100) .

Diese einfache Synthese von Benzimidazo[2,1-a]isochinolinen gelang bislang nur in einem einzelnen Fall. *Sun* und *LaVoie*^[12] synthetisierten aus 4-Methoxy-2-(trimethylsilyl-ethinyl)-benzaldehyd und 4-Nitro-phenylendiamin in zwei Schritten die zwei regioisomeren 9- und 10-Nitro-substituierten 3-Methoxybenzimidazo[2,1-a]isochinoline **14**.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Experimente verlaufen in einem Schritt, unter Verzicht des von *Sun* und *LaVoie* in deren zweiten Schritt benutzten Palladium-Katalysators.

Bezieht man bei den Heterocyclen **102** das freie Elektronenpaar des Isochinolinstickstoff mit ein, so befinden sich im Ringsystem 18 π -Elektronen. Die hohe Stabilität legt nahe, daß es sich um ein System handelt. Das ist vermutlich auch der Grund, warum sich diese Cyclen selbst dann bilden, wenn kein oxidierendes Reagenz anwesend ist. Einige Versuche in abs. Toluol unter Luftausschluß ergeben in Ausbeuten unter 50% das entsprechende Benzimidazo-isochinolin. Durch Disproportionierung am Aldehydkohlenstoffatom wird einerseits das Oxidationsprodukt Benzimidazo-isochinolin und andererseits der Benzylalkohol (oder ein entsprechendes Amin) gebildet. Das Reduktionsprodukt kann im allgemeinen jedoch nicht isoliert werden. Lediglich bei der Umsetzung des dimeren Bisbenzaldehyds **80** mit **101** kann in einem einzelnen Experiment das "intramolekulare" Disproportionierungsprodukt **103** erhalten werden, indem in der einen Molekülhälfte zum Benzimidazol aufoxidiert und in der anderen Hälfte zum Benzylalkohol reduziert wurde (**Abb. 3.3-2**).

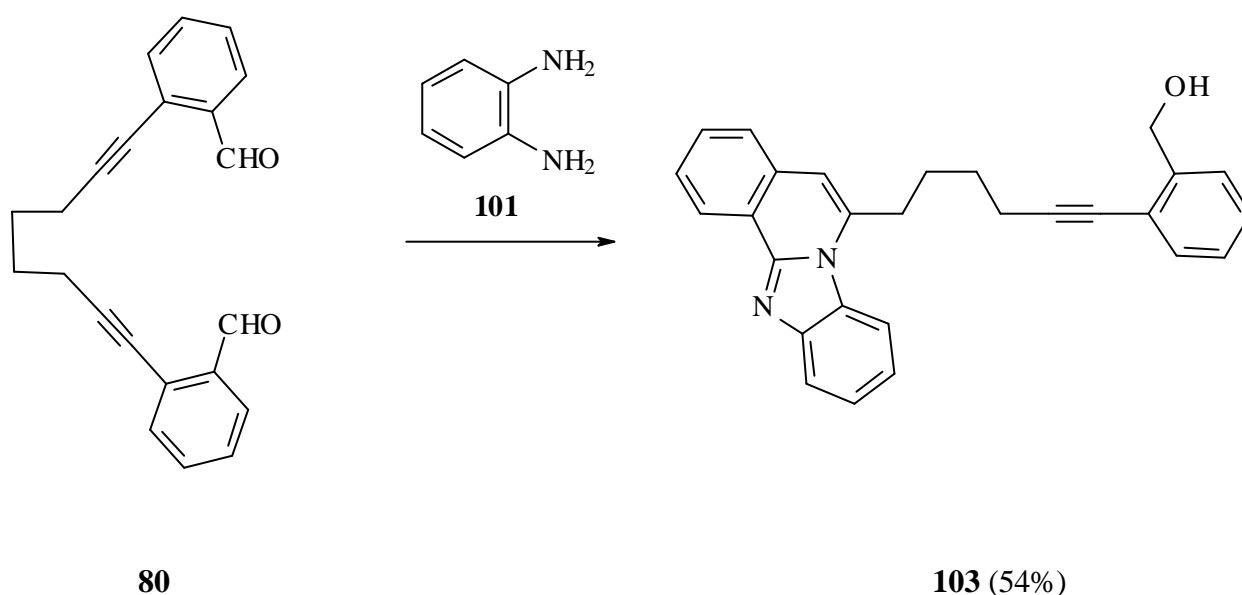


Abbildung 3.3-2: Bildung des Disproportionierungsproduktes

In Abhängigkeit vom elektronischen Verhalten (+ oder -M-Effekt) des Ethinylsubstituenten im entsprechenden Benzaldehyd **73** (bzw. **73g**) ist alternativ die Bildung eines entsprechenden Isoindols denkbar. Die in **Abb. 3.3-3** rechts abgebildete mesomere Grenzformel mit Isoindol-Struktur verdeutlicht, daß **104** zu Weiterreaktionen wie z. B. zur Polymerisationen neigen sollte, so daß dieses Produkt nicht isoliert werden konnte.

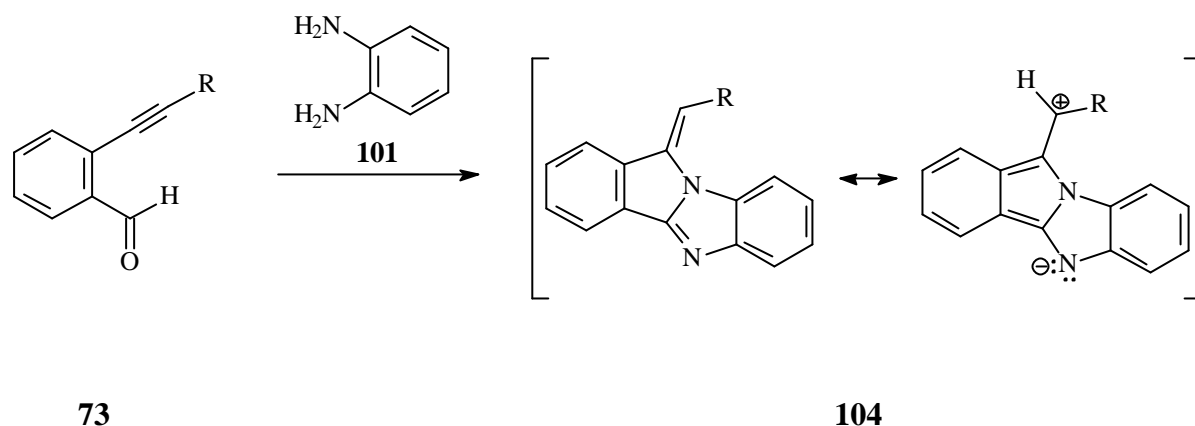
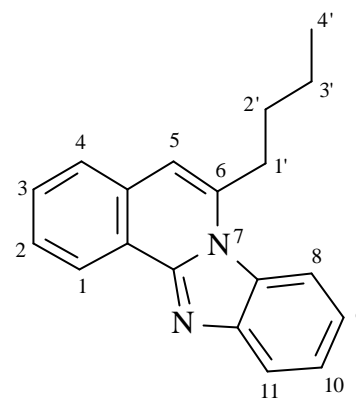


Abbildung 3.3-3: Bildung des Isoindols in Konkurrenz zur Bildung des Isochinolins

Tabelle 3.3-1 gibt einen Überblick über die Reaktionsbedingungen und die Ausbeute der Versuche zur Synthese von Benzimidazo-isochinolin-Derivaten. Es zeigt sich, daß aus allen verwendeten Edukten ein entsprechendes Isochinolinderivat hergestellt werden kann. Die Substituenten haben jedoch eine große Wirkung auf die Bildung des gewünschten Produktes, so daß Ausbeuten zwischen 5 und 88% erzielt werden. Die Furyl-substituierten Ethynylbenzaldehyde **73d** und **73e** nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als die Bildung der Isoindolo[2,1-a]chinoxaline **106d** und **106e** als Hauptprodukte der Cyclisierung bevorzugt ist. Die Literatur beschränkt sich auf einige wenige bekannte 6- und 11-Alkyl-substituierte Isoindolo[2,1-a]chinoxaline^[90], die aus Naphthochinonen und *o*-Phenyldiamin (**101**) hergestellt wurden, sowie 9-Methyl-isoindolo[2,1-a]chinoxalin^[91], welches aus 2-(2,4-Dimethyl)chinoxalin synthetisiert wurde.

Die Umsetzung des Benzaldehyds **73a** mit Phenyldiamin **101** liefert in moderater Ausbeute das entsprechende 6-n-Butylbenzimidazo[2,1-a]isochinolin **102a**. Bemerkenswert ist, daß ein Wechsel vom nicht oxidierenden Toluol als Lösemittel hin zum oxidierenden Nitrobenzol eine kaum erhöhte Ausbeute ergibt (41%→46%). In diesem speziellen Fall scheint die Temperaturerhöhung von 110°C (Siedetemperatur des Toluol) nach 150°C Nebenreaktionen, wie z. B. Polymerisationen, zu begünstigen. Die Zuordnung zum Isochinolinderivat gelingt durch den Vergleich mit den Spektren des Phenyl-substituierten **102b**. Durch die Strukturaufklärung des Phenyl-substituierten Derivates **102b** durch Röntgenstrukturanalyse ist die Isochinolinteilstruktur gesichert.

Das Isochinolinderivat **102a** zeichnet sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch das 3H-Triplett der Methylgruppe bei $\delta = 1.03$ ppm ($J = 7.4$ Hz) sowie durch die drei 2H-Signale der Methylenprotonen der Butylkette bei $\delta = 1.59$, 1.88 und 3.28 ppm. Im Aromatenbereich ist das 1H-Dublett bei $\delta = 6.75$ ppm signifikant für das Wasserstoffatom des Kohlenstoffes C-5. Die Kopplungskonstante von $J = 0.6$ Hz, spricht für eine 5J -Fernkopplung zum 1-H-Proton. Dies wird durch das $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ belegt. Das am aromatischen System unbeteiligte Elektronenpaar des sp^2 -hybridisierten Stickstoffs N-12 zeigt in Richtung des

**102a**

Wasserstoffes an C-1. Dieses Proton liegt dadurch im Anisotropiebereich dieses freien Elektronenpaares und erfährt einen Hochfeldshift nach $\delta = 8.80$ - 8.83 ppm. Durch 2D-Experimente ($^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$, $^1\text{H-}^{13}\text{C-COSY}$, $^1\text{H-}^1\text{H-NOESY}$) können alle Wasserstoffe zugeordnet werden. Spin-Sättigung bei $\delta = 6.75$ ppm (5-H) liefert im $^1\text{H-NOE}$ -Differenzspektrum einen positiven NOE für das virtuelle Quintett bei $\delta = 1.88$ ppm (+4.6%), das Triplett bei $\delta = 3.28$ ppm (+3.5%) sowie für das Multiplett bei $\delta = 7.58$ - 7.64 ppm (+10.0%), wo das Methinwasserstoffatom am Kohlenstoff C-4 in Resonanz tritt.

Die Signale im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bei $\delta = 13.96$ (q), 22.37 (t), 29.44 (t) sowie 33.13 ppm (t) sind für eine am Aromaten substituierte n-Butylgruppe typisch.

Das MS belegt die Molekülmasse von **102a** durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 274$ (90%). Die Abspaltung eines C_3H_6 -Fragmentes führt zum Basispeak bei $m/z = 232$.

In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen kann das Isochinolinderivat **102b** in bis zu 83% Ausbeute in Form farbloser bis gelblicher feiner Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 185-187°C erhalten werden. Mit dem Wechsel vom inerten Toluol zum oxidierenden Nitrobenzol erzielt man eine deutliche Ausbeutesteigerung (49%→83%).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt eindeutige Analogien zum Butyl-substituierten **102a**, vor allem im Isochinolinteil des Moleküls. So erfährt der 1-H-Wasserstoff des Isochinolinderivates **102b** ebenfalls eine deutliche Tieffeldverschiebung nach $\delta = 8.89$ ppm. Die Zuordnung der Protonen durch 2D-

Experimente zeigt, daß das stark zu hohem Feld verschobene ^1H -Dublett ($J = 8.5 \text{ Hz}$) bei $\delta = 6.49$ ppm dem Wasserstoff an C-8 zugeordnet werden kann. Diese

Ver-

schiebung, die der einzige deutlich sichtbare Unterschied im ^1H -NMR-Spektrum des Grundgerüsts der Isochinoline **102a** und **102b** ist, erklärt sich dadurch, daß der Wasserstoff an C-8 in den

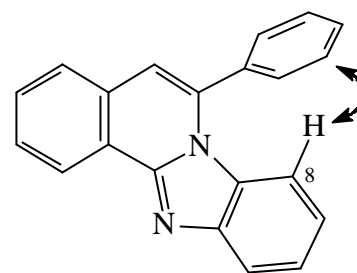
Anisotropiebereich des aromatischen Substituenten in 6-Position gerät. Im NOESY (Abb. 3.3-4) erkennt man die räumliche Nähe

sowohl zum benachbarten Wasserstoff an C-9 als auch zu den Protonen an C-2' und C-6' des Phenylsubstituenten. Auf der

anderen Seite koppeln eben diese Phenylprotonen durch den Raum zum Singulett des an C-5

gebundenen Wasserstoffs, der bei $\delta = 6.91$ ppm als Singulett in Resonanz tritt.

Das MS belegt durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 294$, der gleichzeitig Basispeak ist, die Molekülmasse von **102b**.



102b

Durch das COLOC-Spektrum (Abb. 3.3-5) von **102b** gewinnt man weitere Sicherheit in Bezug auf die Benzimidazo[2,1-a]isochinolinstruktur. Man erkennt, legt man das Singulett bei $\delta = 6.91$ ppm (5-H) des ^1H -NMR-Spektrums zugrunde, eine 1J -Kopplung zum Kohlenstoff C-5 sowie zwei 2J -Kopplungen zu den quartären Zentren C-4a und C-6. Außerdem werden die 3J -Longrange-Kopplungen zu dem quartären Kohlenstoff C-1' und dem tertiären Kohlenstoffatom C-4 registriert. Zudem lassen sich die 3J -Kopplungen der Protonen an C-2' und C-6' zum Dublett des Kohlenstoffatoms C-6 beobachten. Diese Befunde können nur durch die Bildung des Isochinolins erklärt werden. Im entsprechenden Isoindol entspräche das Singulett dem Vinylproton. Die Kopplung dieses Vinyl-H zum Kohlenstoff C-4 beispielsweise wäre eine 4J -Kopplung, die im ^{13}C - ^1H -COLOC-Spektrum nicht mehr sichtbar ist.

Eindeutig ist die Strukturaufklärung durch die Röntgenstrukturanalyse (vgl. Abb. 3.3-6). Da von dem Benzimidazo[2,1-a]isochinolin **102b** direkt keine geeigneten Einkristalle gezüchtet werden konnten, wird durch Protonierung mit Tetrafluoroborsäure derivatisiert. Das auf diese Weise am Stickstoff in 12-Position protonierte Salz **102b**- HBF_4 , wird durch Umkristallisieren aus Methanol, durch Überschichten mit Petrolether, als Einkristall erhalten.

