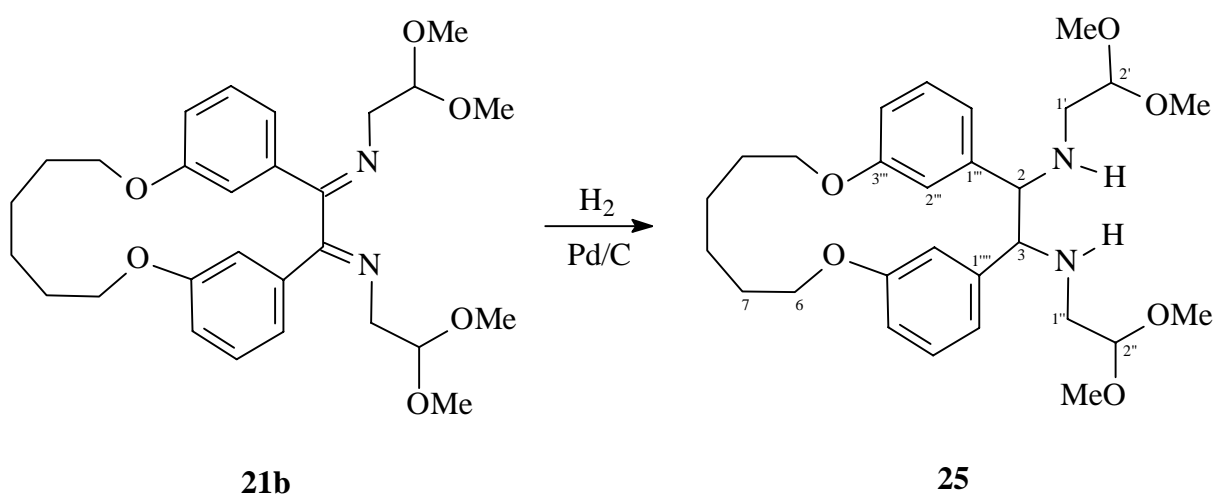


## 2. Synthese, Enantiomerentrennung und Anwendung C<sub>2</sub>-symmetrischer 1,1'-Biisochinolinderivate

### 2.1 Synthese von 1,2(1,7)(7,1)-Diisochinolina-3,10-dioxacyclododecaphan (9c)

2.1.1 Synthese des *N,N'*-Bis(2,2-dimethoxyethyl)-1,4(1,3)-dibenzena-5,12-dioxacyclododecaphan-2,3-diamin (**25**) durch katalytische Hydrierung



Eine Suspension aus 1.02 g (2.04 mmol) Diimin **21b** und 430 mg Palladium (10% auf Aktivkohle; 20 Mol%) in 250 ml abs. Methanol wird bei 2 bar Wasserstoffüberdruck im Druckgefäß 3d geschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösemittels erhält man quantitativ das Diamin **25** als gelbliches Öl ( $R_f = 0.31$ , PE/MTBE 1:1; AlOx, basisch) mit für weitere Umsetzungen ausreichender Reinheit.

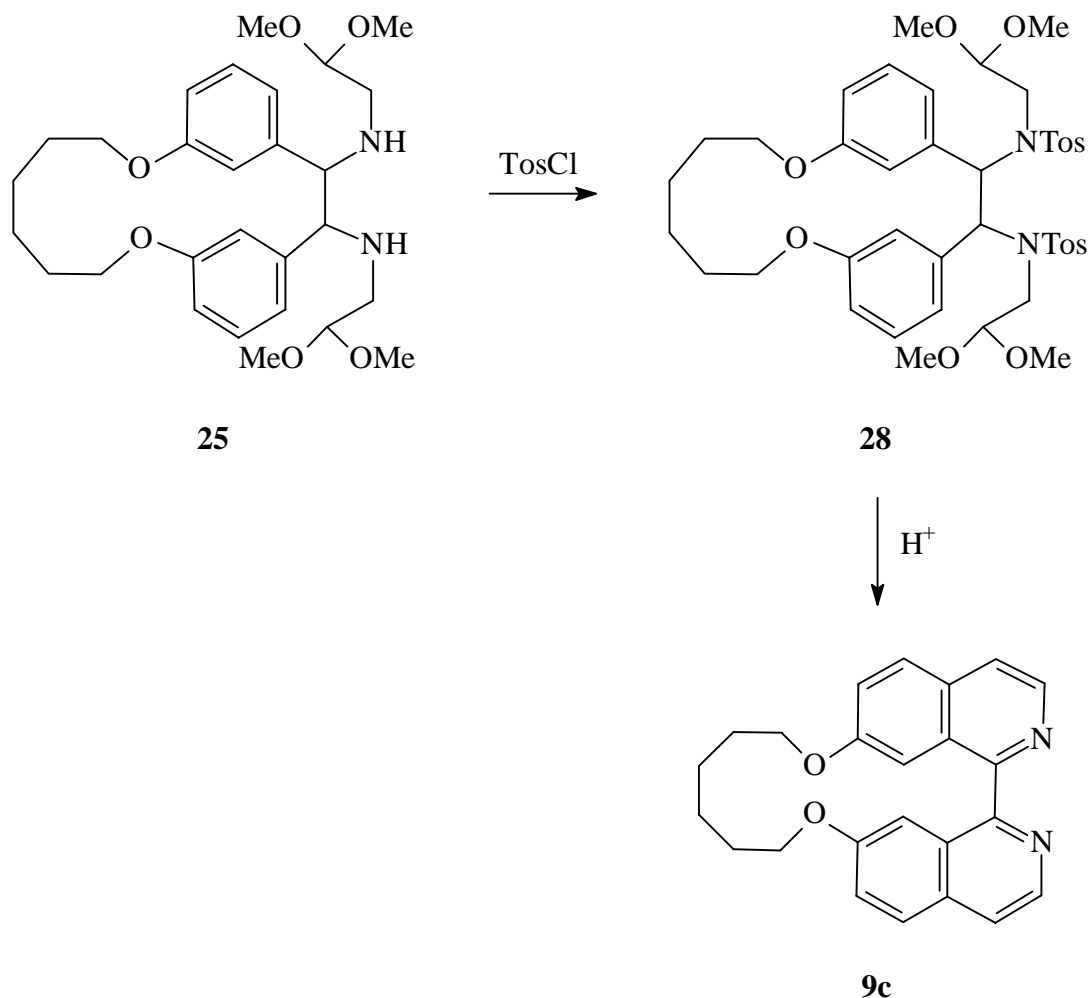
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz):  $\delta = 1.44$  ppm (m, 4H, 8-H/9-H), 1.45 (s, br, 2H, -NH-) 1.69 (m, 4H, 7-H/10-H), 2.59 (dd,  $J = 12.3, 5.1$  Hz, 2H, 1'-H<sub>a</sub>/1''-H<sub>a</sub>), 2.66 (dd,  $J = 12.3, 6.0$  Hz, 2H, 1'-H<sub>b</sub>/1''-H<sub>b</sub>), 3.33 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 2H, 2-H/3-H), 3.90-3.93 (m, 4H, 6-H/11-H), 4.47 (dd,  $J = 5.9, 5.2$  Hz, 2H, -CH(OMe)<sub>2</sub>), 5.89 (dd,  $J = 2.4, 1.7$  Hz, 2H, 2'''-H/2''''-H), 6.73 (ddd,  $J = 8.2, 2.6, 0.8$  Hz, 2H), 6.92 (dd,  $J = 6.7, 1.4$  Hz, 2H), 7.23 ("t", " $J = 7.9$  Hz, 2H, 5'''-H/5''''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125.8 MHz):**  $\delta$  = 22.50 ppm (t, C-8/C-9), 27.03 (t, C-7/C-10), 48.92 (t, C-1'/C-1''), 53.69 (q, -OCH<sub>3</sub>), 53.85 (q, -OCH<sub>3</sub>), 65.46 (t, C-6/C-11), 67.33 (d, C-2'/C-2''), 104.13 (d), 111.84 (d), 116.71 (s), 120.15 (d), 128.75 (d), 157.94 (s).

