

Zweifache Ringöffnung von 2,3,5,6-Tetrahydro-10bH-oxazolo[2,3-a]isochinolin durch Salze von Hydroxylamin-Derivaten

H. Möhrle, E. Tot und S. Steiner

Düsseldorf, Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität

Eingegangen am 24. Januar 1996

Herrn Prof. Dr. Hans Achenbach zum 65. Geburtstag gewidmet

Twofold Ring Cleavage of 2,3,5,6-Tetrahydro-10bH-oxazolo[2,3-a]isoquinoline with Salts of Hydroxylamine Derivatives

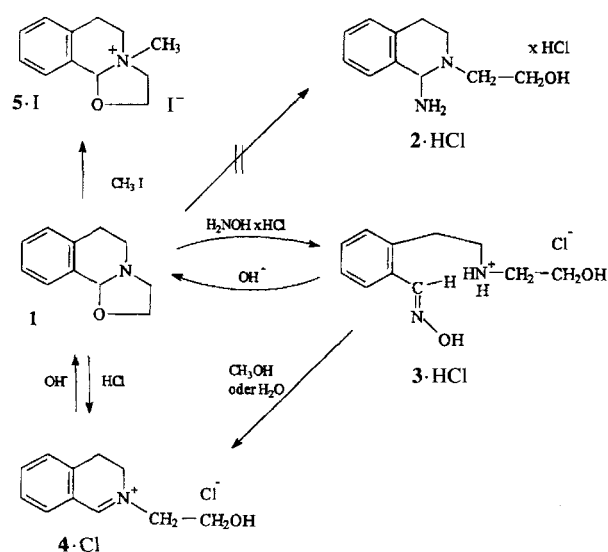
Abstract. Contrary to literature the reaction of the cyclic carbinolamine ether **1** with hydroxylamine hydrochloride don't give the *N*-hydroxyaminal hydrochloride **2**·HCl, but the ring opened *E*-oxime amine hydrochloride **3**·HCl. The structure is proved with NMR- and UV-spectroscopic methods. Similar

products **11**·HCl – **15**·HCl and **18**·HCl/**19**·HCl are available from salts of hydroxylamine ethers and semicarbazides. The reactivity of **1** and the stability of the products are investigated.

W. Schneider *et al.* [1] haben umfangreiche Untersuchungen an Carbinolaminen des Tetrahydroisochinolin-Typs zur Dissoziation und Ring–Ketten-Isomerie durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurde auch der cyclische Carbinolaminether **1** mit Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt [2] und dabei als Reaktionsprodukt ein substituiertes Hydroxylamin als Salz, das *N*-Hydroxyaminalhydrochlorid **2**·HCl, beschrieben.

Zum Beweis der Konstitution dienten hauptsächlich IR-spektroskopische Untersuchungen, wobei vor allem das Fehlen einer Bande im 6 μ -Bereich für die C=N-Bindung eines Oxims als sicheres Kriterium gewertet wurde. Eigene Befunde, nach denen bei der Reaktion der Carbinolamine Cotarnin und Hydrastinin [3] mit Hydroxylamin die Oxime entstanden und weiterführende Arbeiten an verschiedenen substituierten Tetrahydroisochinolinolen [4] ließen Zweifel an der Richtigkeit der Struktur aufkommen. Eine Nacharbeitung der Schneider'schen Vorschrift ergab, daß aus **1** mit Hydroxylaminhydrochlorid zwar eine Substanz mit den beschriebenen physikalischen Eigenschaften resultierte, aber aufgrund der NMR-Spektren in DMSO eindeutig und ausschließlich das ringgeöffnete Oxim **3**·HCl vorlag. Dies geht aus den Signallagen für die Oxim-Partialstruktur hervor, wo das Methin-Proton bei $\delta = 8.4$ ppm, das Oxim-Proton bei $\delta = 11.4$ ppm und das Methin-C bei $\delta = 146.2$ ppm auftritt. Die Lage des *o*-ständigen Aromatenprotons bei $\delta = 7.7$ ppm [5] zeigt die *E*-Konfiguration des Oxims an. Für eine Aminal-Struktur **2**·HCl fehlen die charakteristischen Signale der 1-Methingruppe, nämlich bei $\delta \sim 5$ ppm und im Bereich von $\delta = 70$ –90 ppm im ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektrum.