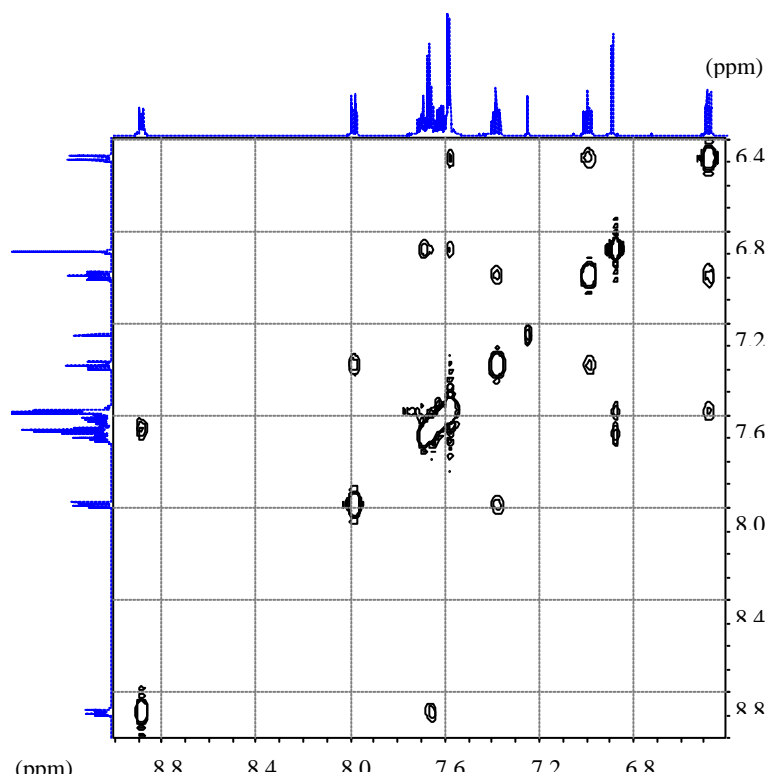
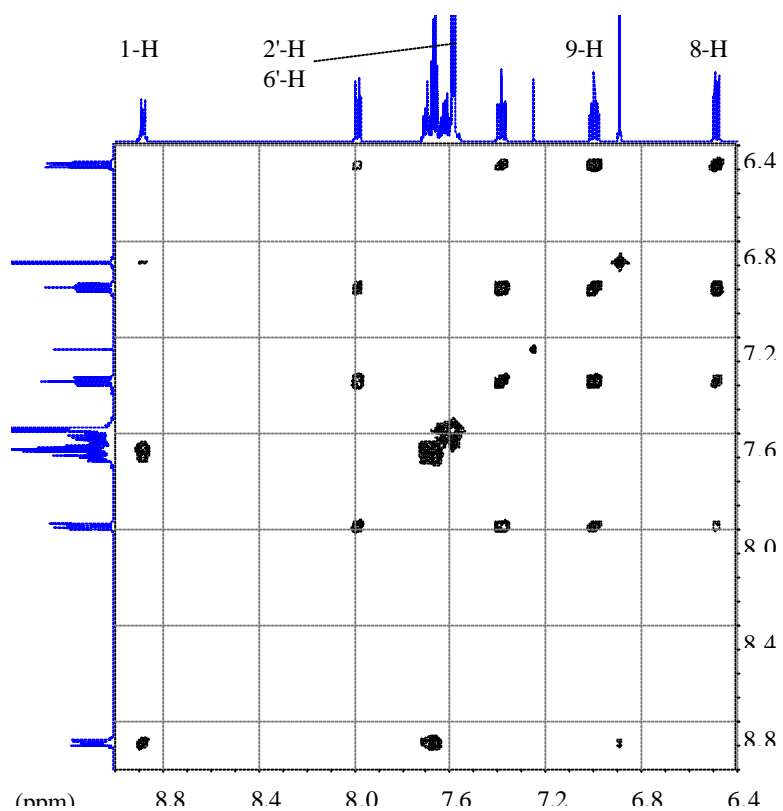


Abbildung 3.3-4: ^1H - ^1H -COSY (oben) und ^1H - ^1H -NOESY (unten) von **102b**

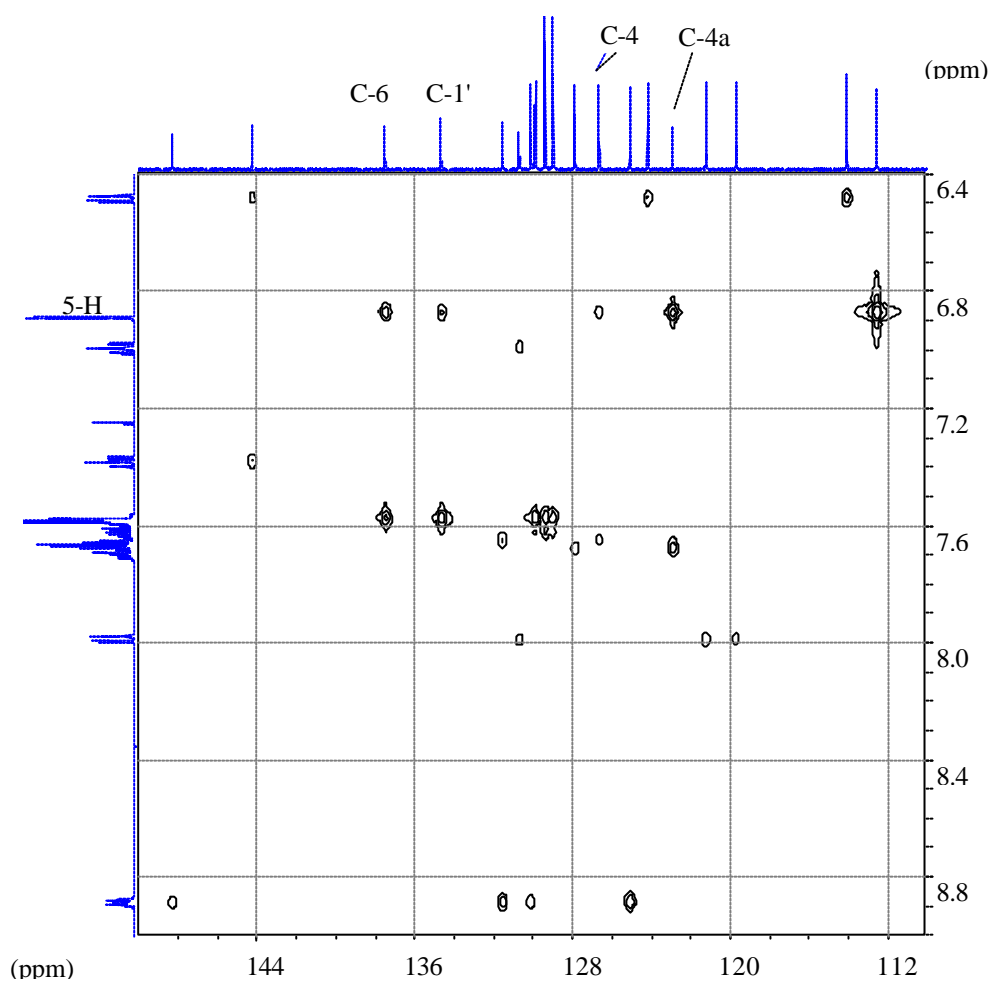


Abbildung 3.3-5: ^1H - ^{13}C -COLOC von **102b**

Die NMR-spektroskopischen Daten des protonierten Isochinolinderivates entsprechen für die terminalen Sechsringe des aromatischen Grundgerüsts im Wesentlichen denen der unprotonierten Form. Die zentralen Ringe erfahren einen mehr oder weniger großen Tieffeldshift, der besonders stark für das 1H-Singulett des Protons an C-5 ausgeprägt ist ($\delta = 6.91$ ppm (unprotoniert) \rightarrow $\delta = 7.7$ - 8.0 (protoniert, im Multiplett)).

Die Protonierung verläuft regioselektiv am Amidin-Stickstoff N-12. Das erklärt sich dadurch, daß die Protonierung des zweiten Stickstoffs, N-7, eine Aufhebung der Aromatizität bedeutet, da das freie Elektronenpaar dieses Stickstoffs am aromatischen System beteiligt sein muß. Die nahezu völlige Planarität des Benzimidazo[2,1-a]isochinolin-Molekülteiles spricht ebenfalls für den

aromatischen Charakter des Grundgerüsts. Auffällig ist der fast orthogonal zur heterocyclischen Basis stehende Phenylring ($\theta = 87.5^\circ$).

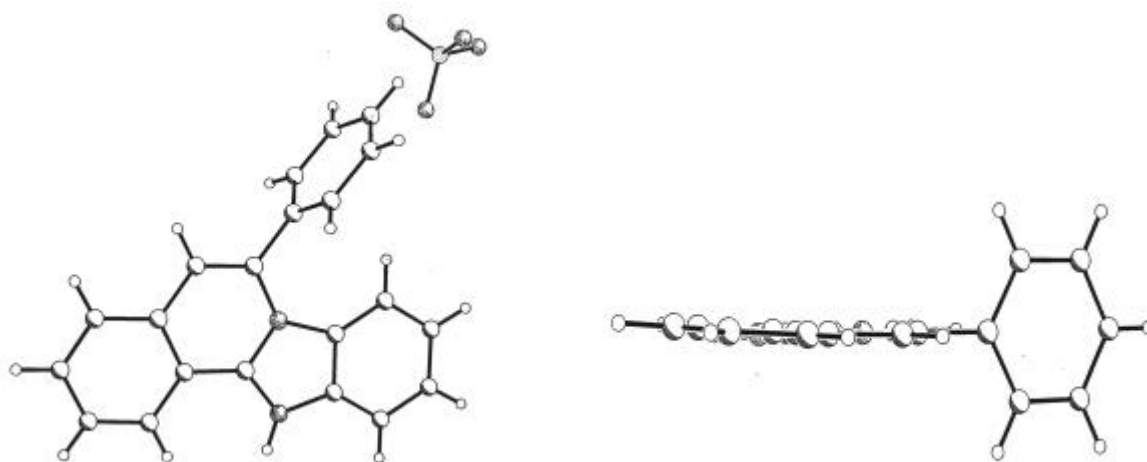


Abbildung 3.3-6: Perspektivische Ansichten der Molekülstruktur von **102b**·HBF₄ im Kristall

Setzt man statt des Phenylsubstituenten einen relativ elektronenarmen 2-Pyridylrest ein, der in der Lage ist, durch einen –M-Effekt Elektronendichte aus der in Konjugation stehenden Ethinylgruppe abzuziehen (**Abb. 3.3-7**), sollte die Bildung eines Isoindols auf Kosten des Isochinolins möglich sein. Verdeutlicht durch die zwitterionische mesomere Grenzformel eines intermediären Benzimidazols **105c** (siehe Kapitel 3.4 Diskussion des Reaktionsmechanismus) sollte die positive Partialladung am Kohlenstoff C-1' des 2-(2-Pyridyl)-ethinyl-Substituenten den nucleophilen Angriff eines Stickstoffatoms an diesem Zentrum begünstigen, bzw. die Protonierung an dieser Stelle erschweren.

Die Ergebnisse der Reaktion nach säulenchromatographischer Trennung zeigt jedoch als einziges isoliertes Produkt das 6-(2-Pyridyl)-benzimidazo[2,1-a]isochinolin (**102c**) mit einer Ausbeute von 38%. Die relativ niedrige Ausbeute an Isochinolin und die Tatsache, daß kein Isoindol isoliert wird, könnte darin begründet sein, daß ein eventuell gebildetes Isoindol zu instabil ist, um isoliert werden zu können. Andererseits könnten z.B. induziert durch Moleküle mit einer ionischen Grenzformel wie das durch **105c** gezeigte Zwischenprodukt Polymerisationsreaktionen eine relativ hohe Bedeutung gewinnen. Auch ein eventuell gebildetes Isoindol könnte zur Polymerisation neigen (vgl. **Abb. 3.3-3**, S. 72).

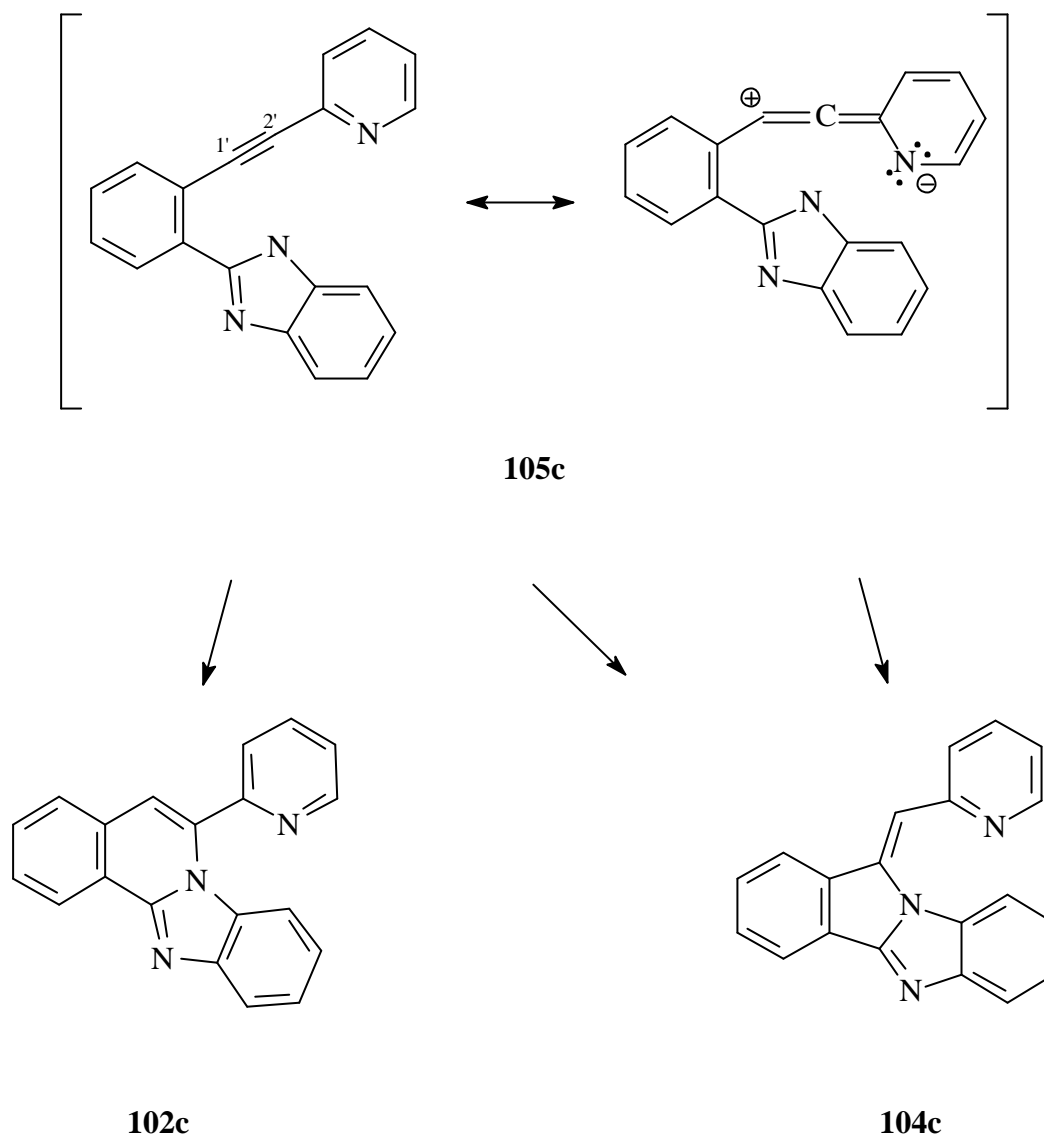


Abbildung 3.3-7: Möglichkeiten der Bildung des Isochinolin- bzw. Isoindolderivates aus dem mesomeren Zwischenprodukt **105c**

Die Strukturaufklärung des Isochinolinderivates **102c** gelingt NMR-spektroskopisch durch den Vergleich mit dem Phenyl-substituierten **102b** anhand der diagnostischen Signale der aromatischen Methinprotonen an den Kohlenstoffen C-1, C-5 und C-8. Der Wasserstoff an C-1 erfährt analog zu dem im Phenyl-substituierten **102b** einen Tieffeldshift und tritt bei $\delta = 8.87\text{-}8.89$ ppm als 1H-Multipllett in Resonanz. Das 1H-Dublett von Dubletts bei $\delta = 8.86$ ppm kann aufgrund der kleinen 3J -Kopplungskonstanten von $^3J = 4.9$ Hz, die für das Proton in 6-Position des

Pyridylrestes typisch ist, diesem eindeutig zugeordnet werden. Das Wasserstoffatom an C-5 tritt als 1H-Singulett bei $\delta = 7.04$ ppm in Resonanz und das am Kohlenstoffatom C-8 gebundene Proton erfährt durch seine Lage im Anisotropiebereich des Pyridylrings eine Hochfeldverschiebung, so daß eine chemische Verschiebung von $\delta = 6.40$ ppm detektiert wird (vgl. **Tab. 3.3-2**).

Die komplette Charakterisierung des Isochinolins **102c** gelingt durch Derivatisierung mit Tetrafluoroborsäure. Im Gegensatz zum Phenyl-substituierten Produkt **102b** erhält man durch den basischen Stickstoff des Pyridylrestes ein zweifach protoniertes Dimoniumsalz **102c**·(HBF₄)₂.

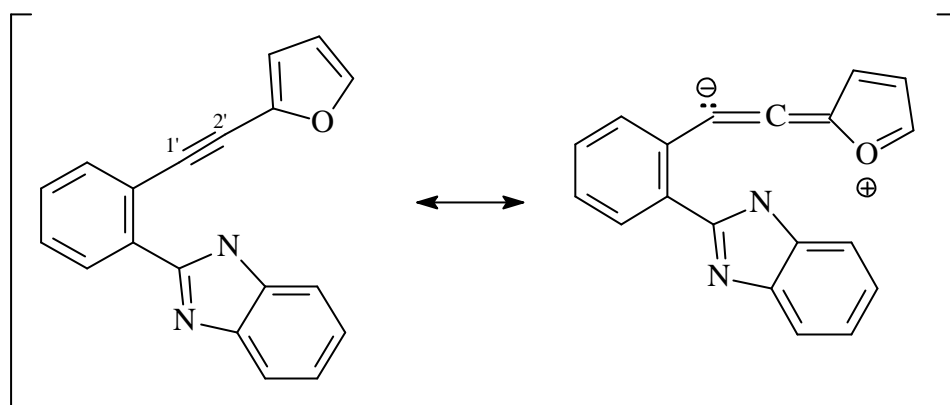
Im ¹H-NMR-Spektrum von **102c**·(HBF₄)₂ fällt wie beim 6-Phenyl-substituierten **102b**·HBF₄ die starke Tieffeldverschiebung des 1H-Singuletts bei $\delta = 7.83$ ppm ($\delta = 7.04$ ppm in der unprotonierten Form) auf. Die chemischen Verschiebungen der diagnostischen Signale der Protonen an den Kohlenstoffatomen C-1 ($\delta = 8.84$ ppm) und C-8 ($\delta = 6.47$ ppm) an den terminalen Ringen ändern sich nur unwesentlich (**Tab. 3.3-2**).