### *2.1.2 Pomeranz-Fritsch-Isochinolin-Synthese: Variante nach Watanabe<sup>[28]</sup>*

Bei -10°C tropft man zu 1.0 g (8.6 mmol) Chlorsulfonsäure innerhalb von 45 Minuten eine Lösung aus 0.17 g (0.34 mmol) Diamin **25** in 4 ml Dichlormethan zu und rührt die schwarze Lösung nach Aufwärmen 3 d bei RT. Das Reaktionsgemisch wird auf 30 g Eis gegeben und 5 Minuten kräftig gerührt. Die wäßrige Phase extrahiert man zweimal mit je 25 ml Et<sub>2</sub>O, bringt sie mit NaOH auf pH = 14 und extrahiert weitere dreimal mit je 25 ml Dichlormethan. Aus beiden Schritten kann lt. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum kein Biisochinolin isoliert werden. Die wäßrige Phase rührt man zwei Tage mit 20 ml eines 1:1-Gemisches aus Ethylendiamin und Dichlormethan und extrahiert die wäßrige Phase mit je zweimal 25 ml Dichlormethan. Aus dieser Extraktion kann ebenfalls kein Biisochinolin isoliert werden.

2.1.3 Pomeranz-Fritsch-Isochinolin-Synthese: Alternative Synthese nach Shannon et al.<sup>[29]</sup>



Eine Lösung aus 1.13 g (2.24 mmol) Diamin **25** und 0.95 g (5 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid<sup>1</sup> in 5 ml abs. Pyridin und 10 ml abs. Dichlormethan werden 18 h in einer  $\text{N}_2$ -Inertgasatmosphäre unter Rückfluß erhitzt.

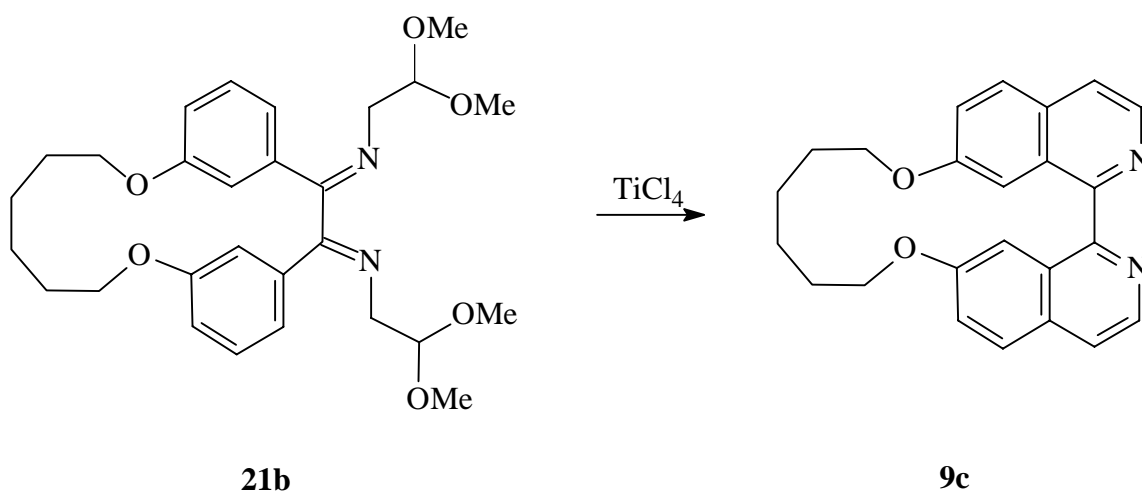
Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer weitestgehend abdestilliert, der Rückstand in 10 ml abs. Dichlormethan und 5 ml Methansulfonsäure 3 d unter Rückfluß (Inertgas,  $\text{N}_2$ ) erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wird mit 10%iger Natronlauge alkalisch gestellt und nach Abnehmen der organischen Phase noch dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Der wäßrigen Phase setzt man 10 ml Ethylendiamin zu, rührt das Gemisch 1 d bei RT und extrahiert wieder

<sup>1</sup> Tauscht man Toluol- gegen Methansulfonsäurechlorid (bei RT anstatt bei Siedetemperatur) so kann kein Biisochinolin isoliert werden. Änderung der Base (NaH), der Dauer der Umsetzung (bis zu 4 d) sowie der

zweimal mit je 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden vom Lösemittel befreit, durch chromatographische (AlOx, basisch, PE/EE 1:1) Reinigung erhält man 20 mg (2%) leicht verunreinigtes Biisochinolin **9c**.