Merkwürdigerweise teilten Schneider *et al.* zwar die UV-Daten von den meisten ihrer Verbindungen mit, aber nicht die des postulierten Hydroxylamins **2**·HCl. Eigentlich war zu erwarten, daß durch UV-Spektroskopie eine Unterscheidung zwischen **2**·HCl und **3**·HCl



Schema 1

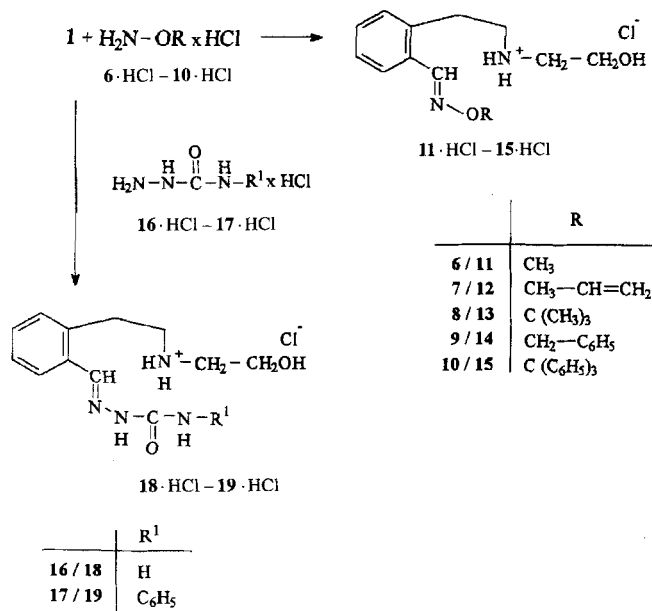
zu treffen sein müßte. Da **1** in Methanol neben der Tetrahydroisochinolin-Form bereits zusätzlich die 3,4-Dihydroisochinolin-Spezies zeigte, wurden als stabile Vergleichssubstanzen die Quartärverbindung **5**·I und *E*-Benzaldoxim eingesetzt. Überraschenderweise mußten wir jedoch feststellen, daß **3**·HCl in Methanol weder die erwartete maximale Absorption bei ca. 250 nm entsprechend einem Benzaldoxim-Derivat [5] noch die Maxima einer 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-Verbindung bei ca. 264/271 nm entsprechend einem Aminal oder Carbinolaminether aufwies. Vielmehrentsprach der Kurvenverlauf mit einem Maximum bei 286 nm weitgehend einem 3,4-Dihydroisochinolinium-Chromophor. Deshalb war anzunehmen, daß in Methanol eine teilweise Zersetzung eintritt, woraus auch das Minimum bei ca. 235 nm zu erklären ist. Eine quantitative Aussage konnte aber nicht getroffen werden, weil der Absorptionskoeffizient von **3**·HCl nicht feststellbar war.

¹H-NMR Messungen von **3**·HCl in CD₃OD und D₂O bestätigten diese Veränderungen, wobei aus den Signalen des Iminprotons von **3**·HCl und des Iminiumprotons von **4**·Cl ein Verhältnis von etwa 2:1 ermittelt werden konnte. Indessen gab es keinerlei Anhaltspunkte für die Existenz eines *N*-substituierten Hydroxylamins, da im Erwartungsbereich des Aminals keine Resonanz zu beobachten war. Weil offensichtlich die Stabilität der Substanz stark lösungsmittelabhängig ist, wurde zur Sicherung der Struktur ein NMR-Festkörper-Spektrum aufgenommen. Dieses bestätigte zweifelsfrei, daß in festem Zustand allein die Oxim-Form vorliegt.

In Übereinstimmung mit den Angaben von Schneider *et al.* ließ sich aus **3**·HCl beim Alkalisieren keine Oximbase **3** erhalten, sondern nur ein nicht kristallisierendes Öl. Wir konnten jedoch dünnschichtchromatographisch nachweisen, daß dieses in der Hauptsache aus **1** bestand, was auch durch Extraktion bestätigt wurde, die reines **1** lieferte.

Dies erklärt sich zwanglos aus der Zersetzungsreaktion von **3**·HCl zu Hydroxylamin und der Iminiumverbindung **4**·Cl, wobei aus letzterer beim Alkalisieren zunächst die Pseudobase und durch anschließende Cyclisierung das Oxazolidin **1** entsteht.

Im Hinblick auf eine allgemeine Bedeutung der Reaktion wurde **1** nunmehr mit *O*-substituierten Hydroxylamin-Derivaten umgesetzt. In jedem Fall gelang es, die Hydrochloride von **11**–**15** als analysenreine Produkte zu erhalten. Ihre NMR-spektroskopische Untersuchung in DMSO ließ bei **13**·HCl–**15**·HCl nur die Oximether-Spezies erkennen, während bei **11**·HCl zu etwa 15% und bei **12**·HCl noch deutlich sichtbar eine zusätzliche Substanz in der Lösung vorlag, die in beiden Fällen die gleichen Signale zeigte. Tatsächlich waren diese eindeutig der Iminium-Verbindung **4**·Cl zuzuordnen, so daß hier bereits schon in DMSO eine Art *retro*-Reaktion in Dihydroisochinolinium-Verbindung und *O*-



Schema 2

Alkylhydroxylamin anzunehmen war. Allerdings konnten die *O*-substituierten Hydroxylaminether – wohl der Labilität wegen – nicht nachgewiesen werden.