Im MS des Salzes kann man nur den Molekülionenpeak der unprotonierten Form bei $m/z = 295$ erkennen, das [BF₂⁺]-Fragment bei $m/z = 48/49$ zeugt vom eingesetzten Salz. Bei $m/z = 147.8$ detektiert man den zweifach positiv geladenen Molekülionenpeak [M²⁺].

Ein Furanring wird aufgrund der hohen Elektronendichte pro Ringatom als elektronenreich angesehen. Der Einsatz des Furyl-substituierten Benzaldehyds **73d** führt zum komplementären Fall des zuvor besprochenen Pyridylsubstituenten. Der +M-Effekt des Furanrings führt zur Erhöhung der Elektronendichte am Ethynylkohlenstoff C-1' und somit zur bevorzugten Protonierung an dieser Stelle. Folglich dürfte das Nucleophil seinerseits an C-2' angreifen und das entsprechende Isochinolin bilden.

Überraschenderweise kann das Isochinolin **102d** allerdings nur als Nebenprodukt isoliert werden, während das Isoindolo[2,1-a]chinoxalin **106d** als Hauptprodukt vorliegt. Die chromatographische Trennung des Rohproduktes liefert die beiden Produkte als Gemisch. Diese Produkte konnten, als Tetrafluoroborate gefällt, durch fraktionierende Kristallisation aufgetrennt werden.

Das Isochinolinderivat **102d** zeichnet sich, ähnlich wie die bereits beschriebenen Derivate, im ¹H-NMR-Spektrum vor allem durch die diagnostischen Methinwasserstoffatome an den Kohlenstoffzentren C-1, C-5 und C-8 aus. Die chemischen Verschiebungen sind mit denen des Phenyl-substituierten Isochinolins **102b** vergleichbar (**Tab. 3.3-2**).

**105d****Abbildung 3.3-8:** Mesomere Grenzformeln des Benzimidazols **105d**

Die Zuordnung der Furylprotonen in Form des 1H-Dubletts zu Dubletts bei $\delta = 6.96$ ppm zum Wasserstoff an C-4' sowie des 1H-Dubletts bei $\delta = 7.18$ ppm (3'-H) gelingt durch 2D-Experimente. Die relativ kleinen Kopplungskonstanten zwischen diesen beiden vicinalen Wasserstoffatomen von $^3J = 3.3$ bzw. 3.4 Hz und die zwischen 4'-H und 5'-H von $^3J = 1.9$ Hz sind für Furane typisch.

Im MS des protonierten **102d**·(HBF₄)_{1.5} erkennt man analog dem Pyridyl-substituierten Produkt **102c** nicht den Molekülionenpeak des Salzes, sondern nur den des unprotonierten Derivates **102d** bei $m/z = 284$, der gleichzeitig Basispeak ist. Bei $m/z = 49$ wird mit einer relativen Intensität von 6% das [BF₂⁺]-Fragment mit dem schwereren Borisotop ¹¹B detektiert.

Das Hauptprodukt der Reaktion des Furyl-substituierten **73d** mit Phenylendiamin **101** ist wider Erwarten das Isoindolo[2,1-a]chinoxalin **106d**. Der vermutete Mechanismus dieser Reaktion wird in Kapitel 3.4 (s. S. 95) diskutiert. Die Strukturaufklärung gelingt durch den Vergleich der NMR-Spektren mit dem 5-Methyl-2-furyl-substituierten **106e**, dessen Struktur durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig geklärt werden konnte.

Die Zuordnung der Signale gelingt durch 2D-Spektren (¹H-¹H-COSY, ¹H-¹H-NOESY, ¹H-¹³C-COSY). Das diagnostische 1H-Singulett bei $\delta = 8.50$ ppm ist für das Proton an Kohlenstoffatom C-11 der Isoindol-Substruktur typisch. Die Signale bei $\delta = 6.73$, 7.23 und 7.79 ppm können den Wasserstoffatomen des Furylringes (4'-H, 3'-H, 5'-H) zugeordnet werden. Durch Protonierung des

Stickstoffatoms in der 5-Position des Isoindolochinoxalins **106d** erfährt das Wasserstoffatom 11-H einen sehr starken Tieffeldshift nach $\delta = 9.79$ ppm. Das erklärt sich durch eine positive Partialladung am Kohlenstoffatom C-11, die durch die in **Abb. 3.3-9** rechts gezeigte mesomere Grenzformel angedeutet werden kann. Gewicht erhält diese Grenzformel durch die Aromatisierung der beiden kondensierten Benzolringe.

	102a	102b	102c	102d	102f	102g
	8.80-8.83	8.89	8.87-8.89	8.88	8.88-8.90	8.06
1-H	m	dd	m	"d"	m	d
		$J = 6.0, 3.4$		$"J" = 7.7$		$J = 2.5$
	6.95	6.91	7.04	7.16	6.90	6.86
5-H	d	s	s	s	s	s
	$J = 0.6$					
	7.96	6.49	6.40	6.53	6.66	6.39
8-H	"dt"	d	"dt"	"dt"	d	d
	$"J" = 8.5, 0.8$	$J = 8.5$	$"J" = 8.4, 0.9$	$"J" = 8.4, 0.9$	$J = 8.5$	$J = 8.4$

	102b•(HBF₄)	102c•(HBF₄)₂	102d•(HBF₄)_{1.5}
	8.82	8.84	8.82
1-H	d	"d"	d
	$J = 8.0$	$"J" = 8.1$	$J = 7.8$
5-H	7.7-8.0*	7.83	7.88
	m	s	s
	6.44	6.47	6.51
8-H	d	"dd"	d
	$J = 8.6$	$"J" = 7.9, 0.7$	$J = 8.6$

* Das Singulett ist durch das Multipllett überlagert.

Tabelle 3.3-2: Ausgewählte $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten der Isochinolinderivate **102** (500.1 MHz, CDCl_3 , außer **102g** und HBF_4 -Salze in DMSO bzw. DMSO/ CDCl_3 ; chem. Verschiebungen δ in ppm, Kopplungskonstanten J in Hz)

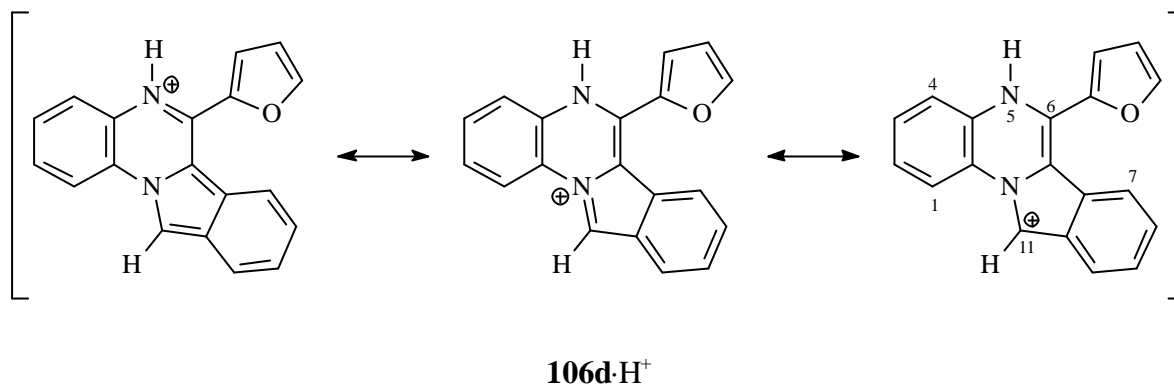


Abbildung 3.3-9: Wesentliche mesomere Grenzformeln des protonierten Chinoxalins **106d·H⁺**

Im MS des protonierten Salzes **106d·HBF₄** wird, wie in den zuvor beschriebenen Tetrafluorborat-Salzen, die Molekülmasse des freien Chinoxalins **106d** bei $m/z = 284$ registriert. Dieser Molekülionenpeak ist gleichzeitig Basispeak.

Furanringe können in der 2- und 5-Position relativ leicht protoniert werden^[78]. Da die Protonierung der Dreifachbindung ein Schlüsselschritt bei der Bildung der Heterocyclen sein könnte, wird durch zusätzliche Substitution 5-Position des Furanringes versucht, diese Positionen zu variieren, um eine konkurrierende Protonierung dieser Zentren zu verhindern. Die Einführung eines Methylsubstituenten an Kohlenstoffatom C-5 führt jedoch nicht zur Verminderung, sondern zur Erhöhung der Ausbeute des entsprechenden Chinoxalins **106e**. Das kann dadurch erklärt werden, daß der $+\text{H}$ -Effekt der Methylgruppe die Bildung eines intermediären Kations noch stärker stabilisiert, während eine sterische Abschirmung der Methylgruppe gegenüber dem Angriff eines Protons vermutlich gering ausfällt.

Laut $^1\text{H-NMR}$ des Rohproduktes enthält das Gemisch maximal 5% des Isochinolinderivates, welches anhand des tieffeldverschobenen ^1H -Multipletts identifiziert wird. Reinigung durch Flash Chromatographie und anschließende Derivatisierung zum protonierten Tetrafluorborat führt nach Umkristallisieren in 50% Ausbeute zum Isoindolo[2,1-a]chinoxalin **106e·HBF₄**.

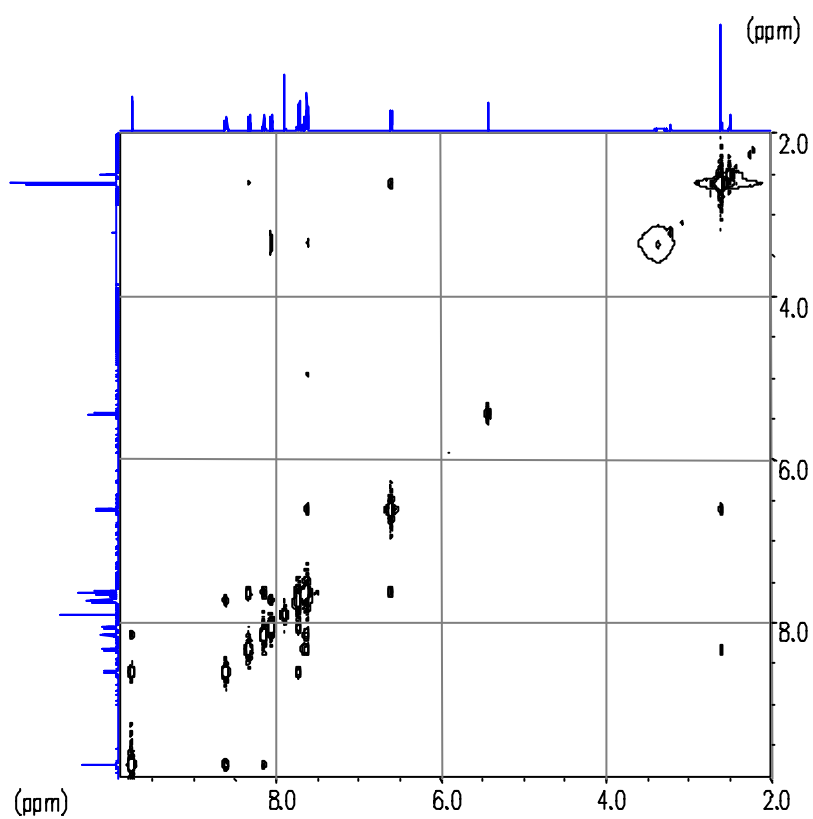
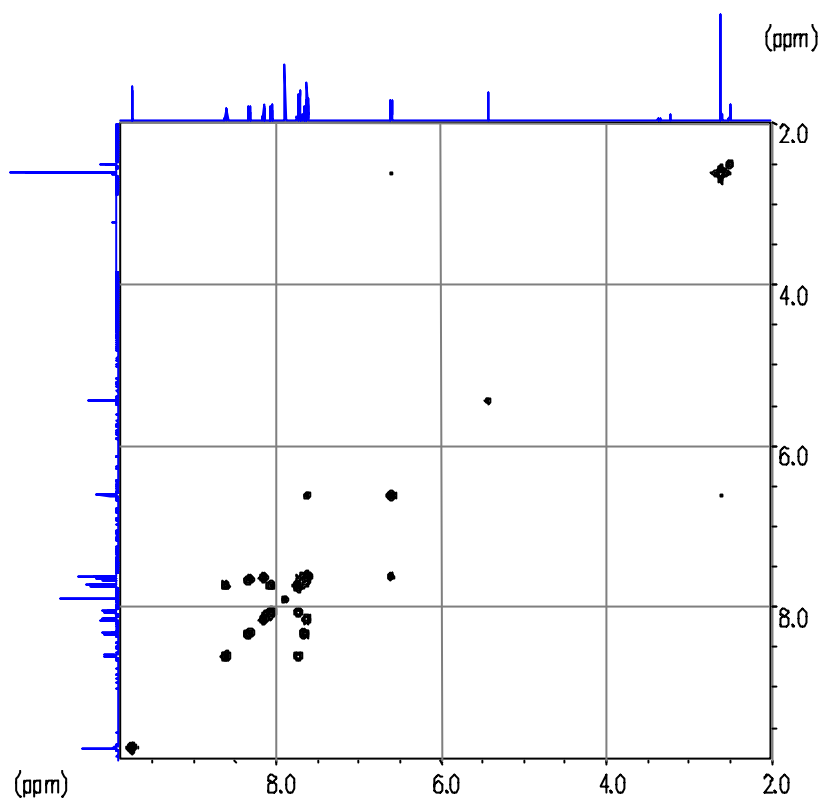


Abbildung 3.3-10: ^1H - ^1H -COSY (oben) und ^1H - ^1H -NOESY von $106\text{e}\cdot\text{HBF}_4$

Das Tetrafluorborat **106e**·HBF₄ zeigt im ¹H-NMR-Spektrum völlig analog zum vorher diskutierten 2-Furyl-substituierten Chinoxalin **106d**·HBF₄ das tieffeldverschobene, diagnostische 1H-Singulett bei $\delta = 9.73$ ppm. Durch 2D-Experimente (s. **Abb. 3.3-10**) gelingt die Zuordnung weiterer Signale: Das 1H-Multiplett bei $\delta = 8.59$ - 8.61 ppm ist für das Wasserstoffatom an C-1 charakteristisch. Das wird durch die räumliche Nähe der Protonen an C-11 und C-2 im NOESY anhand der Kreuzpeaks bestätigt. Das 1H-Dublett von Dubletts ($J = 7.3, 1.8$ Hz) bei $\delta = 8.13$ ppm kann dem Wasserstoffatom an C-10 zugeordnet werden. Das 1H-Dublett ($J = 8.3$ Hz) bei $\delta = 8.33$ ppm wird durch die räumliche Nähe zur Methylgruppe als Proton an Kohlenstoffatom C-7 identifiziert.

Unter den Bedingungen der MS wird Tetrafluorborsäure abgespalten, so daß bei $m/z = 298$ lediglich die Molekülmasse des unprotonierten Chinoxalins **106e** detektiert wird. Dieser Molekülionenpeak ist gleichzeitig Basispeak. Bei $m/z = 149$ registriert man das Signal des zweifach positiv geladenen Chinoxalins **106e**, bei $m/z = 49$ wird das BF₂⁺-Fragment detektiert, das auf das Tetrafluorborsäuresalz **106e**·HBF₄ rückschließen läßt.

Durch Umkristallisieren aus Aceton/PE können Einkristalle des Chinoxalinium-Salzes gezüchtet werden, die zur Röntgenstrukturanalyse geeignet sind. Das Ergebnis dieser Analyse ist in **Abb. 3.3-11** dargestellt. Das Isoindolo[2,1-a]chinoxalin-Grundgerüst ist völlig planar, was für den aromatischen Charakter spricht. Die annähernde Coplanarität des Furylrings in Bezug zum Grundgerüst könnte ein Indiz dafür sein, daß dieser Ring ebenfalls in die Konjugation mit einbezogen ist. Der Diederwinkel zwischen der Ebene des Furanringes und der des Chinoxalins beträgt 12.7°. Die verkürzte Bindungslänge zwischen C-6 und C-2' (1.445 Å, im Vgl. zu 1.486 Å zwischen C-6 und C-1' in **102b**) unterstützt diese These. Zwischen F-2 und dem Wasserstoffatom, welches an N-5 gebunden ist läßt der geringe Abstand von ca. 1.9 Å auf eine Wasserstoffbrückenbindung schließen, der Winkel zwischen N-5, 5-H und F-2 liegt nur geringfügig unter 180°.