#### 2.1.4 Pomeranz-Fritsch-Isochinolin-Synthese: Lewisäure-induzierte Cyclisierung mit Titan-tetrachlorid



Eine Lösung aus 0.27 mg (0.55 mmol) **21b** und 0.50 ml (0.87 g, 4.6 mmol) Titan-tetrachlorid in 13 ml abs. Dichlormethan wird unter Argon 3 d unter Rückfluß erhitzt. Das schwarze Reaktionsgemisch hydrolysiert man mit 50 ml 15%iger Natronlauge und extrahiert dreimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Das Lösemittel der vereinigten organischen Phase wird abdestilliert, der Rückstand in 5 ml Ethylendiamin 20 h bei RT gerührt und das Gemisch über eine Filtrationssäule (basisches AlOx, Eluation mit EE und EE/MeOH) vorgereinigt. Nach Reinigung durch Chromatographie (basisches AlOx, EE) erhält man 15 mg (7%) Biisochinolin **9c**. Die wäßrige Phase wird mit 10 ml Ethylendiamin und 100 ml Essigsäureethylester für 4 d bei RT gerührt und anschließend dreimal mit je 80 ml EE extrahiert. Nach Reinigung durch Chromatographie (basisches AlOx, PE/EE 1:1) erhält man weitere 12 mg **9c**, so daß sich die Ausbeute auf 27 mg (13%) Biisochinolin **9c** erhöht.

### 2.1.5 Pomeranz-Fritsch-Isochinolin-Synthese: Methode nach Hendrickson<sup>[30]</sup>

0.97 g (3.0 mmol) 1,4(1,3)-Dibenzena-5,12-dioxacyclododecaphan-2,3-dion **33**, 0.79 g (7.5 mmol, 0.82 ml) Acetaldehyddimethylacetal und 2.5 g Molekularsieb 4Å werden 3 h bei 80°C gerührt. Das Molekularsieb trennt man über eine Kieselgel-Filtrationssäule ab, eluiert das Diimin **21b** mit Dichlormethan und destilliert das Lösemittel ab. Der Rückstand wird in 80 ml abs. THF aufgenommen, die resultierende Lösung auf -10°C abgekühlt, mit 0.65 g (6.0 mmol, 0.58 ml) Chlorameisensäureethylester versetzt und 10 Minuten gerührt. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur aufwärmen, gibt 0.89 g (7.2 mmol, 0.85 ml) Trimethylphosphit zu und rührt 18 h bei Raumtemperatur. Lösemittel und Trimethylphosphit werden abdestilliert, der Rückstand mit 15 ml Toluol versetzt und dieses wieder abdestilliert, um Reste des Phosphits zu entfernen. Das verbleibende Reaktionsgemisch löst man in 60 ml abs. Dichlormethan und erhitzt mit 9.7 g (51 mmol, 5.6 ml) Titan-tetrachlorid 48 h unter Rückfluß. Die schwarze Suspension wird in 100 ml 10%ige Natronlauge eingerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase extrahiert man fünfmal mit je 100 ml Dichlormethan, engt die vereinigte organische Phase nach Trocknen mit Natriumsulfat auf ca. 100 ml ein und rührt mit 6 ml Ethylendiamin 16 h bei RT. Das Gemisch wird über eine Chromatographiesäule (basisches Aluminiumoxid) filtriert, diese mit einem 5:1 Gemisch Essigsäureethylester/Ethanol eluiert. Nach Abdestillieren des Lösemittels und Auftrennung des Rückstandes durch Flash Chromatographie (basisches Aluminiumoxid, Gradient Petrolether/Essigsäureethylester 1:1 über Essigsäureethylester zu Essigsäureethylester/Ethanol 5:1) erhält man 70 mg (7%) des 1(1,3)-Benzena-3(1,7)-isochinolina-4,11-dioxacycloundecaphan-2-on (**22**)<sup>[27]</sup> sowie 201 mg (18%) leicht verunreinigtes 1,2(1,7)-Diisochinolina-3,10-dioxacyclodecaphan (**9c**). Umkristallisieren aus Essigsäureethylester durch Überschichten mit Petrolether liefert 100 mg elementaranalysenreines **9c** in Form farbloser Kristalle mit Schmp. 221-225°C ( $R_f = 0.07$ ; Kieselgel, PE/EE 1:1).

**IR (KBr):**  $\nu = 3045 \text{ cm}^{-1}$  (w), 2932 (m), 2859 (w), 1623 (m), 1579 (m), 1553 (w), 1499 (s), 1427 (w), 1300 (w), 1280 (m), 1198 (s), 1148 (w), 1030 (w), 849 (m).

**UV (CH<sub>3</sub>CN):**  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 226 nm (5.04), 265 (4.18), 348 (4.19).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500.1 MHz):** δ = 1.29-1.45 ppm (m, 6H, 6-H/7-H;5-H<sub>a</sub>/8-H<sub>a</sub>), 1.52-1.58 (m, 2H, 5-H<sub>b</sub>/8-H<sub>b</sub>), 3.90 (ddd, *J* = 11.6, 8.4, 3.4 Hz, 2H, 4-H<sub>a</sub>/9-H<sub>a</sub>), 4.02 (ddd, *J* = 11.4, 8.1, 4.2 Hz, 2H, 4-H<sub>b</sub>/9-H<sub>b</sub>), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, 8'-H/8''-H), 7.38 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 2H, 6'-H/6''-H), 7.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, 4'-H/4''-H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 5'-H/5''-H), 8.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, 3'-H/3''-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 125.8 MHz):** δ = 23.03 (t, C-6/C-7), 27.50 (t, C-5/C-8), 66.78 (t, C-4/C-9), 108.74 (d), 120.86 (d), 123.38 (d), 128.08 (s), 128.95 (d), 132.07 (s), 141.81 (d), 156.40 (s), 156.63 (s).