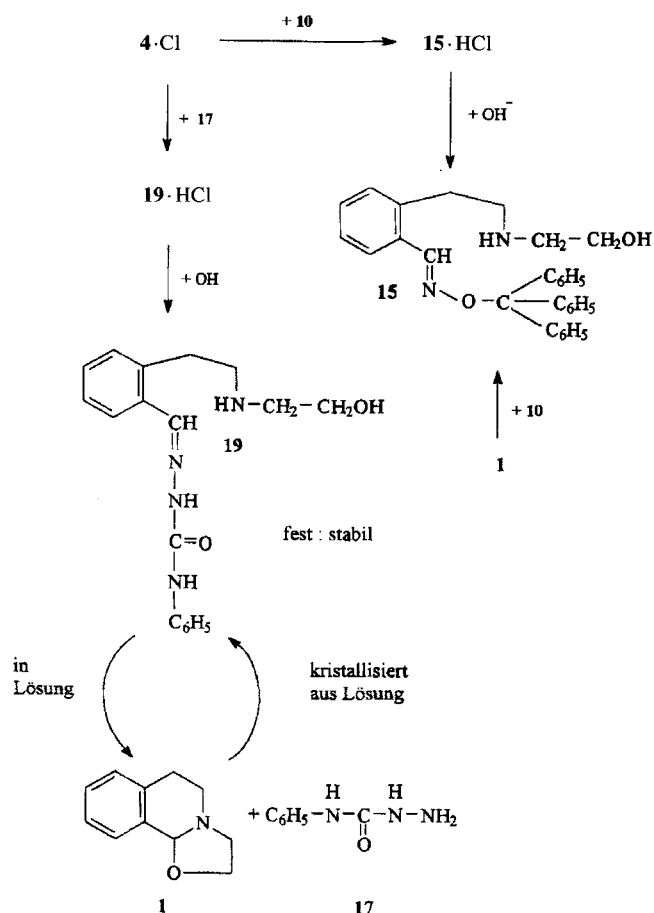
Erwartungsgemäß gelang es nicht, aus den Hydrochloriden von **11**–**14** die Basen zu isolieren, vielmehr entstand beim Alkalisieren wiederum nur **1**. Überraschenderweise war aber die Gewinnung von **15** möglich, wobei das ¹H-NMR-Spektrum den Erhalt der Oximetherstruktur bewies. Ein durch Cyclisierung entstehendes *O*-substituiertes *N*-Hydroxyaminal-Derivat konnte auch in Lösung und zeitabhängigen Spektren innerhalb der Meßgenauigkeit der Methode nicht festgestellt werden.

Gleichermaßen waren mit den Semicarbazid-Salzen **16**·HCl und **17**·HCl die entsprechenden ringoffenen Semicarbazone als Hydrochloride von **18** und **19** zugänglich. In DMSO-Lösung zeigten die ¹H-NMR-Spektren ganz überwiegend die Semicarbazone, wobei **18**·HCl zu etwa 15% und **19**·HCl noch gut sichtbar **4**·Cl aufwies. Im ¹³C-NMR-Spektrum von **19**·HCl in DMSO können neben dem Semicarbazonhydrochlorid beide Zerfallsprodukte, nämlich **4**·Cl und das stabile 4-Phenylsemicarbazid, eindeutig identifiziert werden. Beim Versuch aus den Hydrochloriden die Basen freizusetzen, entstand aus **18**·HCl nur wiederum **1**, während von **19**·HCl aus basischer Lösung eine Substanz extrahiert und isoliert wurde, die nach der Elementaranalyse zu urteilen, die Base **19** darstellen konnte, jedoch dünnschichtchromatographisch nur Flecke von **1** und **17** ergab. Den endgültigen Beweis für die Struktur **19** der kristallinen Form lieferte ein ¹³C-NMR-Festkörper-Spektrum. ¹H-NMR-Lösungsspektren ließen in Abhän-