Die annähernd planare Geometrie über das gesamte Molekül ermöglicht die Anordnung der Moleküle in Schichten. In den hintereinander folgenden Schichten zeigt der Furanring alternierend einmal nach oben und einmal nach unten (vgl. **Abb. 3.3-11b**)

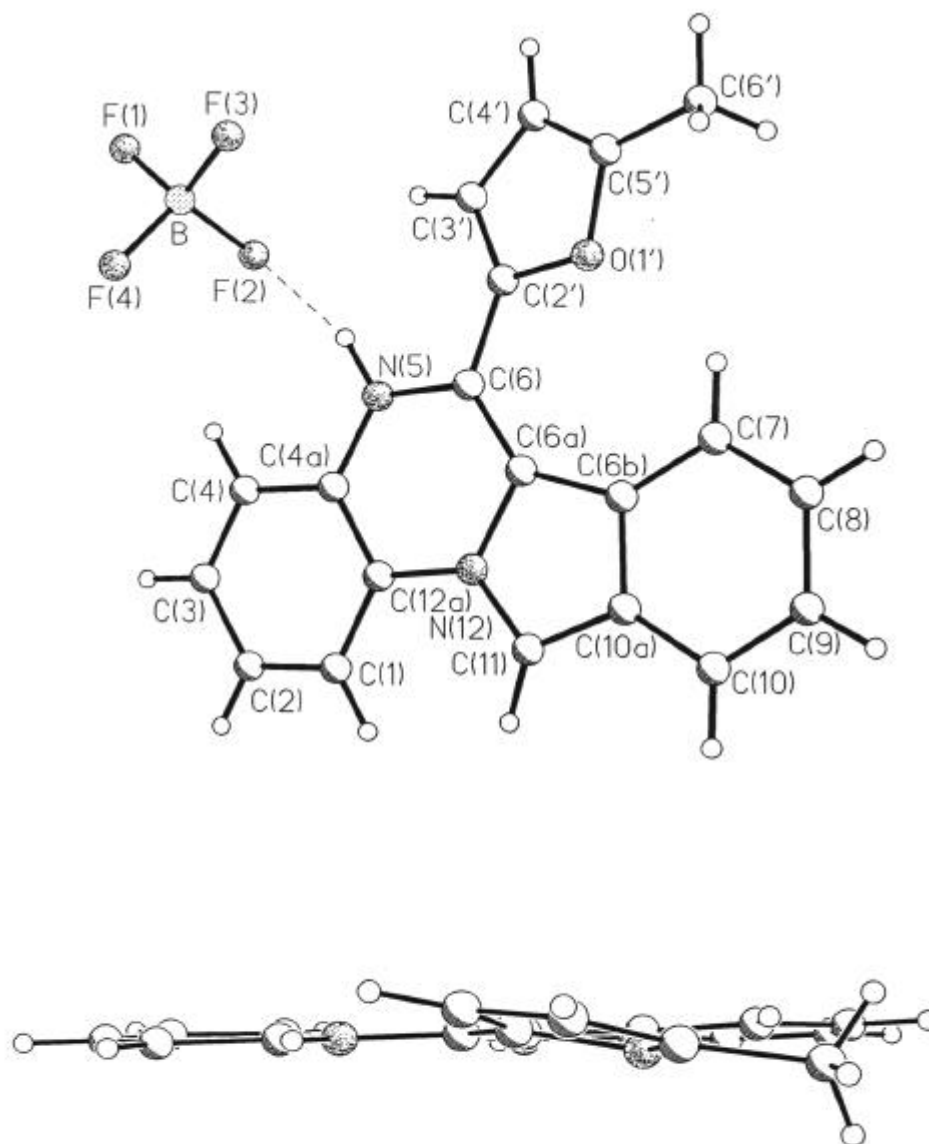


Abbildung 3.3-11.a: Perspektivische Ansichten der Molekülstruktur von **106e**·HBF₄ (unten ohne Tetrafluoroborat-Anion) im Kristall

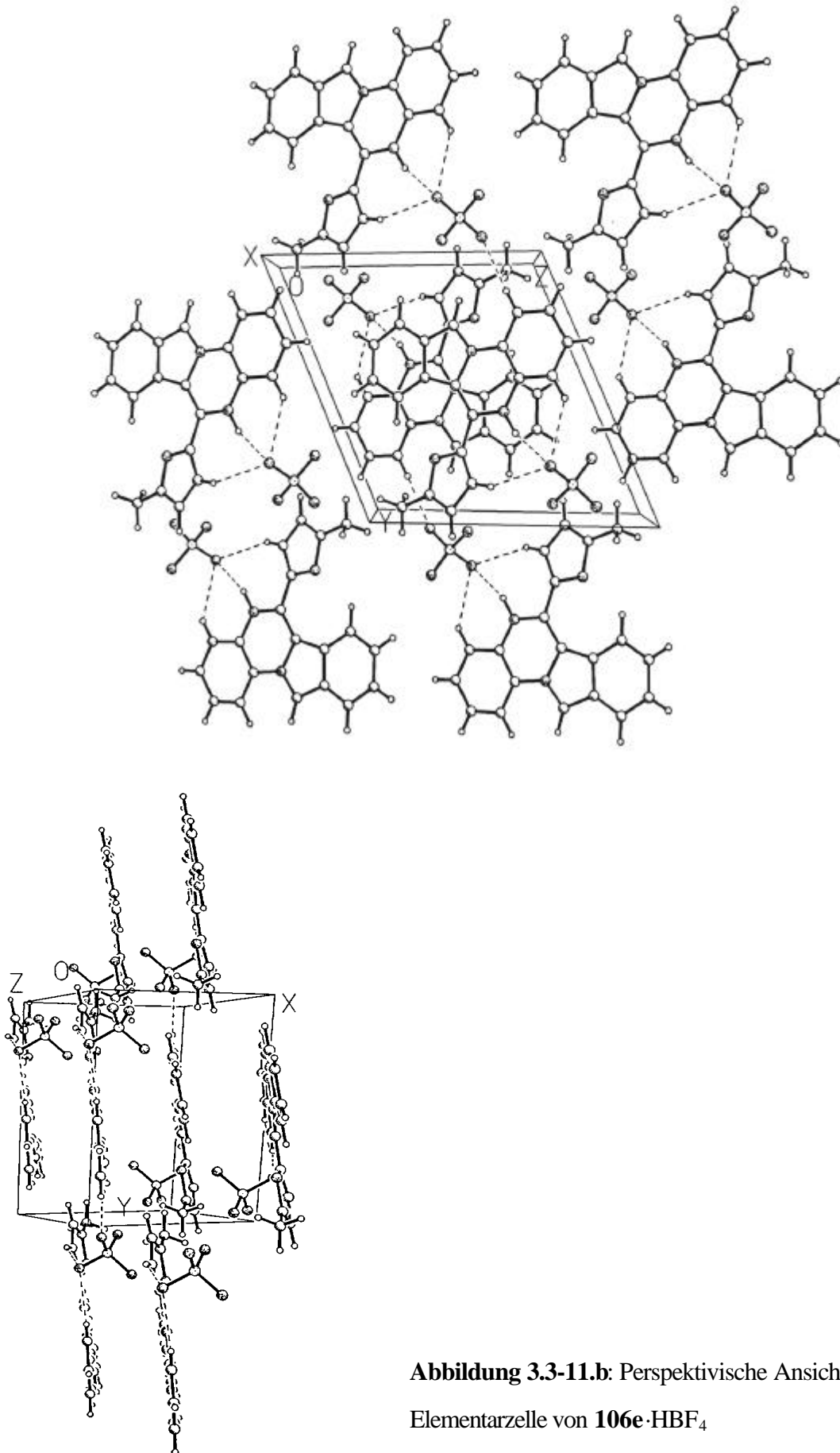


Abbildung 3.3-11.b: Perspektivische Ansichten der Elementarzelle von $106e \cdot HBF_4$

Nachdem beide Versuche mit elektronenreichen aromatischen Substituenten entgegen der Erwartung das Chinoxalinderivat als Hauptprodukt lieferten, soll nun ein weiterer elektronenreicher aromatischer Substituent mit veränderter Struktur untersucht werden: ein Dimethoxybenzol. Durch den +M-Effekt der beiden Methoxygruppen in *ortho*- und *para*-Position wird die Elektronendichte des wahrscheinlich gebildeten, insgesamt ungeladenen Intermediates **105f** an der C-1'-Position analog dem Furyl-substituierten Zwischenprodukt (**Abb. 3.3-8**) erhöht. Das wird durch die mesomeren Grenzformeln in **Abbildung 3.3-12** verdeutlicht.

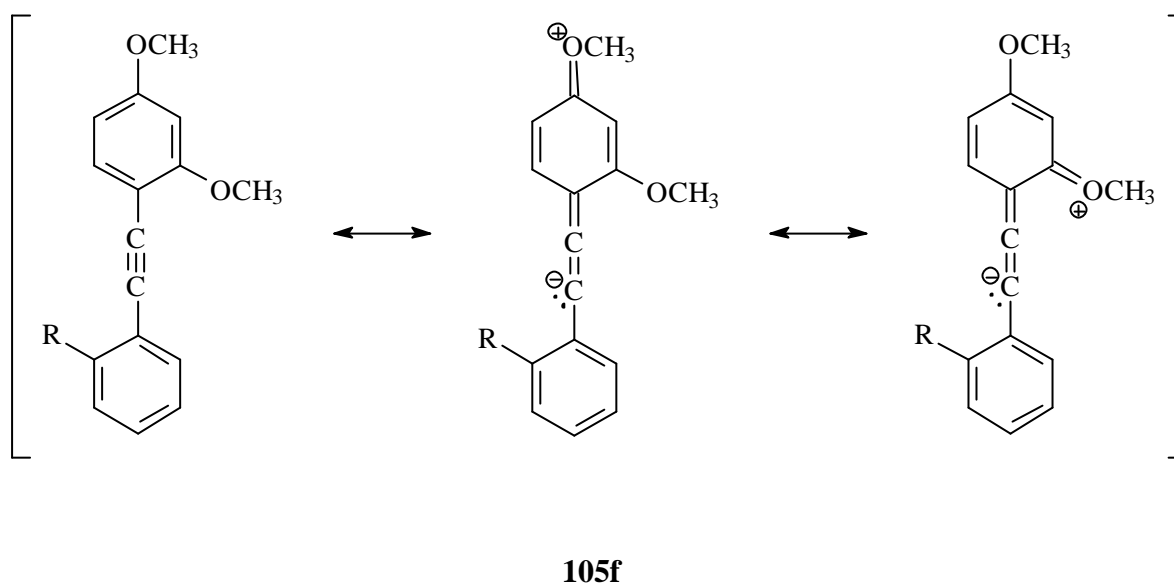


Abbildung 3.3-12: Mesomere Grenzformeln des Intermediates **105f**; R = 2-Benzimidazolyl

Tatsächlich führt die Umsetzung des 2,4-Dimethoxyphenyl-substituierten Benzaldehyds **73f** in guter Ausbeute (64%) zum Isochinolinderivat **102f**, während kein Chinoxalin beobachtet wird. Demnach muß die Bildung eines Chinoxalinproduktes in der Struktur bzw. der speziellen Reaktivität der Furane begründet liegen.

Im $^1\text{H-NMR}$ zeichnet sich das Benzimidazoisochinolin-Grundgerüst von **102f** in Analogie zu den vorangegangenen Versuchen durch die drei diagnostischen Protonen an den Kohlenstoffatomen C-1, C-5 und C-8 aus. Das 1H-Singulett bei $\delta = 6.90$ ppm wird dem Wasserstoff an C-5, das typisch tieffeldverschobene 1H-Multipllett bei $\delta = 8.88-8.90$ ppm demjenigen an C-1 zugeordnet. Durch die Lage im Anisotropiebereich des Dimethoxyphenyl-Substituenten wird die chemische Verschiebung

des Methinprotons an C-8 hochfeldverschoben bei $\delta = 6.66$ ppm registriert. Methoxygruppen bewirken innerhalb eines Benzolderivates auf Protonen in *ortho*- und *para*-Positionen ebenfalls einen Hochfeldshift. Dadurch kann, in Verbindung mit der typischen 4J -Kopplungskonstanten von $^4J = 2.3$ Hz, das 1H-Dublett bei $\delta = 6.64$ ppm dem Wasserstoffatom an C-3' des Substituenten zugeordnet werden, während das Dublett von Dubletts bei $\delta = 6.69$ ppm mit den Kopplungskonstanten von $^3J = 8.3$ Hz und $^4J = 2.3$ Hz für das Proton an C-5' des Substituenten und das Dublett bei $\delta = 7.39$ ppm ($^3J = 8.3$ Hz) für das an C-6' charakteristisch ist. Die Wasserstoffatome der beiden nicht equivalenten Methoxygruppen treten bei $\delta = 3.56$ und 3.96 ppm in Resonanz.

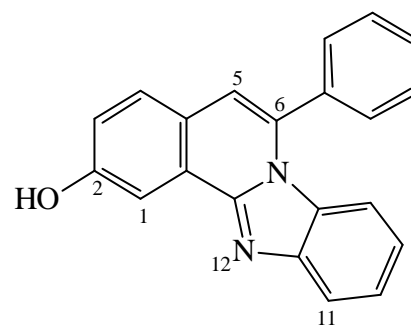
Das MS bestätigt durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 354$, der ebenfalls Basispeak ist, die Molekülmasse von **102f**.

Neben den bereits beschriebenen Versuchen erlaubt die Reaktion auch weitere Substituenten am Benzaldehyding. Die Umsetzung des in 5-Position mit einer Hydroxygruppe substituierten Ethinylbenzaldehyds **73g** mit Phenylendiamin ergibt mit sehr guter Ausbeute (88%) das 2-Hydroxybenzimidazoisochinolin **102g**. Der +M-Effekt der einzelnen Hydroxygruppe scheint eine untergeordnete Rolle in der Regiochemie der Reaktion zu besitzen, da sonst die Isoindolbildung bevorzugt sein sollte.

Das IR-Spektrum zeichnet sich vor allem durch eine schwache OH-Bande bei $\tilde{\nu} = 3437$ cm^{-1} sowie der C-O-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu} = 1256$ cm^{-1} aus.

Die im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Isochinolins **102g** relativ hochfeldige Lage des dem Proton an C-1 zugeordneten 1H-Dubletts erklärt sich durch den gegenläufigen Effekt der benachbarten Hydroxyfunktion zum Tieffeldshift durch den Anisotropiebereich des Stickstoffs N-12. Das bewirkt eine

Verschiebung um ca. 0.8 ppm nach $\delta = 8.06$ ppm. Die Zuordnung gelingt durch die Kopplungskonstante $^4J = 2.5$ Hz, die durch ein *meta*-ständiges Methinproton zustande kommt. Das 1H-Singulett des an C-5 gebundenen Wasserstoffatoms weist eine zum entsprechenden Signal des Isochinolinderivats **102b** vergleichbare chemische Verschiebung von $\delta = 6.86$ ppm auf. Ebenso typisch ist die hochfeldverschobene Lage des 1H-Dubletts ($\delta = 6.39$ ppm $J = 8.4$ Hz) des im

**102g**

Anisotropiebereich des Phenylsubstituenten liegenden Protons, das an C-8 gebunden ist. Das breite ^1H -Singulett bei $\delta = 9.88$ ppm ist für das phenolische OH-Proton charakteristisch.

Das MS belegt die Molekülmasse des Phenols **102g** durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 310$, der ebenfalls Basispeak ist. Bei $m/z = 155.1$ kann der Molekülionenpeak mit zweifach positiver Ladung [M^{2+}] detektiert werden.

Setzt man als Edukt ein Molekül mit zwei *o*-Ethynyl-benzaldehydgruppen ein, so können in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen in einem Produktmolekül zwei Benzimidazo[2,1-*a*]isochinolineinheiten gebildet werden. Unter nicht oxidierenden Bedingungen kann in einem einzelnen Experiment, in dem Bisbenzaldehyd **80** und Phenylendiamin **101** im Verhältnis 1:1 eingesetzt werden, das intramolekulare Redox-Produkt **103** in relativ guter Ausbeute (54%) erhalten werden. Während in der einen Molekülhälfte der Aldehydkohlenstoff des Eduktes oxidiert wird und das Benzimidazoisochinolin bildet wird in der anderen Hälfte der zweite Aldehydkohlenstoff zum Benzylalkohol reduziert (s. **Abb. 3.3-2**, S. 71). Die Reproduzierung des Versuchs führte zu dem dimeren Bis-benzimidazoisochinolin **107** als Hauptprodukt, während das asymmetrische Redox-Produkt **103** nur im ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes detektiert werden kann.