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 372 (4) [M<sup>+</sup>+2], 371 (27) [M<sup>+</sup>+1], 370 (100) [M<sup>+</sup>], 353 (15), 288 (16), 287 (77), 271 (16), 270 (14), 259 (13), 242 (15), 229 (13).

<b>C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (370.45):</b>	berechnet	C 77.81, H 5.99, N 7.56,
	gefunden	C 77.84, H 6.07, N 7.41.

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

### 2.2.1 Versuch der Enantiomerentrennung mit Campher-10-sulfonsäure

Eine Lösung aus 0.12 g (0.33 mmol) Biisochinolin **9c** in 8 ml Dichlormethan wird mit 77 g (0.33 mmol) (-)-10-Camphersulfonsäure ((-)-CSA) (respektive das (+)-Enantiomer (+)-CSA), gelöst in 6 ml Dichlormethan, und 2 ml Ethanol versetzt und das intensiv gelb gefärbte Gemisch 24 h bei RT unter N<sub>2</sub> gerührt. Die Reaktionslösung gibt man auf 25 ml 5%ige Natronlauge, rührt das Zweiphasengemisch 15 Minuten kräftig und extrahiert die wäßrige Phase fünfmal mit je 25 ml Dichlormethan. Das vereinigte organische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösemittel abdestilliert. Der maximale auf diese Weise beobachtete Drehwert beträgt:

Mittels analytischer chiraler HPLC wird für diese Probe ein Enantiomerenüberschuß von 41.4:58.6 (DAICEL, Chiralpak OT(+): MeOH, bei 0°C, Fluß = 0.5 ml/min  $R_t$  = 14.0, 16.9 min) detektiert. Mit Hilfe der analytischen HPLC kann eine für die Aufnahme der entsprechenden CD-Spektren ausreichende Menge der jeweils reinen Enantiomere erhalten werden.

Führt man den Versuch ohne Ethanol durch und überschichtet die Dichlormethanlösung mit MTBE/PE (ca. 1:1) fällt gelber Feststoff des Biisochinolin-Camphersulfonsäure-Adduktes **39a** aus.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500.1 MHz)<sup>1</sup>:**  $\delta$  = 0.76 ppm (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, br, 2H), 1.40-1.55 (m, br, 5H), 1.55-.165 (m, br, 2H), 1.71 (d,  $J$  = 18.1 Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.94 ("t", " $J$ " = 4.5 Hz, 1H), 2.21 ("dt", " $J$ " = 18.2, 4.0 Hz, 1H), 2.60 (ddd,  $J$  = 15.0, 11.4, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (d,  $J$  = 14.8 Hz,  $-\text{CH}_{2a}-\text{SO}_3\text{H}$ ), 3.31 (d,  $J$  = 14.8 Hz,  $-\text{CH}_{2b}-\text{SO}_3\text{H}$ ), 3.97 (m, 2H, 4- $\text{H}_a/9-\text{H}_a$ ), 4.06 (m, 2H, 4- $\text{H}_b/9-\text{H}_b$ ), 6.95 ("t", " $J$ " = 2.7 Hz, 2H, 8'-H/8"-H), 7.58 (ddd,  $J$  = 9.2, 2.4, 1.5 Hz, 2H, 6'-H/6"-H), 8.03 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, 5'-H/5"-H), 8.05 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H, 4'-H/4"-H), 8.98 ("t", " $J$ " = 5.9 Hz, 2H, 3'-H/3"-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.8 MHz):**  $\delta$  = 19.80 (q, CSA  $-\text{CH}_3$ ), 20.11 (q, CSA  $-\text{CH}_3$ ), 23.06 (t, C-6/C-7), 24.54 (t, CSA C-6), 27.01 (t, CSA C-5), 27.72 (t, C-5/C-8), 42.74 (d, CSA C-4), 42.79 (t, CSA C-3), 47.26 (t, CSA C-10), 47.78 (s, CSA C-7), 58.55 (s, CSA C-1), 67.13 (t, C-4/C-9), 107.65 (d), 107.71 (d), 124.20 (d), 124.25 (d), 126.82 (d), 127.93 (s), 127.95 (s), 129.86 (d), 129.88 (d), 133.72 (s), 137.30 (d), 149.29 (s), 158.78 (s), 158.81 (s), 216.91 (s, CSA C-2).

### 2.2.2 Versuch der Enantiomerentrennung mit (+)-3-Brom-campher-10-sulfonsäure

Eine Lösung aus 0.14 mg (0.37 mmol) Biisochinolin **9c** in 5 ml Dichlormethan/Ethanol 1:1 wird mit 114 mg (0.37 mmol) (+)-3-Brom-campher-10-sulfonsäure Hydrat ((+)-BrCSA) versetzt und das intensiv gelb gefärbte Gemisch 48 h bei RT unter  $\text{N}_2$  gerührt. Die Reaktionslösung überschichtet man mit MTBE, den erhaltenen Niederschlag filtriert man ab

und erhält nach Trocknen im Hochvakuum 220 mg (88%) Säure-Base-Addukt **39b**. Der Feststoff wird 1 h in 25 ml 5%ige Natronlauge gerührt und die wäßrige Phase fünfmal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Das vereinigte organische Extrakt trocknet man über Magnesiumsulfat, filtriert ab und entfernt das Lösemittel. Anhand des Drehwertes kann keine Enantiomerenanreicherung festgestellt werden.

Addukt **39b**:

$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$ , 500.1 MHz)<sup>1</sup>:  $\delta$  = 0.87 ppm (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ , BrCSA), 1.16 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ , BrCSA), 1.18-1.30 (m, 2H, 4- $\text{H}_a/9\text{-H}_a$ , 1H, BrCSA), 1.32-1.47 (m, 4H, 4- $\text{H}_b/9\text{-H}_b$ , 5- $\text{H}_a/8\text{-H}_a$ ), 1.47-1.570 (m, 2H, 5- $\text{H}_b/8\text{-H}_b$ ), 1.82 (m, 2H, BrCSA), 2.19 (dd,  $J$  = 5.3, 2.6 Hz, 1H, BrCSA), 2.46 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, 10- $\text{H}_a$ , BrCSA), 2.69 (m, 1H, BrCSA), 2.84 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H, 10-H, BrCSA), 3.60 (s, br), 3.97 (m, 2H, 6- $\text{H}_a/7\text{-H}_a$ ), 4.10 (m, 2H, 6- $\text{H}_b/7\text{-H}_b$ ), 4.97 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H, 3-H, BrCSA), 7.00 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H, 8'-H/8''-H), 7.81 (dd,  $J$  = 9.0, 2.3 Hz, 2H, 6'-H/6''-H), 8.33 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H, 5'-H/5''-H), 8.43 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, 4'-H/4''-H), 8.77 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, 3'-H/3''-H).

