

5. Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Synthese, Enantiomerentrennung und Anwendung C₂-symmetrischer 1,1'-Biisochinolinderivate

Ausgehend von einfachen Materialien gelang in wenigen Schritten mit größtenteils sehr guten Ausbeuten die Herstellung und Charakterisierung des C₂-symmetrischen, in 7,7'-Position Dioxaoctandiyl-verbrückten 1,1'-Biisochinolins **9c**. Anstatt durch Kupplung zweier Isochinoline konnte erstmals ein Biisochinolin durch die abschließende zweifache Pomeranz-Fritsch-Isochinolinsynthese hergestellt werden. Dabei führten sowohl die Lewisäure-induzierte Cyclisierung des makrocyclischen Bisimins **21b** als auch die durch *Hendrickson* und *Rodriguez* modifizierte Pomeranz-Fritsch-Reaktion, ausgehend vom 3,3'-Dioxaoctandiyl-verbrückten Benzil **33**, in akzeptabler Ausbeute zum Zielmolekül **9c**. Die geometrischen Verhältnisse innerhalb dieses Moleküls konnten durch die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse gezeigt werden.

Durch die Umsetzung des racemischen Biisochinolins **9c** mit enantiomerenreiner Camphersulfonsäure konnte ein Enantiomer von **9c** bis zu einem maximalen Gleichgewichtswert von ee = 17.2 % angereichert werden, wobei die Lage des Gleichgewichtes offenbar durch den Wassergehalt beeinflusst wird.

Mittels HPLC an chiraler stationärer Phase gelang die Trennung des Biisochinolins **9c** in die Enantiomere. Anhand der CD-Spektren können mit Hilfe der Exciton-Chiralitäts-Methode den Enantiomeren eines verbrückten Biisochinolins erstmals absolute Konfigurationen zugeordnet werden. Das linksdrehende Enantiomer (-)-**9c** besitzt demnach R-Konfiguration und das rechtsdrehende (+)-**9c** S-Konfiguration. In Lösung sind diese jedoch nicht konfigurationsstabil. Die Untersuchungen zur Racemisierung zeigten, daß sowohl die Polarität als auch der protische Charakter des Lösemittels einen großen Einfluß auf die Racemisierungsgeschwindigkeit ausüben. Die Steigerung der Polarität aprotischer Lösemittel von Toluol zu Benzotrifluorid führte im polarereren Benzotrifluorid zu einer ca. 10 mal kleineren Halbwertszeit. Vergleicht man Benzotrifluorid mit dem ähnlich polaren (gemäß

Dielektrizitätskonstante), aber protischen Ethanol, so registriert man bei der Racemisierung in Ethanol nochmals eine Halbierung der Halbwertszeit. Der Vergleich zwischen unpolarem, aprotischem Toluol und einer 1%igen (bezogen auf **9c**) Trifluoressigsäurelösung in Toluol zeigt eine um den Faktor 5 erniedrigte Halbwertszeit. Man erkennt also, daß je stärker protisch und je polarer das Lösemittel bei konstanter Temperatur ist, um so schneller racemisiert das Biisochinolin **9c**. Die freien Aktivierungsenthalpien aller Versuche, sowohl bei RT als auch bei 75-78°C, liegen deutlich über 100 kJ/mol.

Auf dem Weg zur Herstellung chiraler 2,3-Bis-(methylenoxy)-benzodioxin-verbrückter bzw. entsprechender dioxan-verbrückter Biisochinoline vom Typ **48.1a** entzogen sich die Zwischenprodukte, die Bis(hydroxymethyl)-substituierten Dioxane bzw. Dioxine **42**, bislang der Synthese. Von **48.1a** wird erwartet, daß es sowohl konfigurationsstabil als auch enantiomerenrein synthetisierbar ist, so daß die Enantiomerentrennung wegfiel. Obwohl ein erster orientierender Katalyseversuch mit einem achiralen Biisochinolinliganden wenig erfolgversprechend verlief, sollten enantioselektive Synthesen mit **48.1a** als chiraler Base oder als Komplexligand in Metallkomplexen möglich sein.

Mit 1,1'-Biisochinolin-*N,N'*-dioxid (**10**) als Ligand konnten sowohl Gallium- als auch Lanthankomplexe synthetisiert werden, die jedoch bislang lediglich durch Massenspektroskopie nachgewiesen werden konnten. Ausgehend von enantiomerenreinem **10** könnten, analog den C₂-symmetrischen Binaphthyliganden **1**, mit geeigneten Metallen neuartige Katalysatorsysteme entwickelt werden.