Benzaldehyd	Diamin	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute in %
80	101	a	103	54
80	101	b	107	47
90	101	b	108/109/102b	26/46/3
73b	110	b	111	8

a: Toluol, Reflux; N_2 , 7 d

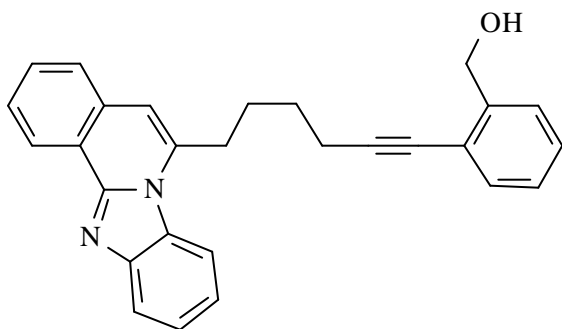
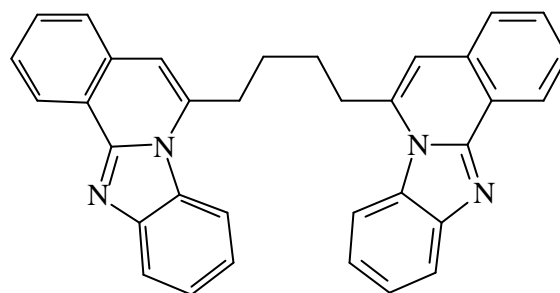
b: Nitrobenzol, 150°C ; N_2 , ca. 2 d

Tabelle 3.3-3: Ausbeuten, Reaktionsbedingungen ausgewählter Synthesen zu 6-substituierten Benzimidazoisochinolin-Derivaten

Das ^1H -NMR-Spektrum des Benzimidazoisochinolin-Molekülfragmetes von **103** ähnelt dem des Butyl-substituierten Produktes **102a**. Das typische ^1H -Singulett des an C-5 gebundenen Wasserstoffatoms wird bei einer mit dem des Produktes **102a** vergleichbaren chemischen Verschiebung von $\delta = 6.84$ ppm detektiert. Das zu tiefem Feld verschobene ^1H -Multiplett bei $\delta = 8.81$ - 8.83 ppm ist für das Methinproton an C-1 charakteristisch. Der Benzylalkohol-Molekülteil zeichnet sich vor allem durch das breite Singulett des Hydroxywasserstoffatoms bei $\delta = 2.22$ ppm sowie durch das 2H -Singulett der benzylichen Methylenprotonen bei $\delta = 4.72$ ppm aus.

Die Asymmetrie des Gesamtmoleküls erkennt man durch die Anzahl der Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum, so daß z. B. für jede Methylengruppe der verknüpfenden Kette je ein Signal detektiert wird. Die unumgesetzte Alkinfunktion erkennt man im ^{13}C -NMR-Spektrum durch die charakteristischen Singulets bei $\delta = 78.97$ und 94.30 ppm.

Das MS belegt die Molekülmasse von **103** durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 404$.

**103****107**

Die Umsetzung des Bisbenzaldehyds **80** unter oxidativen Bedingungen führt in moderater Ausbeute zum symmetrischen 1,4-Bis-(6-benzimidazo[2,1-a]isochinolinyl)-butan (**107**). Das Redox-Produkt **103** kann unter diesen Bedingungen nicht detektiert werden.

In Analogie zum Butyl-substituierten **102a** sowie dem Benzimidazoisochinolineteil von **103** zeichnet sich das ^1H -NMR-Spektrum des symmetrischen **107** vor allem durch das 2H -Singulett des Protons an C-5 bei $\delta = 6.77$ ppm und dem tieffeldigen 2H -Multiplett bei $\delta = 8.82$ - 8.84 ppm für das

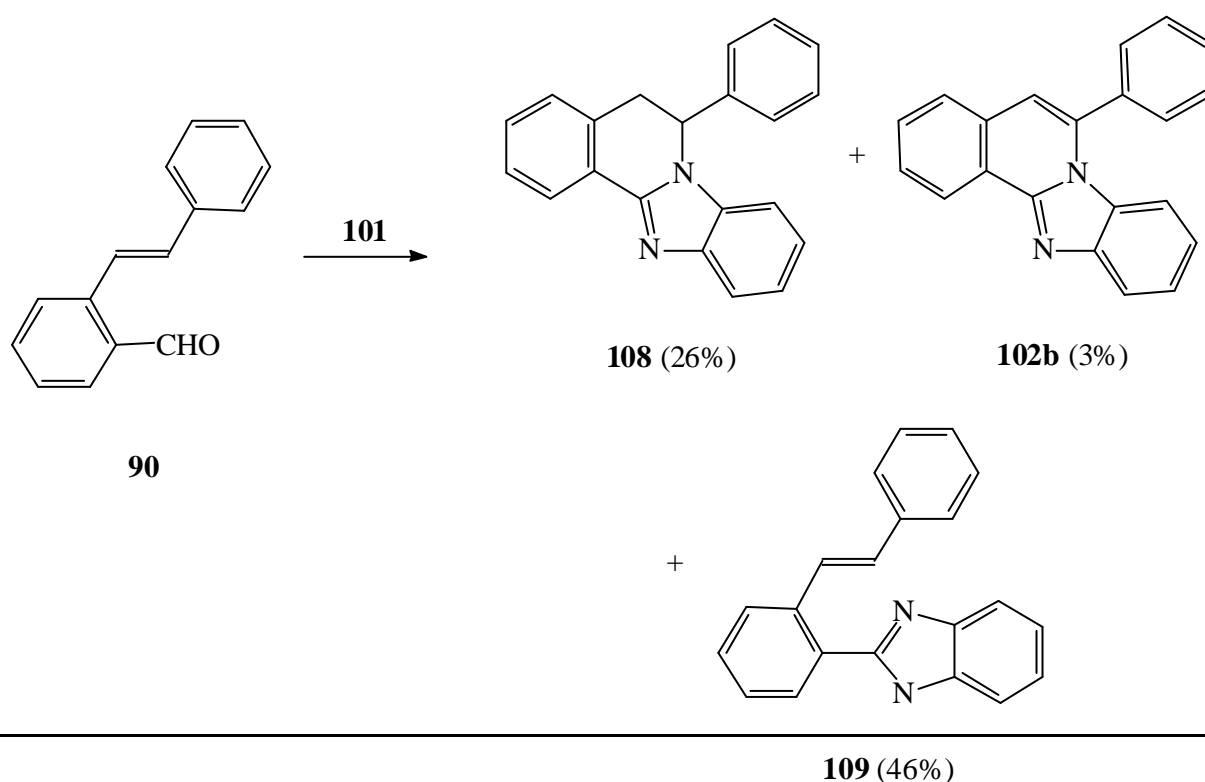
Wasserstoffatom an C-1 aus. Die Signale der aliphatischen Protonen lassen keine Feinstruktur erkennen und werden somit als breite 4H-Singulets bei $\delta = 2.20$ und 3.40 ppm detektiert.

Das ^{13}C -zeichnet sich genauso wie das ^1H -NMR-Spektrum durch die halbe Anzahl Signale aus. Die Triplets bei $\delta = 27.03$ und 33.39 ppm sind für die Kohlenstoffatome der verbrückenden Butylgruppe charakteristisch.

Die Molekülmasse von **107** wird durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 490$ belegt. Der Basispeak bei $m/z = 245$ kommt durch die symmetrische Fragmentierung des Moleküls in der Mitte der Butylgruppe sowie dem zweifach positiv geladenen unfragmentierten Molekül zustande. Hochauflösende Massenspektroskopie belegt die Molekülmasse: $m/z = 490.21633$ (berechnet: 490.21576). Die Interpretation der Elementaranalyse ergibt den Einschluß von ca. 1.5% Dichlormethan in den Feststoff von **107**.

Anhand eines weniger ungesättigten Systems soll die allgemeine Leistungsfähigkeit der anellierenden Heterocyclisierung untersucht werden. Der Einsatz einer Alkenfunktion in *ortho*-Position zum Aldehyd anstatt einer Alkinfunktion sollte zum entsprechenden 5,6-Dihydroisochinolin führen. Damit wäre die Konjugation innerhalb der annelierten Ringe des erwarteten Produktes unterbrochen und somit kein aromatisches System vorhanden.

Tatsächlich führt die Umsetzung des Stilbenderivates **90** mit *o*-Phenyldiamin (**101**) nur im



untergeordneten Maße zum Dihydro-isochinolin **108** (26% Ausbeute). Als Hauptprodukt wird das Zwischenprodukt **109** mit einer Ausbeute von 46% registriert (vgl. **Tab. 3.3-3**, S. 88). Dies läßt Rückschlüsse auf den Mechanismus der Reaktion zu (Kapitel 3.4). Unter den oxidierenden Bedingungen bildet sich außerdem in 3% Ausbeute das dehydrierte Isochinolin **529**. Hier ist der Energiegewinn der Aromatisierung so groß, daß ein Teil des gebildeten Dihydro-isochinolins **108** diesen Reaktionsweg einschlägt.

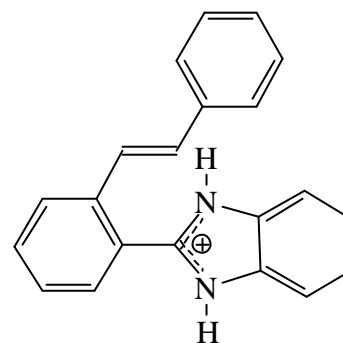
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Hauptprodukts, dem Benzimidazolyl-stilben **109**, erkennt man in $[\text{D}_6]$ -DMSO als Lösemittel aufgrund dynamischer Prozesse, die mit der Tautomerie des N-H –Protons zusammenhängt, verbreiterte Signale ohne erkennbare Feinstruktur.

Die 1H-Dubletts werden aufgrund ihrer charakteristischen 3J -Kopplungskonstanten von $^3J = 16.7$ bzw. 16.4 Hz bei $\delta = 7.29$ und 8.05 ppm den beiden Wasserstoffatomen der *trans*-Stilbendoppelbindung zugeordnet.

Fügt man dieser Probe einen Tropfen Trifluoressigsäure hinzu, so wird das zweite Stickstoffatom ebenfalls protoniert. Die Ladung wird über die Doppelbindung stabilisiert, so daß ein symmetrisches Imidazolium-Kation entsteht.

Das Dublett bei $\delta = 7.39$ ppm ($^3J = 12.8$ Hz) ist für die olefinische Doppelbindung typisch (s. o.).

Das MS belegt die Molekülmasse durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 296$. Der Basispeak bei $m/z = 219$ ergibt sich aus dem Gesamtmolekül nach Abspaltung eines Phenylkations.

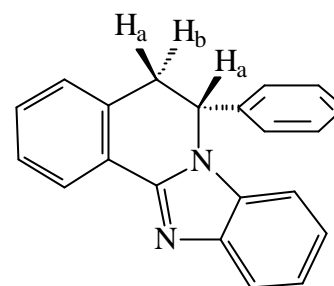


109·H⁺

Das zum Dihydro-isochinolin **108** cyclisierte Produkt wird durch Umsetzen mit Tetrafluoroborsäure-Etherat derivatisiert und als HBF_4 -Salz analysiert.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des protonierten Dihydro-isochinolinderivates zeichnet sich vor allem durch die aliphatischen Protonen aus. Das ABX-Spinsystem wird durch die drei Dubletts bei $\delta = 3.59$, 4.01 und 6.47 ppm wiedergegeben. Die Kopplungskonstante von $^2J = 16.6$ bzw. 16.5 Hz der Signale bei $\delta = 3.59$ und 4.01 ppm sind für geminale Wasserstoffe typisch und können somit der Methylengruppe zugeordnet werden. Die relativ starke Verschiebung des aliphatischen

Methinprotonen nach $\delta = 6.47$ ppm erklärt sich durch die Benzylposition in Verbindung mit dem elektronenziehenden Stickstoff-Substituenten. Die 3J -Kopplungen des ABX-Systems von $^3J = 7.3$ bzw. 7.2 Hz für die Signale bei $\delta = 4.01$ und 6.47 ppm sind für geminale axial-axiale Protonen typisch. Das entspräche einer *trans*-Anordnung dieser beiden Wasserstoffatome während die jeweiligen Kopplungskonstanten von $^3J = 2.8$ Hz für die Signale bei $\delta = 3.59$ und 6.47 ppm für eine axial-equatoriale Anordnung der benachbarten Protonen charakteristisch ist, also einer *cis*-Anordnung.

**108**

Durch die aliphatische C-C-Einfachbindung innerhalb des anellierten Grundgerüsts kommt es im Vergleich zu den entsprechenden aromatischen Systemen zur Aufgabe der Planarität. Damit ändern sich die Diederwinkel, so daß die in den aromatischen Systemen typischen Signale für die Protonen an den Kohlenstoffatomen C-1 und C-8 nicht mehr bei entsprechend tiefem bzw. hohem Feld beobachtet werden können.

Das MS belegt die im Vergleich zum isomeren **109** gleiche Molekülmasse des Dihydro-isochinolins **108** durch den Molekülionenpeak bei $m/z = 296$, der gleichzeitig Basispeak ist. Die Abspaltung eines Phenyl-Fragmentes führt zum Signal bei $m/z = 219$ (96%). Bei $m/z = 148$ wird der zweifach positiv geladene Molekülionenpeak $[M^{2+}]$ detektiert.

Eine andere Variante der anellierenden Heterocyclisierung geht von einem ungesättigtem Diamin aus. Bei der Umsetzung von 2-(Phenyl-ethinyl)-benzaldehyd (**73b**) und *rac*-1,2-Diaminocyclohexan (**110**) kann nach Derivatisierung mit Tetrafluoroborsäure-Etherat in 8% Ausbeute das Tetrahydrobenzimidazo-isochinolin-Derivat **111**· HBF_4 isoliert werden (vgl. **Tab. 3.3-3**, S. 88). Neben der Oxidation des Benzaldehydkohlenstoffatoms des Eduktes **73b** werden die beiden die Aminofunktionen tragenden Kohlenstoffzentren von **110** dehydriert, so daß die drei anellierten Ringe des Imidazo[2,1-a]isochinolinteils unter Einbeziehung des freien Elektronenpaares des tertiären Stickstoffatoms N-7 vierzehn durchgehend konjugierte π -Elektronen und somit vermutlich einen stark aromatischen Charakter besitzen.

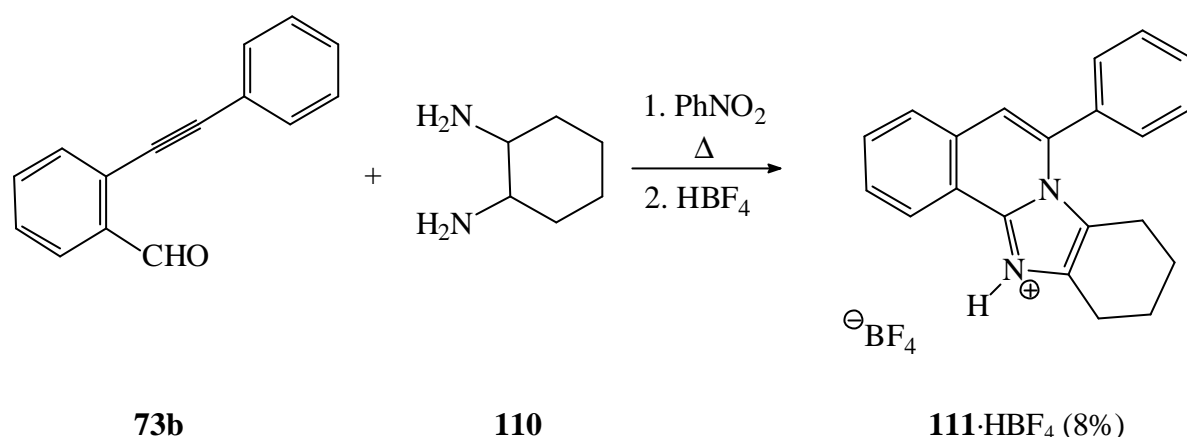


Abbildung 3.3-14: Synthese des Tetrahydrobenzimidazo[2,1-a]isochinolins **111**·HBF₄

Dieser planare aromatische Imidazo[2,1-a]isochinolin-Teil führt im ¹H-NMR-Spektrum in Analogie zum 6-Phenylbenzimidazo[2,1-a]isochinolin **102b** zu einem Anisotropieeffekt des freien Elektronenpaars des Stickstoffatoms N-12 auf das an C-1 gebundene Wasserstoffatom. Dieses wird entsprechend zu tiefem Feld verschoben und als 1H-Dublett von Dubletts (*J* = 6.7, 2.5 Hz) bei $\delta = 8.73$ ppm detektiert. Die Ringspannung des terminalen Cyclohexenringes führt vermutlich zu einer geringen Abweichung des restlichen Grundgerüsts aus der Planarität, wodurch der etwas verringerte Anisotropieeffekt erklärt werden kann, der hier in etwa $\Delta\delta = 0.1$ ppm ausmacht (vgl. **Tabelle 3.3-2**). Das 1H-Singulett bei $\delta = 7.38$ ppm kann dem Methinproton am Kohlenstoffatom C-5 zugeordnet werden. Auffällig ist im Aliphatenbereich des Spektrums die stark unterschiedliche chemische Verschiebung der der Doppelbindung des Cyclohexenringes benachbarten Methylengruppen, die bei $\delta = 2.00$ und 3.03 ppm in Resonanz treten. Begründet werden kann das, analog dem entsprechenden Hochfeldshift bei den durchkonjugierten aromatischen Systemen wie z. B. **102b**, durch die Lage der Methylenprotonen im Anisotropiebereich des Phenylsubstituenten. Aus dieser dadurch bedingten Verschiebung zu hohem Feld lässt sich somit das 2H-Triplett bei $\delta = 2.00$ ppm den Wasserstoffatomen an C-8 zuordnen.