### 2.2.3 Enantiomerentrennung von **9c** per HPLC

Die Trennung des Biisochinolins **9c** in die reinen Enantiomere gelingt am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr, durch semipräparative HPLC (DAICEL, Chiralpak OD-H; n-Heptan/2-Propanol 3:1, bei 25°C, Fluß = 0.5 ml/min, 3.8 MPa,  $R_t$  = 19.7, 45.2 min). Anhand der CD-Spektren sowie der UV-Spektren des Biisochinolins **9c** und eines 7-Alkoxyisochinolins<sup>[44]</sup> läßt sich mit Hilfe der Exciton-Chiralitäts-Methode<sup>[43]</sup> die absolute Konfiguration bestimmen: 1. Fraktion R-(-)-**9c**, 2. Fraktion S-(+)-**9c**. Die Drehwerte der Enantiomeren in Abhängigkeit vom Lösemittel bei 22°C sind in **Tabelle 2.2-1** dargestellt.



1. Fraktion	spez. Drehwert $[\alpha_0]_D^{22}$	c in g/100 ml	2. Fraktion	spez. Drehwert $[\alpha_0]_D^{22}$	c in g/100 ml
Toluol	-508.00	0.50	Dichlormethan	+569.80	0.26
Benzonitril	-	-	Benzonitril	+468.24	0.26
Ethanol	-614.44	0.18	Ethanol	+502.87	0.28
Toluol/Tri- fluoressigsäure	-	-	Toluol/Tri- fluoressigsäure	+591.60	0.25

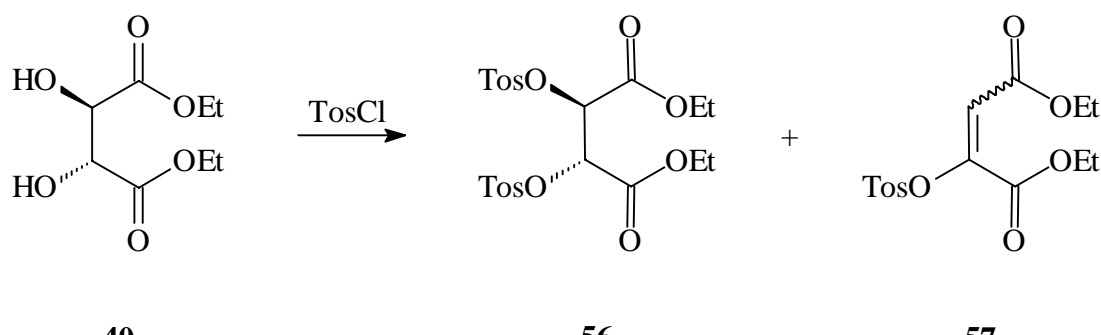
**Tabelle 2.2-1:** Maximale spezifische Drehwerte des Biisochinolins **9c** in unterschiedlichen Lösemitteln

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

Die Tabellen der kinetischen Messungen zur Racemisierung in unterschiedlichen Lösemitteln sind im Anhang (Punkt 4) aufgeführt.

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

#### 2.4.1 Synthese des ditosylierten Weinsäureesters **56**



Zu einer Lösung aus 2.06 g (10.0 mmol) 2R,3R-Weinsäurediethylester (**40**) in 10 ml abs. Pyridin gibt man bei 0 bis -5°C portionsweise innerhalb von 45 Minuten 4.22 g (22.0 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid zu und rührt 5 h bei dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml 2M Salzsäure hydrolysiert und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase trocknet man über Natriumsulfat und trennt den Rückstand per Flash Chromatographie (Kieselgel, Gradient, PE/MTBE 2:1 bis MTBE; DC, Kieselgel PE/MTBE, 2:1,  $R_f = 0.30, 0.12$ ) auf.

*Erste Fraktion:* Die Fraktion mit  $R_f = 0.30$  wird im HV getrocknet: 1.05 g (31%) E-1,2-Bis(ethoxycarbonyl)vinyl-toluol-p-sulfonat (**57**) als farbloses Öl<sup>[121]</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz):**  $\delta = 1.21$  ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 4.13 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.72 (s, 1H, =CH-), 7.35 (dd,  $J = 8.6, 0.6$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

*Zweite Fraktion:* Die Fraktion mit  $R_f = 0.12$  wird aus PE/MTBE 1:1 umkristallisiert: 1.95 g (38%) Weinsäurediethylester-2,3-ditosylat (**56**), farblose Kristalle mit Schmp. 78-81°C und einem spezifischen Drehwert von  $[\alpha]_D^{22} = +22.32^\circ$  ( $c = 1.25, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3094$  cm<sup>-1</sup> (w), 3069 (w), 2985 (w), 2948 (w), 1773 (s), 1596 (w), 1374 (s), 1352 (m), 1311 (w), 1272 (m), 1210 (m), 1190 (s), 1181 (s), 1102 (m), 1083 (w), 1048 (m), 1020 (w), 893 (s), 815 (w), 742 (m), 707 (w), 697 (m), 665 (m), 600 (w), 553 (m).