5.2 Cyclisierungsreaktionen *ortho*-Alkinyl-substituierter Benzoyl-Derivate bzw. deren Stickstoffanaloga

Die Umsetzung des *o,o'*-Bis(phenylethynyl)-substituierten Benzils **82** mit Hydroxylaminhydrochlorid führte nicht, wie ursprünglich erwartet, zu Biisochinolinderivaten. Statt dessen wurde durch einen Domino-Prozeß aus einer intramolekularen anellierenden Cyclisierung, einer intramolekularen Hetero-Diels-Alder-Reaktion und einer Umlagerung das 5-Benzoyl-6-phenyl-benzofluoren-11-on (**95**) quantitativ erhalten dessen Struktur durch Röntgen-

strukturanalyse eindeutig geklärt werden konnte. **95** entspricht einer Teilstruktur, die Fullerenen ähnelt und durch die Carbonylfunktionen sind gute Möglichkeiten der Vergrößerung des Moleküls durch C-C-Verknüpfung vorhanden. Durch Variation der terminalen Gruppen der Ethinylkomponente **95** mit anderen Resten sollte die Herstellung entsprechend modifizierter Produkte durch diese Umlagerungsreaktion möglich sein.

Die Umsetzung von *o*-Alkynyl- bzw. *o*-Alkenyl-substituierten Benzaldehyden **73**, **80** bzw. **90** mit *o*-Phenylendiamin **101** oder 1,2-Diaminocyclohexan **110** führte zu Benzimidazo[2,1-*a*]isochinolin **102**, **103**, **107**, bzw. deren entsprechenden Di- und Tetrahydro-Derivaten **108** und **111**. Die Ausbeute der Produkte korreliert mit dem elektronischen Einfluß von Substituenten auf die Alkynyl-Funktion. Je weniger negativ die Partiaalladung am C-1' des Alkyls (vgl. **Abb. 3.3-7** und **3.3-8**) desto geringer die Ausbeute. Die Cyclisierungen der Furyl-ethinyl-substituierten Benzaldehyde **73d** und **73e** nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als sie nach einem anderen Mechanismus zu den Isoindolo[2,1-*a*]chinoxaline **106d** und **106e** führen. Durch Röntgenstrukturanalysen sowie durch NMR-Vergleiche konnten die Strukturen aller Produkte eindeutig festgestellt werden. Die Isolierung einiger Zwischenprodukte der Cyclisierungsreaktionen führten zu mechanistischen Vorschlägen, die die Bildung der entsprechenden Produkte plausibel erklären.

Unter Berücksichtigung der elektronischen Einflüsse auf die C≡C-Dreifachbindung sollte, auf die in dieser Arbeit beschriebenen Weise, die Synthese einer Vielzahl anders substituierter Benzimidazo[2,1-*a*]isochinoline möglich sein, wobei die Substitution vermutlich in allen Ringen variiert werden kann. Die Untersuchung der Wirkung dieser Substanzen z. B. in Bezug auf pharmazeutische Wirkung ist von hohem Interesse.

5.3 Synthese und Photocyclisierung makrocyclischer Stilbenderivaten

Das Ergebnis der intramolekularen McMurry-Reaktion mit den *m,m'*-Dioxaalkandiyl-verbrückten Bisbenzaldehyden **138** wird stark durch die Länge dieser verknüpfenden Einheit beeinflusst. Der fünfgliedrig Dioxapentandiyl-verbrückte Bisbenzaldehyd **138a** reagiert im Verlauf der reduktiven Kupplung ausschließlich zum *cis*-Stilben *cis*-**145a**. Als Nebenprodukt erhält man das "dimere" aufgrund der Ringvergrößerung *trans*-konfigurierte unlösliche

Stilben **144**. Die längerkettig Dioxaoctandiyl- und Dioxatetradecandiyl-verbrückten Edukte **138b** und **138c** zeigen eine deutlich veränderte Stereoselektivität. In beiden Fällen überwiegt das jeweilige *trans*-Stilben *trans*-**145b** bzw. **145c** deutlich (*cis:trans* 10:90 bzw. 5:95).

Die stereochemische Zuordnung der Stilbene **145** zu den entsprechenden geometrischen Isomeren gelingt auf chemischem Wege. Durch die stereoselektive *cis*-Dihydroxylierung eines einzelnen Stilbenisomers **145b** mit AD-mix β erhält man eines von zwei möglichen diastereomeren Pinakolen **24b**. Der Vergleich mit den entsprechenden Diolen bekannter, relativer Anordnung läßt Rückschluß auf die Geometrie des Stilbens zu.

Die oxidative Photocyclisierung der Stilbene **145** führt in Ausbeuten zwischen 82 bis 91% zu den regioisomeren 2,5- und 4,5- substituierten Phenanthrenen **154** und **155**, während keine 2,7-substituierten Produkte beobachtet wurden. In Abhängigkeit von der Dioxaalkandiyl-Brücke bekommt man ein sehr unterschiedliches Substitutionsmuster. Während die kürzeren fünf- und achtgliedrig verknüpften Stilbene **145a** und **145b** ausschließlich zu den 4,5-substituierten Phenanthrenen **154a** und **154b** abreagieren, überwiegt beim Dioxatetradecandiyl-verbrückten Stilben **145c** das 2,5-substituierte Phenanthren **155c** (**154c:155c** - 15:85).

Somit ist man in der Lage, durch die Wahl der Kettenlänge gezielt 4,5- und 2,5-disubstituierte Phenanthrene zu synthetisieren. Die Abspaltung der aliphatischen Kette sollte die entsprechenden Dihydroxyphenanthrene liefern, die ihrerseits vielfältig weiter umgesetzt werden können.