Im MS bestätigt der Molekülionenpeak bei $m/z = 298$, der ebenfalls Basispeak ist die Molekülmasse von **111**. Das Signal bei $m/z = 149$ kann dem zweifach positiv geladenen Molekülionenpeak [M^{2+}] zugeordnet werden.

3.4 Diskussion von Reaktionsmechanismen der anellierenden Heterocyclisierungen

Bei der Cyclisierung des Stilben-Derivates **90** (s. S. 91) wird neben dem erwarteten Zielprodukt **108** und dem plausiblen Oxidationsprodukt **102b** das Benzimidazol **109** als Hauptprodukt gebildet. Dieses kann Säure-induziert oder durch drastische Bedingungen (150°C in *o*-Dichlorbenzol) zum Dihydro-benzimidazoisochinolin **108** cyclisiert werden, allerdings nur zu einem bestimmten Prozentsatz (6% Toluol/Essigsäure 20:1, Rückflußtemperatur; 26% *o*-Dichlorbenzol, 150°C). Die Annahme einer Gleichgewichtsreaktion zwischen Cyclisierungsprodukt **108** und Imidazol **109** konnte durch die thermische Behandlung von **108** bei 150°C in *o*-Dichlorbenzol nicht bestätigt werden. Der Versuch läßt vermuten, daß das Benzimidazol **109** Zwischenprodukt auf dem Weg zum Isochinolin **108** ist. Bei Alkenen sind zwar ebenso wie bei Alkinen die HOMOs π -Orbitale, so daß im allgemeinen eine ähnliche Reaktivität zu erwarten ist^[92], aufgrund der Produktbilder der Cyclisierungen der Alkine **73** im Vergleich zum Alken **90** ist aber die Untersuchung der Alkine von Vorteil.

Versucht man das entsprechende Alkiny-substituierte Imidazol **105b** durch Umsetzung von 2-(2-Bromphenyl-)benzimidazol **112** mit Phenylacetylen (**72b**) zu erhalten, so erhält man neben zurückgewonnenem Edukt **112** (57%) und dem Glaser-Kupplungsprodukt (13%)^[75] **113** in 7% Ausbeute das cyclisierte Isochinolin **102b**, aber nicht das gewünschte **105b**.

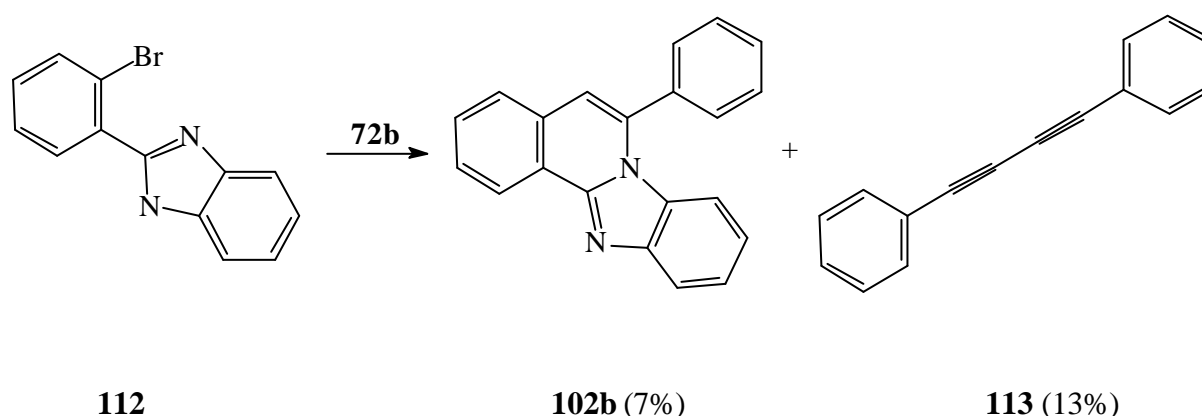


Abbildung 3.4-1: Sonogashira-Reaktion aus **112** und Phenylacetylen (**72b**)

Unter den Bedingungen der Sonogashira-Kupplung^[73] bei 80°C kann also **105b** nicht isoliert werden. Setzt man analog der "normalen" Cyclisierungsreaktion den Benzaldehyd **73b** hingegen in Dichlormethan bei RT (anstatt Nitrobenzol, 150°C) ein, so erhält man zwar ebenfalls das Produkt der anellierenden Cyclisierung **102b**, daneben können aber als Hauptprodukte das Aldimin **114b** und das Benzimidazol **105b** isoliert werden. Das Aldimin **114b** zeichnet sich durch eine hohe Instabilität aus, die sich z. B. im MS dadurch ausdrückt, daß die Molekülionenpeaks von zwei Verbindungen detektiert werden, deren Molekülmassen um zwei Masseneinheiten erhöht bzw. erniedrigt sind. Das kann mit einer Disproportionierung erklärt werden, bei der das Aldimin **114b** einerseits oxidativ zum Benzimidazol **105b** (oder weiter zum isomeren Isochinolin **102b**) cyclisiert und andererseits zum entsprechenden sekundären Amin reduziert wird.

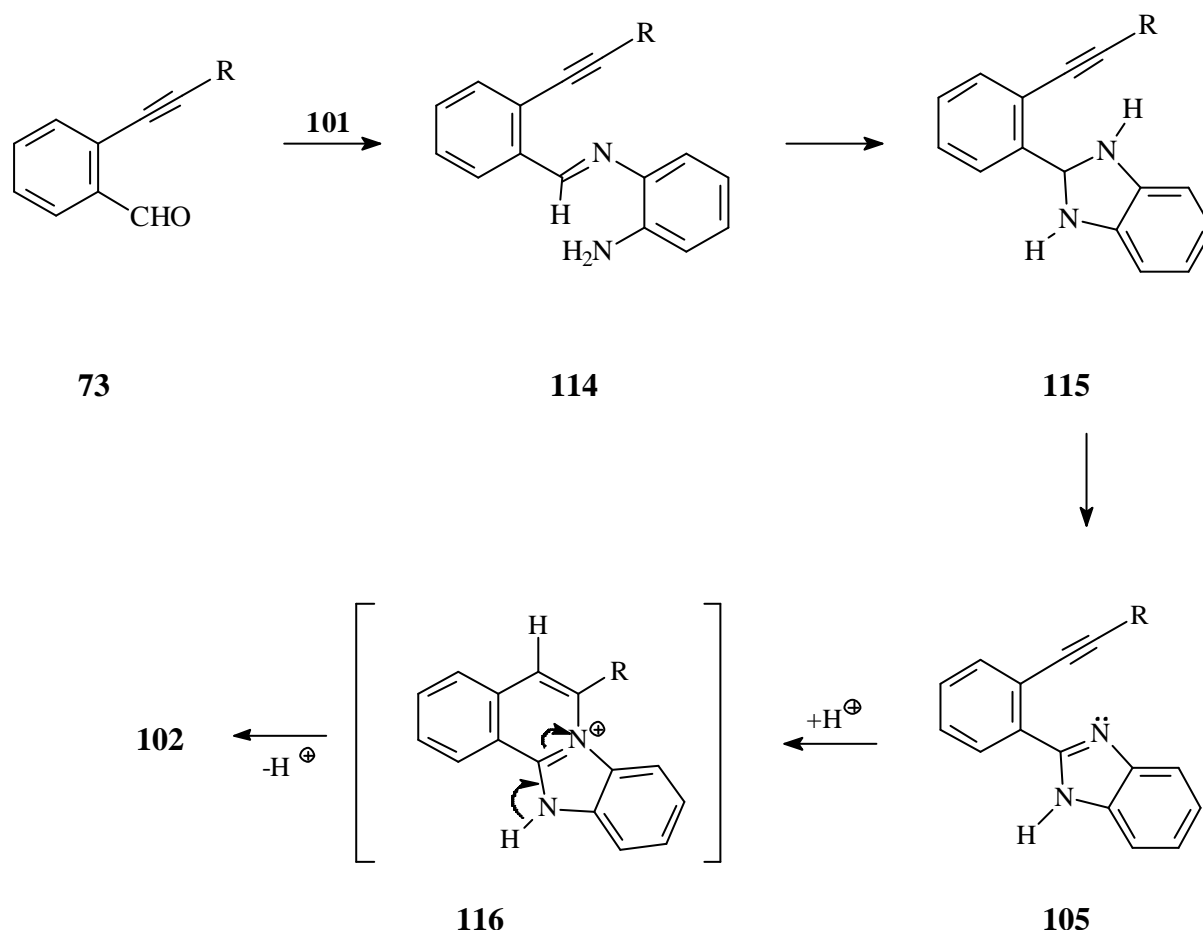


Abbildung 3.4-2: Vermuteter Reaktionsmechanismus der anellierenden Heterocyclisierung zum Benzimidazo[2,1-a]isochinolin **102**

Beide Produkte, sowohl das Aldimin **114b** als auch das Benzimidazol-Derivat **105b**, reagieren bei hohen Temperaturen (130-150°C) zum Benzimidazoisochinolin **102b**. Dabei hat der Oxidationscharakter des Lösemittels einen entscheidenden Einfluß auf die Ausbeute, da das noch nicht aufoxidierte Aldimin **114b** unter nichtoxidierenden Bedingungen nur 50% des Cyclisierungsproduktes **102b** ergibt.

Daher muß sowohl das Aldimin **114b** als auch das Benzimidazol-Derivat **105b** Zwischenprodukte der Cyclisierungsreaktion sein. Die intermediäre Bildung des cyclischen Aminals **115** ist dabei plausibel, aber nicht zwingend notwendig (vgl. Lit.^[93]). Ebenso könnte das Benzimidazol **105** durch oxidative Cyclisierung entstehen^[94]. Der zeitliche Ablauf der Bildung des zwischenzeitlich gebildeten resonanzstabilisierten Aryl-Vinyl-Kations durch Protonierung des Alkins, des nucleophilen Angriffs des Stickstoffs sowie der Deprotonierung am zweiten Stickstoffatom ist nicht weiter untersucht worden. Es ist durchaus denkbar, daß ein Amin- oder Ammoniumstickstoffatom intramolekular als Protonenüberträger dient.

Da die Bildung der Chinoxaline **106** lediglich bei Cyclisierungsreaktionen der Furyl-substituierten Alkine **73d** und **73e** beobachtet wird, liegt die Vermutung nahe, daß sich dieser Reaktionsweg aus der speziellen Reaktivität der Furane ergibt. Der entscheidende Unterschied ist die relativ leichte Protonierbarkeit der Kohlenstoffatome C-2 und C-5^[78], die eine Aufhebung der Aromatizität des Furanringes zur Folge hat. Die Konjugation zur Dreifachbindung führt einerseits durch größere Ladungsverteilung zur Stabilisierung eines intermediär gebildeten Kations. Der Angriff durch ein nucleophiles Stickstoffatom an C-1' des Alkins steht in Einklang mit der Umpolarisierung dieses Kohlenstoffzentrums durch die Protonierung in 5-Position des Furans (vgl. **Abb. 3.3-8**, S. 80 und **Abb. 3.4-5**).

Vermutlich bildet sich auch bei den Furyl-Substituenten im ersten Schritt das Aldimin **114**. Diesem eröffnen sich nun zwei konkurrierende Reaktionszweige: Der erste führt nach Cyclisierung und Oxidation gemäß **Abb. 3.4-2** über die Benzimidazol-Zwischenstufe **105** zum Benzimidazoisochinolin **102**. Unklar an diesen mechanistischen Betrachtungen ist, warum die Protonierung des Furanringes auf der Stufe des Benzimidazols **105** nicht zum entsprechenden Isoindol **104** führt. Hierfür gibt es zwei Erklärungsansätze: a) Die Protonierung an der Alkinylfunktion von **105** führt, unabhängig ob konzertiert oder stufenweise über das Vinyl-Kation **121** zu **116**, welches eine energetisch eher

ungünstige mesomere Grenzformel vom aromatischen Benzimidazo[2,1-a]isochinolin **102**·H⁺ ist. Die Protonierung in 5-Position des Furylrestes führt hingegen zum protonierten Isoindol **104**·H⁺, welches in den zentralen Fünfringen keinen aromatischen Charakter besitzt und somit einen deutlich höheren Energieinhalt besitzen sollte. Das führt vermutlich dazu, daß die Rückreaktion schneller abläuft als die Deprotonierung zu **104**. b) Die untere in **Abb. 3.4-4** gezeigte mesomere Grenzformel verdeutlicht den Isoindol-Charakter von **104**, der durch Oxidationsempfindlichkeit und Polymerisationsneigung geprägt ist^[95]. Damit liegt die Vermutung nahe, daß selbst wenn sich das Isoindol **104** bildet, dieses nicht isoliert werden kann. Dafür spricht auch die Gesamtausbeute isolierter Substanz die i. a. nicht annähernd 100% erreicht. Tatsächlich sind in der Literatur nur zwei Beispiele stabiler 11-Alkylen-11*H*-benzimidazo[2,1-a]isoindeole bekannt, und diese auch nur in Form ihrer N-alkylierten Salze^[96].

Der zweite vom Aldimin **114** ausgehende Reaktionszweig ist in **Abb. 3.4-5** skizziert und zeigt den vermuteten Reaktionsmechanismus zur Bildung der Chinoxaline **106**. Die Protonierung am Furanring resultiert in einer positiven Partialladung am ehemaligen Alkinkohlenstoffatom, die den Angriff des Nucleophils und damit den ersten Ringschluß zum Intermediat **123** ermöglicht. Der zweite Cyclisierungsschritt mit anschließender Umprotonierung liefert **125** welches unter Rearomatisierung

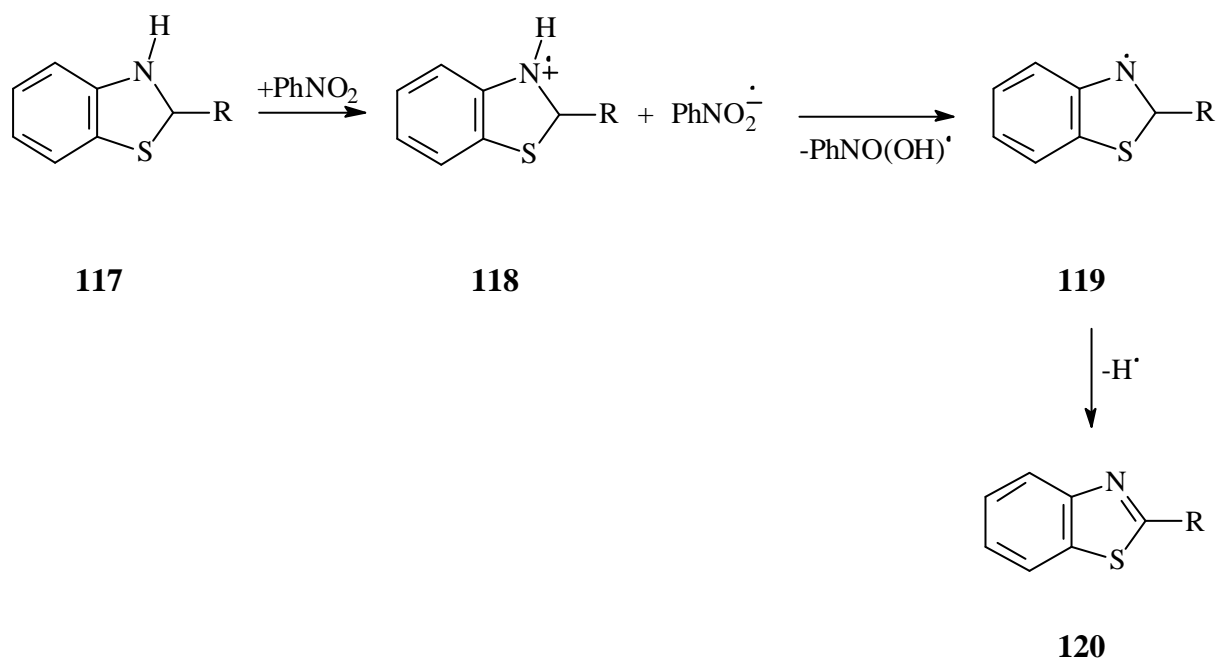


Abbildung 3.4-3: Plausibler Reaktionsmechanismus der Oxidation durch Nitrobenzol nach *Ben-Alloum et al.*^[97]

des Furanringes zum 5,11-Dihydro-isoindolo[2,1-a]chinoxalin **124** deprotoniert wird. Dieses wird durch das anwesende Nitrobenzol zum Isoindolo[2,1-a]chinoxalin **106** oxidiert^[98, 93]. Ein analog dem von *Ben-Alloum* et al. vorgeschlagener radikalischer Mechanismus (**Abb. 3.4-3**)^[97] erscheint für die Oxidation durch Nitrobenzol plausibel.