**UV (CH<sub>3</sub>CN):**  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 194 nm (4.96), 227 (4.37), 262 (2.52).

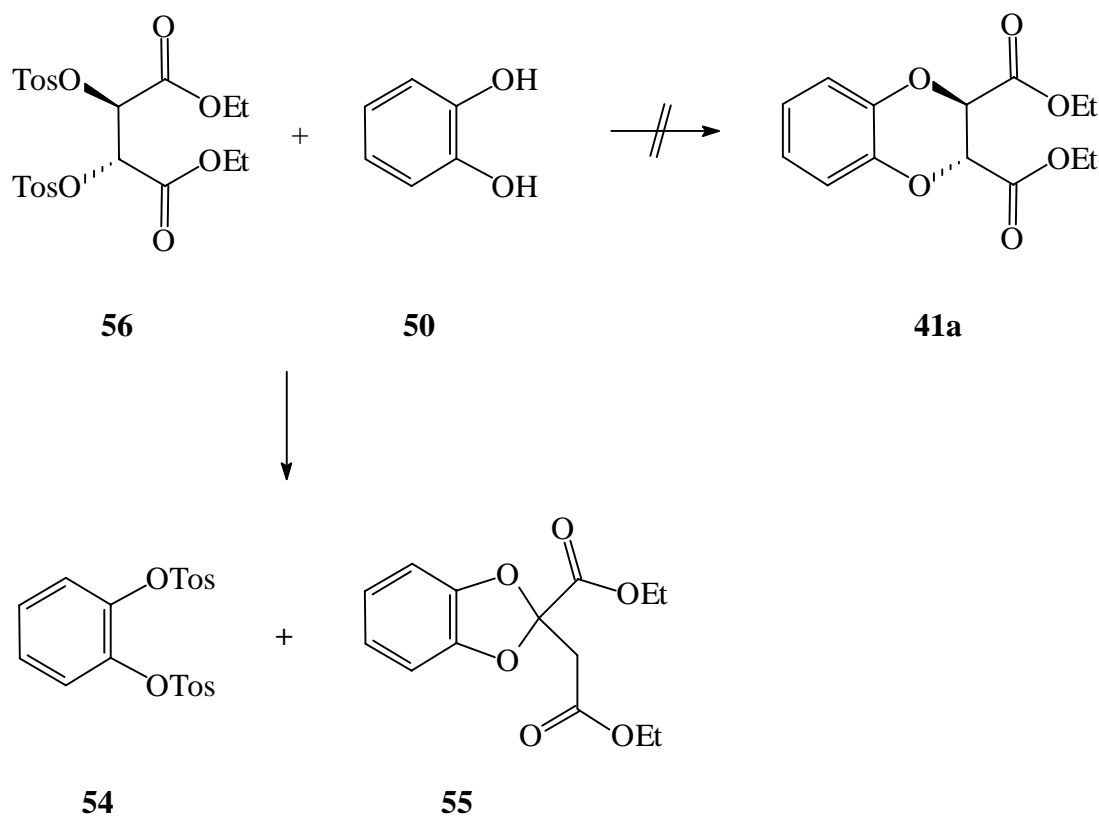
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz):**  $\delta = 1.21$  ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 4.04 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.52 (s, 2H, -CH-OTos), 7.32 (dd,  $J = 8.6, 0.7$  Hz, 4H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125.8 MHz):  $\delta = 13.81$  ppm (q, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.72 (q, Ar- $\text{CH}_3$ ), 63.05 (t, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 75.75 (d, - $\text{CH-OTos}$ ), 128.29 (d), 129.69 (d), 132.99 (s), 145.39 (s), 164.46 (s, - $\text{CO-OEt}$ ).

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 514 (5) [ $\text{M}^+$ ], 269 (22), 201 (24), 156 (12), 155 (100), 92 (12), 91 (92), 65 (16), 40 (17).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{S}_2$  (514.57):      berechnet      C 51.35, H 5.09,  
    gefunden      C 51.34, H 5.02.

#### 2.4.2 Umsetzung des Ditosylates **56** mit Brenzkatechin (**50**)



Eine Lösung aus 4.4 g (8.6 mmol) **56** und 0.94 g (8.6 mmol) Brenzkatechin (**50**) in 50 ml abs. THF und 15 ml abs. DMF wird unter Argon portionsweise mit 0.80 g (20 mmol) Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) versetzt und 10 h unter Rückfluß erhitzt. Das

destilliert den überwiegenden Teil THF ab und extrahiert den Rückstand dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester und einmal mit 50 ml Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit und per Flash Chromatographie aufgetrennt (Kieselgel, Gradient, PE/MTBE 2:1 bis EE). Neben polymerisiertem Produkt kann man 0.34 g (10%) des Umesterungsprodukt **54** sowie 0.35 g (15%) des Benzodioxolan **55** isolieren.

Brenzkatechin-ditosylat **54**<sup>[60]</sup>:

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz):**  $\delta$  = 2.45 (s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 7.23-7.27 (m, 8H), 7.63 (dd,  $J$  = 6.6, 1.9 Hz, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):**  $\delta$  = 21.81 (q, 2 Ar-CH<sub>3</sub>), 124.49 (d, 2C), 127.86 (d, 2C), 128.57 (d, 4C), 129.72 (d, 4C), 132.21 (s, 2C), 141.31 (s, 2C), 145.67 (s, 2C).

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 419 (5) [M<sup>+</sup>+1], 418 (23) [M<sup>+</sup>], 263 (9), 156 (9), 155 (100), 91 (70), 65 (13).

Benzodioxolan **55**<sup>[61]</sup>:

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300.1 MHz):**  $\delta$  = 1.23 ppm (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.31 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.32 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.17 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-), 4.30 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-), 6.86 ("t", " $J$ " = 0.7 Hz, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):**  $\delta$  = 13.97 ppm (q, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.01 (q, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.03 (t, -CH<sub>2</sub>-), 61.29 (t, -OCH<sub>2</sub>-), 62.69 (t, -OCH<sub>2</sub>-), 108.98 (d, Ar-CH), 109.79 (s, Ar-C), 122.20 (d, Ar-CH), 146.58 (s), 165.59 (s, -CO<sub>2</sub>Et), 167.54 (s, -CO<sub>2</sub>Et).

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 281 (4) [ $M^{+1}$ ], 280 (27) [ $M^{+}$ ], 208 (20), 207 (100), 193 (22), 165 (41), 137 (77), 135 (27), 134 (39), 121 (16), 43 (10).