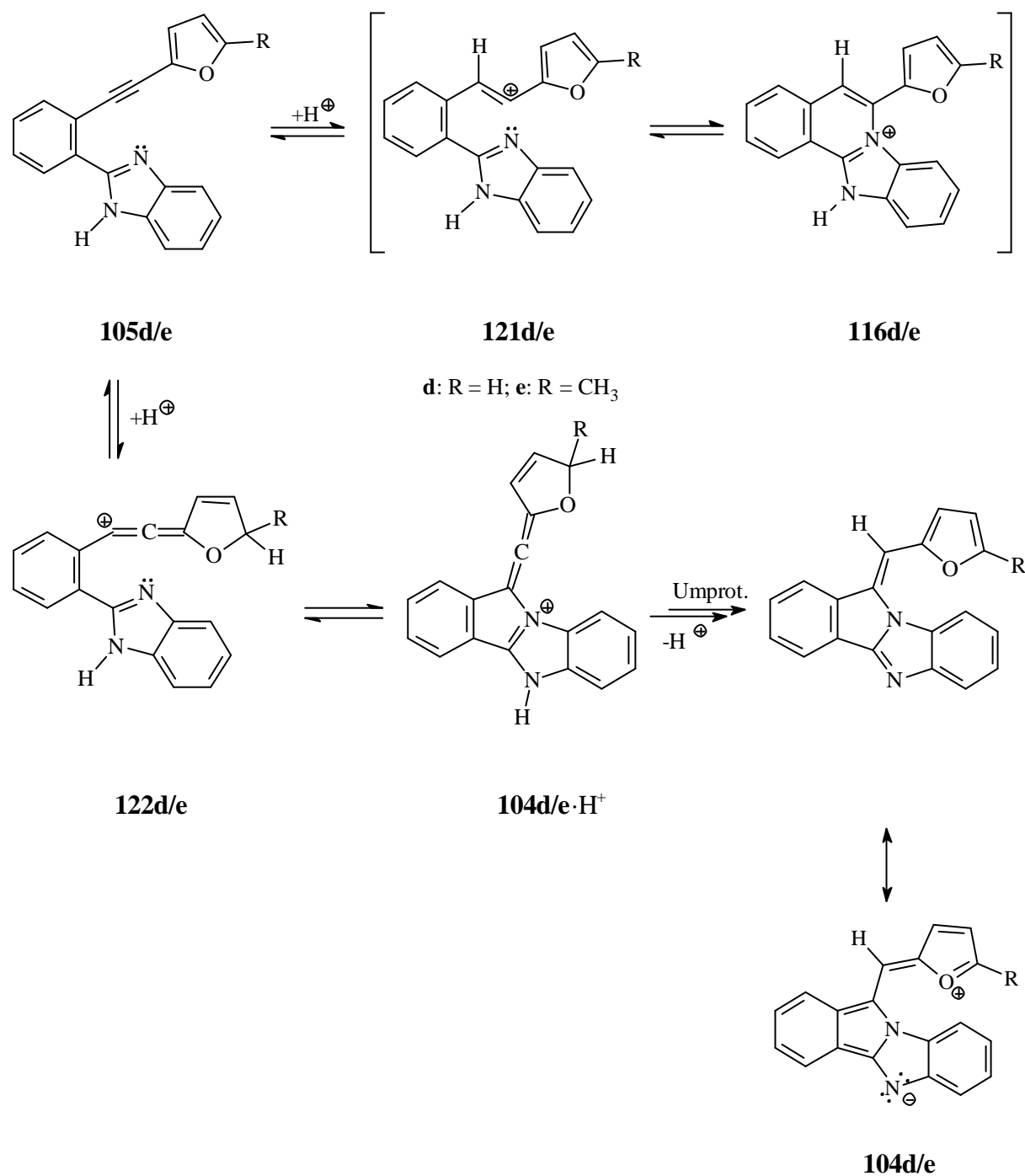


Abbildung 3.4-4: Isoindolbildung kontra Isochinolinsynthese, ausgehend vom Benzimidazol **105d** ($R = H$) bzw. **105e** ($R = CH_3$)

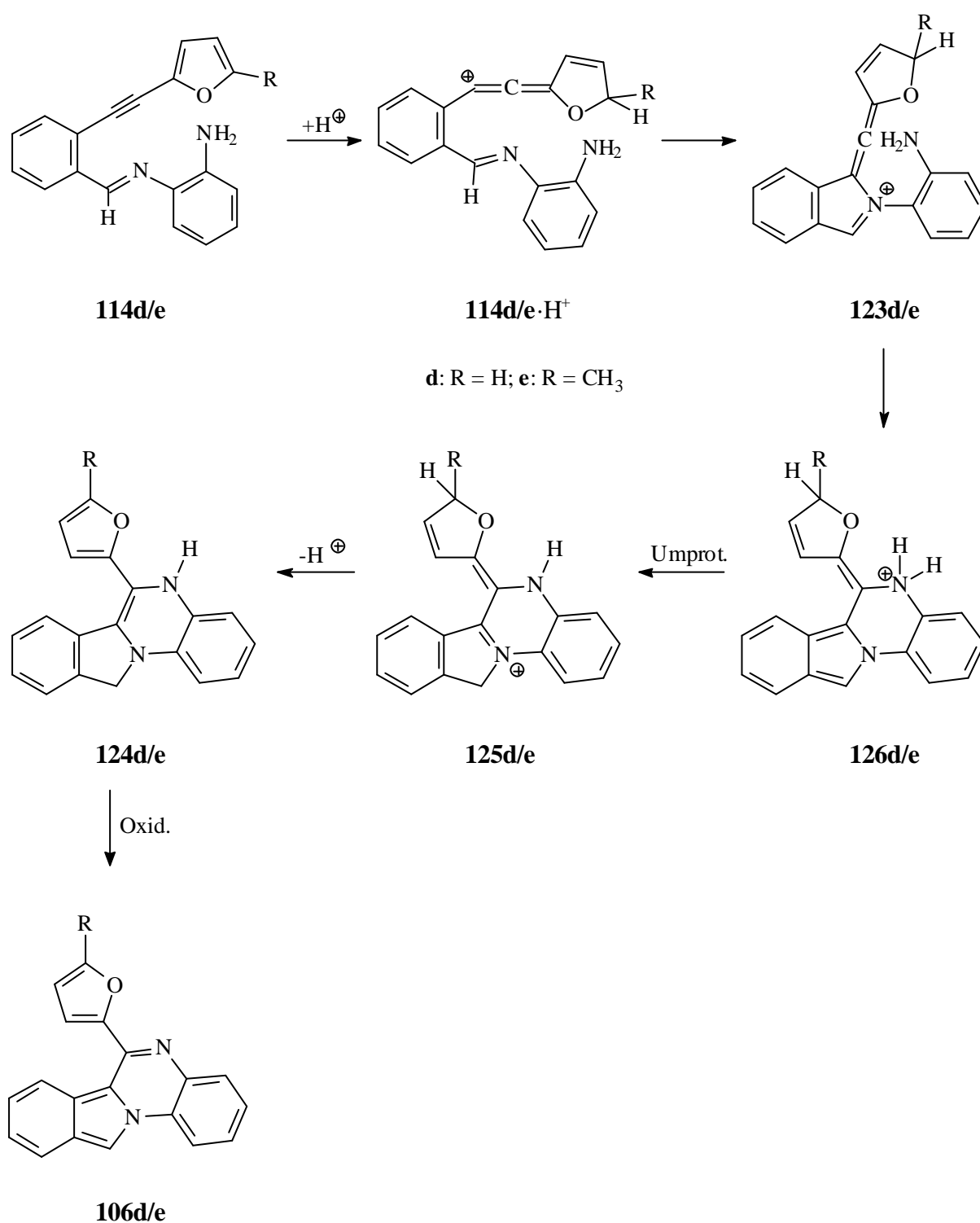
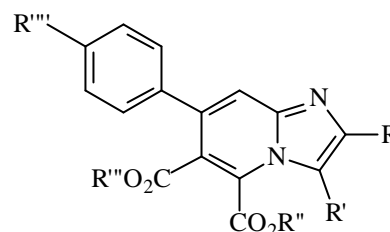


Abbildung 3.4-5: Vermuteter Reaktionsmechanismus zur Bildung der Chinoxaline **106d** (R = H) und **106e** (R = CH₃)

3.5 Fluoreszenzeigenschaften der 6-Phenyl-substituierten Cyclisierungsprodukte

Knölker et al.^[15] berichteten vom bemerkenswerten Fluoreszenzverhalten einiger Imidazo[1,2-a]pyridine **127** und Pyrido[1,2-a]benzimidazole (**127**, R, R' = (CH=CH)₂-), da einerseits die Emission bei diesen Verbindungen deutlich im sichtbaren Bereich liegen und andererseits nur wenige Beispiele solcher fluoreszierender Verbindungen in der Literatur erwähnt wurden. Aufgrunddessen wurden die 6-Phenyl-substituierten



127

Cyclisierungsprodukte **102b**, **102b·HBF₄**, **108·HBF₄** und **111·HBF₄** untersucht. Im Gegensatz zu den von *Knölker* beschriebenen Systemen liegen die Emissionen der Benzimidazoisochinoline nur wenig unterhalb des sichtbaren Lichts, also noch im UV-Bereich (**Tab. 3.5-1**). **Abbildung 3.5-1** zeigt die Emissionsspektren im Überblick. Protoniert man **102b** mit Tetrafluoroborsäure so ist eine sehr geringe Änderung des Emissionsmaximum ($\Delta\lambda = 6.4$ nm) festzustellen. Der Rückschluß dieses Ergebnisses auf die anderen protonierten Produkte läßt auch dort nur geringe Änderungen erwarten. Die niedrigste Wellenlänge sowohl des Emissions- als auch des Absorptionsmaximums erhält man für das Dihydro-isochinolin **108·HBF₄**. Das ist durch die Unterbrechung des aromatischen Systems erklärbar, so daß man dieses Molekül im Prinzip als ein Phenyl-substituiertes, verknüpftes Benzimidazol ansehen kann. Das Imidazoisochinolin **111·HBF₄** hat bereits ein mit **127** vergleichbares Grundgerüst mit einem kondensierten Aromaten (anstatt des Phenylsubstituenten). Zwar erhöht sich die Lage des Emissionsmaximums nach $\lambda = 375$ nm liegt aber weiterhin im UV-Bereich. Lediglich das Emissionsmaximum des durchkonjugierten Benzimidazoisochinolins **102b·HBF₄** liegt an der Grenze zum sichtbaren Lichts bei $\lambda = 398$ nm, bzw. bei $\lambda = 404$ nm in der unprotonierten Form **102b**.

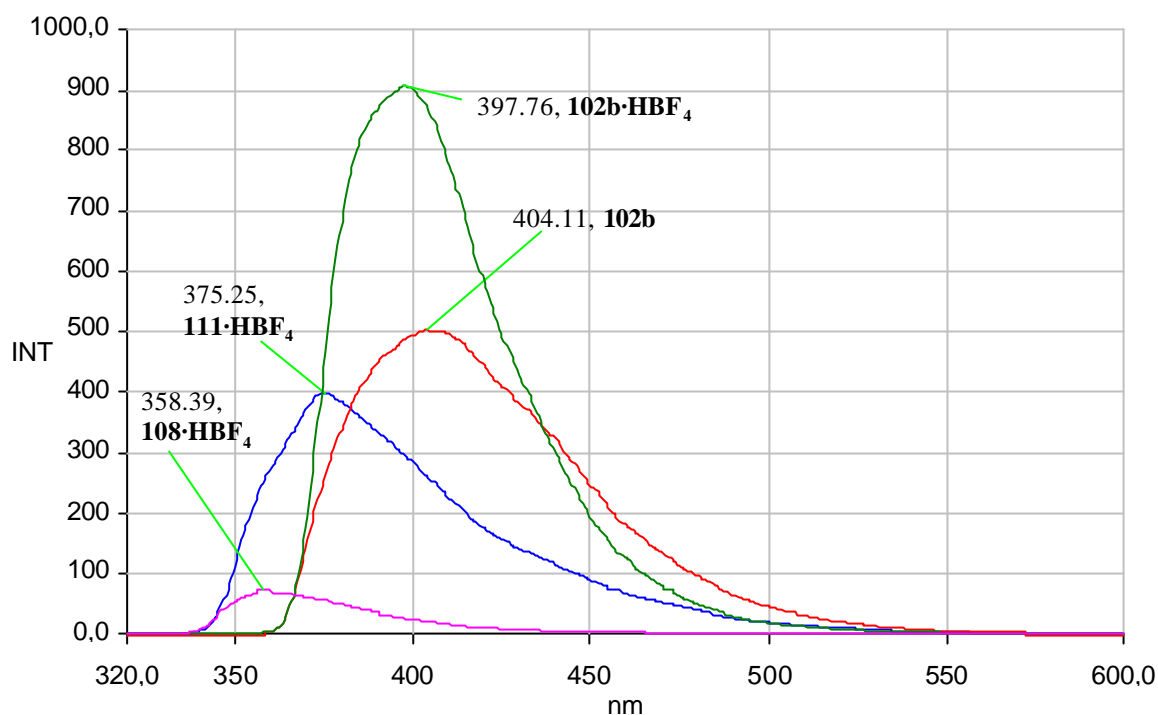


Abbildung 3.5-1: Diagramm der Fluoreszenz-emissionsmaxima einiger Benzimidazo[2,1-a]-isochinolin-Derivate

Die relativ geringen Stokes-Shifts (Δ_{ST}) sind ein Anzeichen dafür, daß zwischen den Grundzuständen und den ersten angeregten Singlett-Zuständen keine großen strukturellen Unterschiede herrschen. Diese Ergebnisse unterscheiden sich ebenso wie die Lagen der Maxima deutlich von den von *Knölker* beschriebenen Systemen, in denen Stokes-Verschiebungen von $\Delta_{ST} = 118$ bis $\Delta_{ST} = 175$ nm beobachtet wurden. Wahrscheinlich haben die beiden Carboxylgruppen einen erheblichen Einfluß auf das Fluoreszenzverhalten von Verbindungen des Typs **127**.

	I_{\max}^{abs} in nm	I_{\max}^{em} in nm	Δ_{ST} in nm
102b	367	404	37
102b·HBF₄	377	398	21
108·HBF₄	340	358	18
111·HBF₄	343	375	32

Tabelle 3.5-1: Fluoreszenzabsorptions- und -emissionsmaxima diverser Benzimidazo[2,1-a]-isochinoline

3.6 Makrocyclisierung des Bisbenzaldehyds **80** mit 1,2-Diaminen

Die Reaktion eines Bisaldehyds mit einem Diamin sollte unter Berücksichtigung des Verdünnungsprinzips durch zweifache Kondensation einen entsprechenden Makrocyclus bilden können. Dieser Reaktionsweg wurde am Bisbenzaldehyd **80** untersucht. Fernziel war die Synthese des Übergangsmetallkomplexes vom Typ **130** (Abb. 3.6-1). Als Übergangsmetall sollten zunächst Palladium und Cobalt eingesetzt werden.