## 2.5 Vorversuch zur Untersuchung der katalytischen Eigenschaften eines Biisochinolinliganden

### 2.5.1 Kupfer-(I)-katalysierte Cyclopropanierungsreaktion

Ein Gemisch aus 91 mg (0.25 mmol) Kupfer(II)-triflat, 64 mg Biisochinolin **6** und 0.23 ml (0.25 mmol) Diazoessigester **59** in 15 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die resultierende Mischung filtriert man unter Stickstoff in einen 250 ml Zweihalskolben mit 5.8 ml (50 mmol) auf  $0^\circ\text{C}$  vorgekühlten Styrol (**58**) in 20 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Dazu werden bei  $0^\circ\text{C}$  2.3 ml (25 mmol) Diazoessigester **59**, gelöst in 100 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , innerhalb von 5 h zugetropft und anschließend 14 h bei RT gerührt. Das Lösemittel destilliert man ab, filtriert über eine kurze Kieselgelsäule (Eluation mit MTBE) und destilliert das Lösemittel wieder ab. Der Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren mit Literaturangaben für das *cis*-<sup>[63a]</sup> und das *trans*-Isomer<sup>[122]</sup> belegt die Bildung von 1.42 g (30%) des Cyclopropanderivates **60** mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:2.28 (*cis:trans*).

In einem Vergleichsversuch, in dem die Reaktionsdurchführung exakt der oben beschriebenen entspricht, jedoch ohne Biisochinolin **6**, werden bei einem Diastereomerenverhältnis von 1:2.23 (*cis:trans*) 1.5 g (32%) **60** erhalten.

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

### 2.6.1 Synthese von 1,1'-Biisochinolin (6)

#### 2.6.1.1 Synthese von 1-Isosochinolinon (65)

Ein Gemisch aus 6.28 g (33.9 mmol) N-Propenylisochinolin-1(2H)-on (**66**)<sup>[65]</sup> und 125 ml 6M Salzsäure in 125 ml Dioxan erhitzt man 2 h unter Rückfluß. Das Dioxan wird weitestgehend abdestilliert, die verbleibende wäßrige Phase fünfmal mit je 100 ml Et<sub>2</sub>O und einmal mit 100 ml EE extrahiert. Die saure wäßrige Lösung stellt man mit 2M Natronlauge alkalisch und extrahiert dreimal mit je 100 ml EE. Die vereinigte organische Phase der Extraktion der alkalischen wäßrigen Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand aus EE durch Überschichten mit PE umkristallisiert: 2.59 g (53%) farbloser bis leicht gelber Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500.1 MHz)<sup>[123]</sup>: δ = 8.42 ppm (d, J = 8.1 Hz, 1H, 3-H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 ("t", "J" = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

#### 2.6.1.2 Synthese von 1-Chlorisochinolin (61)<sup>[64]</sup>

Eine Lösung aus 1.59 g (11.0 mmol) Isochinolinon **65** in 25 ml Phosphoroxotrichlorid wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des größten Teils des POCl<sub>3</sub> neutralisiert man mit 100 ml ges. wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert dreimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Reinigung durch Flash Chromatographie (Kieselgel; PE/MTBE 1:4; R<sub>f</sub> = 0.66) ergibt 1.51 g (84%) **61** als leicht braunes Öl, welches für die weitere Umsetzung ausreichende Reinheit besitzt.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500.1 MHz)<sup>[64, 71]</sup>:**  $\delta$  = 8.34 ppm ("d", " $J$ " = 8.45 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 8.27 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 5.7, 0.8 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125.8 MHz):**  $\delta$  = 120.81 ppm (d), 126.44 (d), 126.99 (d), 128.58 (d), 131.21 (d), 137.78 (s, zwei überlappende Singulets), 141.52 (d), 151.62 (s).

### 2.6.1.3 Synthese von 1,1'-Biisochinolin (**6**)

a)<sup>[64]</sup>

Zu einer unter Argon auf 50°C erwärmten Suspension aus 1.20 g (9.25 mmol)  $\text{NiCl}_2$  und 9.71 g (37.0 mmol) Triphenylphosphin in 120 ml DMF gibt man 0.62 g (9.5 mmol) Zink und rührt eine Stunde bei 50°C. Dazu werden 1.51 g (9.20 mmol) **61**, gelöst in 30 ml DMF, innerhalb von 5 Minuten zugetropft und das Gemisch weitere 5 h bei 50°C gerührt. Das DMF destilliert man weitestgehend ab, nimmt den Rückstand in 200 ml 25%igem wässrigem Ammoniak auf und extrahiert dreimal mit je 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand durch Flash Chromatographie (Kieselgel; Gradient: 1. 300 ml PE/MTBE 4:1 - 2. MTBE) aufgetrennt. Die Fraktion mit  $R_f$  = 0.25 (PE/MTBE 4:1) trocknet man im HV: 0,87 g (74%) Biisochinolin **6** in Form farblose Kristalle.

b)<sup>[124]</sup>

Zu einer Lösung aus 21 ml n-BuLi (1.6M in Hexan) und 5.0 ml (3.6 g, 35 mmol) Diisopropylamin in situ generiertem LDA in 10 ml abs. THF wird bei 0°C unter Argon 7.2 ml (7.8 g, 60 mmol) Isochinolin und 5.0 ml (3.9 g, 33 mmol) TMEDA in 10 ml abs. THF gegeben und 45 Minuten bei 0°C und 2 h bei RT gerührt. Hydrolyse mit Eiswasser, Abdestillieren des organischen Lösemittels und dreimaliges Extrahieren der verbleibenden wässrigen Phase mit je 50 ml Dichlormethan ergibt 3.81 g Rohprodukt (DC; Kieselgel, MTBE:  $R_f$  = 0.78, 0.67, 0.56,

0.43, 0.32, 0.25). Nach Auftrennen durch mehrfache Flash Chromatographie (Kieselgel, MTBE) erhält man 475 mg (6%) 1,1'-Biisochinolin (**6**,  $R_f = 0.32$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500.1 MHz):**  $\delta = 7.47$  ppm (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 2H), 7.70 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.2$  Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 2H), 7.81 (dd,  $J = 5.7, 0.8$  Hz, 2H, 4-H/4'-H), 7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.71 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H, 3-H/3'-H).

#### 2.6.1.4 Synthese von 1,1'-Biisochinolin-*N,N'*-dioxid (**10**)<sup>[25, 31]</sup>

a)

Zu einer Lösung aus 460 mg (1.79 mmol) Biisochinolin **6** in 10 ml abs. Aceton gibt man im Überschuß frisch synthetisiertes Dimethyldioxiran<sup>[67]</sup> (ca. 0.1 mol/l in Aceton) und rührt 2 d bei RT. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Auf diese Weise erhält man quantitativ das *N*-Oxid **10** mit für weitere Umsetzungen ausreichender Reinheit.

b)

Zu einer Lösung aus 0.10 g (0.39 mmol) Biisochinolin **6** in 5 ml Eisessig gibt man innerhalb von 8 h bei 60 bis 70°C in 5 Portionen 5 ml wäßrige Wasserstoffperoxidlösung (ca. 30%ig) und rührt bei dieser Temperatur noch 16 h. Das Reaktionsgemisch wird weitestgehend eingedampft, mit 20%iger Natronlauge alkalisch gestellt und viermal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase trocknet man über Magnesiumsulfat, destilliert am Rotationsverdampfer das Lösemittel ab und trennt per Flash Chromatographie (Kieselgel, Gradient 1. PE/MTBE 1:1, 2. iPrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, 3. iPrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:1, DC: Kieselgel, iPrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4:1,  $R_f = 0.74, 0.36, 0.16$ ) den Rückstand auf. Die Fraktion mit  $R_f = 0.16$  wird im Hochvakuum getrocknet: 72 mg (64%) **10** in Form farbloser Kristalle.





1.79 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H, CSA), 1.92 (dddd,  $J = 16.5, 7.9, 7.9, 4.7$  Hz, 1H, CSA), 1.99 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H, CSA), 2.23 (ddd,  $J = 18.2, 4.5, 3.6$  Hz, 1H, CSA), 2.55 (ddd,  $J = 14.9, 11.6, 3.8$  Hz, 1H, CSA), 2.68 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H,  $-CH_{2a}-SO_3^-$ , CSA), 3.19 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H,  $-CH_{2b}-SO_3^-$ , CSA), 7.03 (dd,  $J = 8.5, 0.8$  Hz, 2H, **10**), 7.47 (ddd,  $J = 8.4, 7.0, 1.2$  Hz, 2H, **10**), 7.58 (ddd,  $J = 8.2, 7.1, 1.2$  Hz, 2H, **10**), 7.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, **10**), 8.01 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, **10**), 8.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **10**).

$^{13}C$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125.8 MHz):  $\delta = 19.22$  ppm (q,  $-CH_3$ , CSA), 19.48 (q,  $-CH_3$ , CSA), 23.93 (t), 26.32 (t), 41.98 (d), 42.09 (d), 46.92 (t), 47.06 (s), 48.83 (d), 57.64 (s), 122.88 (d), 125.26 (d), 127.14 (d), 128.22 (s), 128.41 (d), 128.51 (s), 129.79 (d), 136.64 (d), 214.97 (s).

c) mit BINOL **1a**<sup>[25]</sup>

Zu einer siedenden Lösung aus 249 mg (0.864 mmol) Biisochinolin-*N,N'*-dioxid **10** in 15 ml Dichlormethan gibt man 248 mg (0.866 mmol) S(-)-BINOL S(-)-**1a**, rührt 1 h unter Rückfluß und läßt die klare Reaktionslösung langsam abkühlen. Nach einigen Tagen im Tiefkühlschrank (-18°C) bilden sich leicht gelb gefärbte Kristalle des entsprechenden Adduktes. Dieses wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel (Gradient 1. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1) in seine Komponenten aufgetrennt. Das so erhaltene Biisochinolin-*N,N'*-dioxid (**10**) besitzt einen spezifischen Drehwert von  $[\alpha]_D^{22} = +7.1$  ( $c = 0.23$ , Methanol) (Lit.<sup>[31]</sup>:  $[\alpha]_D^{20} = +41.7$  ( $c = 0.144$ , Methanol)).

Addukt **10**·S(-)-**1a**:

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz):  $\delta = 7.14$  ppm (dd,  $J = 7.8, 0.6$  Hz, 2H), 7.44 (ddd,  $J = 8.4, 7.0, 1.2$  Hz, 2H), 7.52 (dd,  $J = 4.5, 1.0$  Hz, 2H), 7.57 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.1$  Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.83 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.86-7.88 (m, 4H), 7.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.33 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.77 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H).

### 2.6.1.6 Versuch der Komplexbildung mit Biisochinolin-*N,N'*-dioxid **10** als Komplexliganden

Lanthan<sup>[68]</sup>: Zu einer Suspension aus 185 mg (0.500 mmol) Lanthantrichlorid-Heptahydrat in 10 ml THF gibt man 432 mg (1.50 mmol) 1,1'-Biisochinolin-*N,N'*-dioxid (**10**) in 10 ml THF und 100 mg H<sub>2</sub>O und rührt 2 d bei 50°C. Das Reaktionsgemisch wird heiß abfiltriert, der Rückstand aus Methanol, durch Überschichten mit Diethylether, kristallisiert. Das Filtrat enthält nur *N,N'*-Dioxid **10**. Der Feststoff wird massenspektroskopisch untersucht. Der Versuch Einkristalle zu züchten schlug fehl.

**MS (L-SIMS pos., Matrix: NBA):**  $m/z = 785$  [ $L_2LaCl_2 + H^+$ ]. **L = 10**

Gallium<sup>[69]</sup>: Eine Lösung aus 87 mg (0.30 mmol) **10** und 26 mg (0.15 mmol) wasserfreiem Galliumtrichlorid in 15 ml abs. Ethanol und 5 ml abs. THF läßt man unter Argon 4 d bei RT rühren. Der weiße gefällte Feststoff wird abfiltriert und massenspektroskopisch untersucht. Der Feststoff ist in allen gängigen Lösemitteln praktisch unlöslich.

**MS (L-SIMS pos., Matrix: NBA):**  $m/z$  (%) = 646 [ $L_2Ga + H^+$ ], 392 [ $LGa + H^+$ ]. **L = 10**