Die Umsetzung des Bisbenzaldehyds **80** mit equimolarer Menge Phenylendiamin **101** in Toluol unter azeotroper Wasserabscheidung führt zu den in Kapitel 3.3 (s. S. 70 und 88 ff.) beschriebenen Benzimidazo-isochinolin-Derivaten **103** und **107**. Die Reaktionsdurchführung bei -5 bis -10°C in Dichlormethan/Ethanol liefert ebenfalls nicht den Makrocyclus **129**. Statt dessen wird in 85% Ausbeute (bezogen auf das im Unterschluß eingesetzte **101**) das schwerlösliche Bisimidazol **128** gebildet. Somit zeigt der Bisbenzaldehyd **80** ein analoges Verhalten wie der Phenylethynyl-substituierte Benzaldehyd **73b** (s. Kapitel 3.4, S. 96). Offensichtlich ist die Reaktion zu einem intermediär gebildeten Aldimin, welches trotz fehlendem Oxidationsmittel schnell zum Benzimidazol weiterreagiert, gegenüber der Bildung eines makrocyclisches Bisimins begünstigt. Vermutlich dient die im Überschuß vorhandene Aldehydfunktion als Oxidationsmittel. Diese Vermutung wird dadurch unterstützt, daß kein Edukt zurückgewonnen werden konnte.

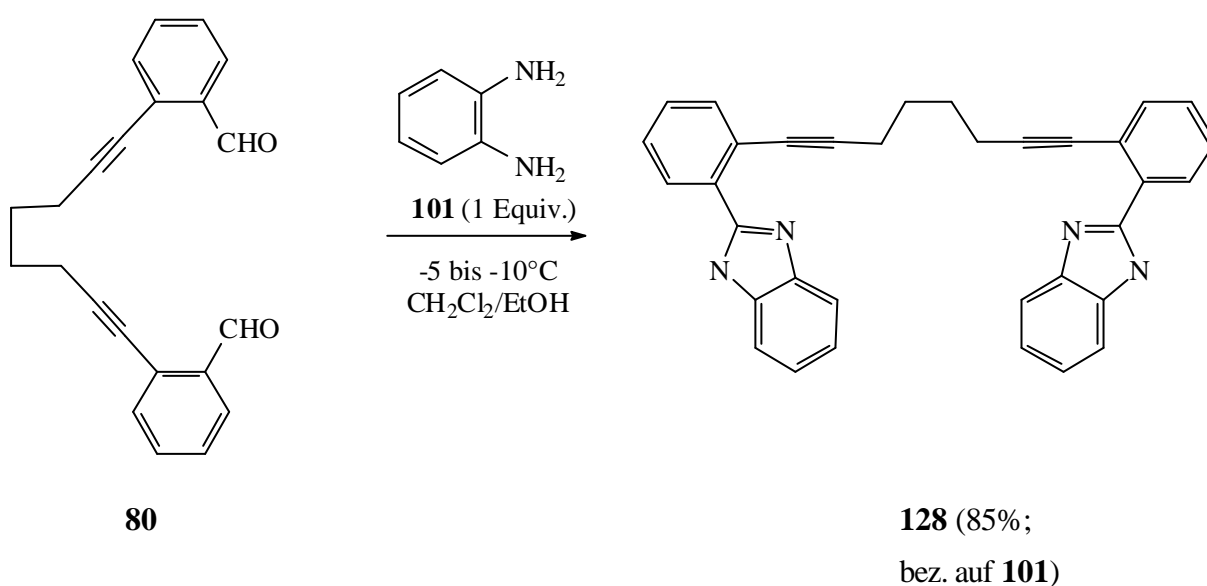


Abbildung 3.6-1: Versuch der Macrocyklisierung von **80** mit **101** bei tiefen Temperaturen

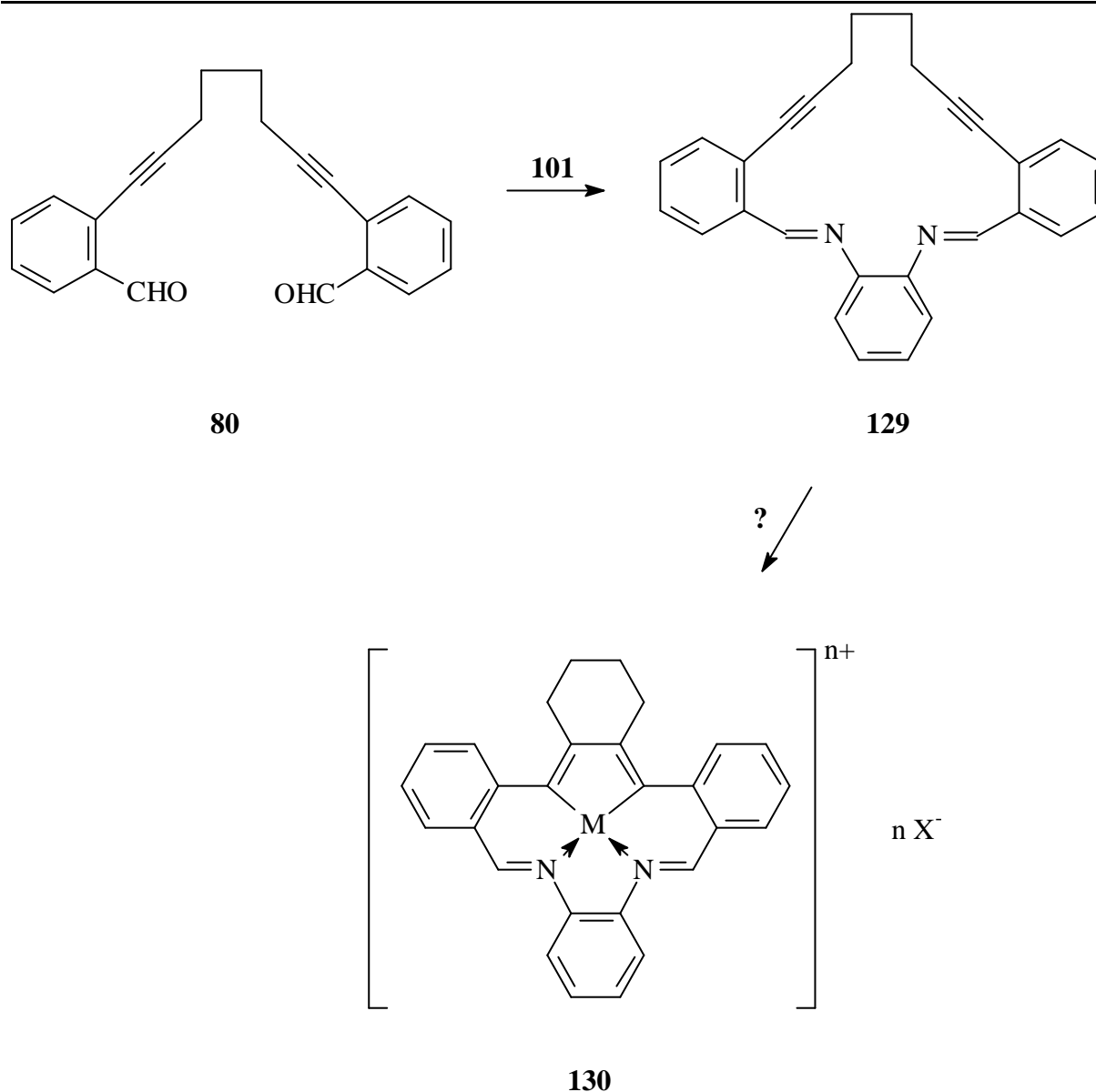


Abbildung 3.6-2: Synthesepfad zum Übergangsmetallkomplex **130**, ausgehend von Phenyldiamin **101** als Diaminkomponente

Unter Ausnutzung des Templateffektes, durch Zusatz der equimolaren Menge Palladium-(II)-chlorid, gelingt ein Teilerfolg. Unter der Annahme, daß ein Palladiumkation sich symmetrisch entweder an die Dreifachbindungen oder an die Stickstoffatome des Phenyldiamins koordiniert, kann der Reaktionsablauf derart beeinflusst werden, daß sich im günstigsten Fall direkt der Palladiumkomplex **130** ($M = Pd^{2+}$, $X = Cl$, $n = 2$) bildet. Wenn auch keine Einkristallzüchtung des schwerlöslichen Reaktionsproduktes möglich war, so zeigt die massenspektroskopische Untersuchung (FD) ein Signal bei $m/z = 489$, mit einer Isotopenverteilung, die für eine entsprechende Palladiumverbindung

typisch ist. Dieser Peak entspricht einem um 4 Masseneinheiten leichteren Molekül als **130**. Diese Massenverminderung kann durch die Abspaltung von vier Wasserstoffatomen aus dem Cyclohexanring unter Bildung eines vollständig konjugierten Systems erklärt werden. Im MS mit L-SIMS pos.-Technik hingegen kann der Molekülionenpeak bei $m/z = 493$ detektiert werden. Das Signal bei $m/z = 525$ entspricht der um die Masse eines Natriumkations erhöhten Molekülmasse von **130**.

Bei dem Versuch der Synthese von **129** durch eine umgekehrte Reaktionssequenz, indem zuerst das Bisimin **131** aus Phenylendiamin **101** und Brombenzaldehyd **70** synthetisiert wird und die Makrocyclisierung durch die Sonogashira-Kupplung^[73] mit Octadiin **79** folgt, ist die Benzimidazolbildung ebenfalls gegenüber der Bisiminbildung favorisiert (**Abb. 3.5-2**, vgl. auch Lit.^[99]).

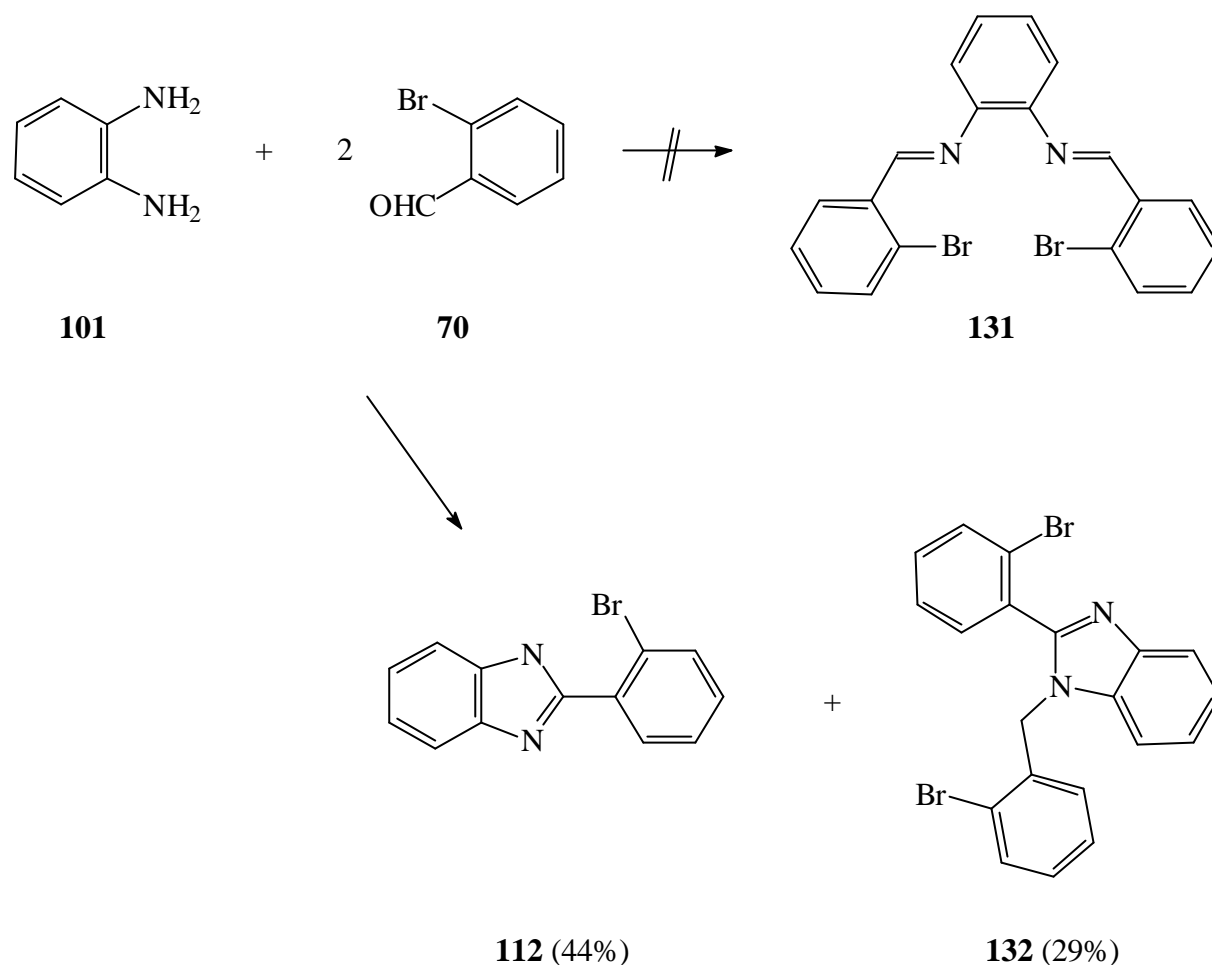
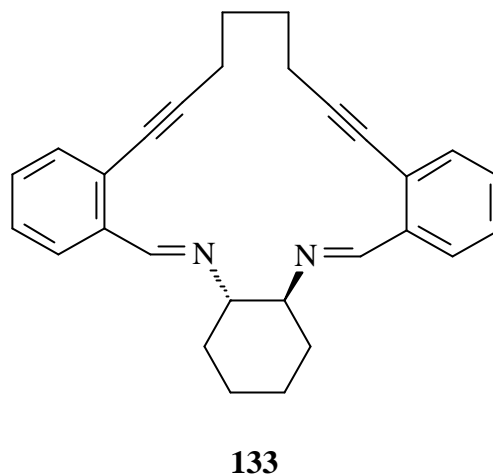


Abbildung 3.6-3: Umsetzung von Brombenzaldehyd **70** mit Phenyldiamin **101**

Setzt man bei der Umsetzung des Bisbenzaldehyds **80** anstelle des Phenyldiamins **101** das chirale Diaminocyclohexan-Derivat **134** ein, so wird der chirale Makrocyclus **133** erwartet, der zumindest im Bisiminteil strukturelle Ähnlichkeit zu einigen von *Jacobsen* et al. entwickelten Salenkomplexen^[100] aufweist.

Jedoch kann der Makrocyclus **133** nicht isoliert werden. Dabei scheint das Problem weniger an der Umsetzung als vielmehr in der Aufarbeitung zu liegen, da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes die für den Makrocyclus **133** erwarteten Signale detektiert werden. Bei der Säulen-chromatographischen Trennung scheint sich das Produkt jedoch zu zersetzen.



Die Sequenzumkehr durch die Synthese des Bisimins **135** aus dem Diaminocyclohexan-Derivat **134** und Brombenzaldehyd **70** liefert quantitativ das Bisimin **135** (Abb. 3.5-3), welches $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch identifiziert wird. Bei der anschließenden Makrocyclisierung durch Sonogashira-Kupplung^[73] kann allerdings nur polymeres Material erhalten werden.

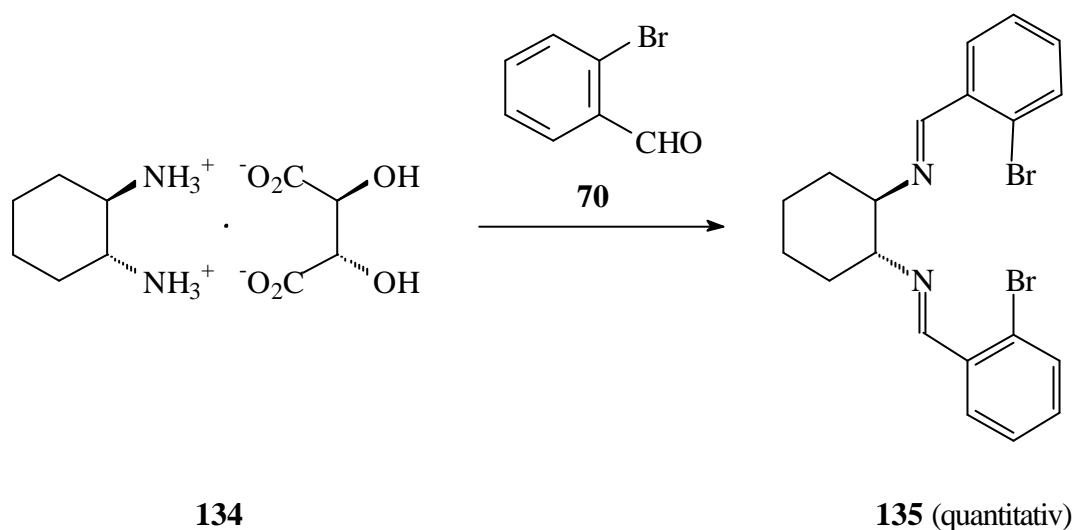


Abbildung 3.6-4: Synthese des Bisimins **135**