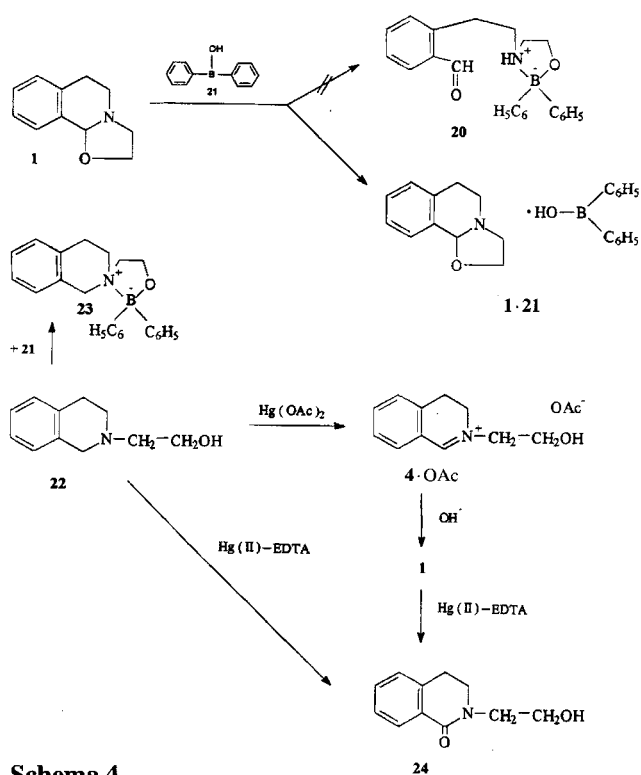
gigkeit von der Zeit deutliche Unterschiede erkennen. In DMSO-Lösung zeigt das unmittelbar aufgenommene Spektrum die fast reine Substanz, die unter fortschreitender Spaltung nach einem Tag noch ca. 20% **19** und 80% an äquimolaren Mengen von **1** und **17** aufweist. Mit einer konzentrierten Lösung in DMSO gelingt es, innerhalb von 30 Minuten ein ^{13}C -NMR-Spektrum mit einem Reinheitsgrad von ca. 90% **19** aufzunehmen.

Dagegen erweist sich eine chloroformische Lösung von **19** als labiler. Dies ist für den Mechanismus der Zersetzung von entscheidender Bedeutung, denn hier läßt sich – im Gegensatz zur Verwendung von hygroskopischem DMSO als Solvens – eine Reaktionsbeteiligung von Wasser und damit eine einfache Hydrolyse der Aldimin-Funktion ausschließen. Bei sofortiger Messung nach Herstellung einer CDCl_3 -Lösung registriert man ein Dreikomponentengemisch, bestehend aus etwa 65% Semicarbazon **19** und jeweils 35% an Oxazolidin **1** und Phenylsemicarbazid **17**, während nach 24 Stunden nur noch die Spaltprodukte **1** und **17** vorliegen.

Als Reaktionsmechanismus muß deshalb ein intramolekularer nucleophiler Angriff der freien sekundä-



Schema 3



Schema 4

ren Aminogruppe in **19** an der Aldimingruppe unter Aminalbildung analog **2** angenommen werden, wobei sich dann ein nucleophiler Austausch durch intramolekularen Angriff der Hydroxyethylgruppe zum Oxazolidin **1** unter Abspaltung von Phenylsemicarbazid **17** anschließt. Offensichtlich verläuft diese letzte Teilreaktion so rasch, daß in den zeitabhängigen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren innerhalb der Meßgenauigkeit der Methode kein der Verbindung **2** entsprechendes, *N*-substituiertes Semicarbazid nachzuweisen ist.

Diese Befunde legen nahe, daß der Reaktionsablauf von **1** mit den Salzen der Hydroxylamin- und Semicarbazid-Derivate primär durch *N,O*-Acetal-Spaltung in der Bildung einer Iminiumverbindung besteht, welche nachfolgend von den freien "Carbonylreagentien" nucleophil angegriffen und in einer Aminalspaltung zu den Aldimin-Aminsalzen umgesetzt wird.

Das kann indirekt bestätigt werden, denn aus 4-Cl wird mit *O*-Tritylhydroxylamin **10** ebenfalls 15-HCl erhalten. Da auch das Oxazolidin **1** – nach den UV-spektroskopischen Befunden – in Wasser und Alkoholen partiell in die Dihydroisochinolin-Form übergeht, sollte auch die direkte Darstellung der stabilen Base **15** aus **10** und **1** in alkoholischer Lösung möglich sein. Tatsächlich läßt sich dies erreichen.

Erstaunlicherweise kristallisierte auch beim Einengen einer äquimolaren ethanolischen Lösung von **17** und **1** die schwerlösliche, relativ instabile Base **19** aus.

Es erhob sich die Frage, ob eine Ringöffnung des Carbinolaminethers **1** auch dadurch erzwungen werden kann, daß eine Komplexierung der entstehenden Hydroxyethylamin-Struktur vorgenommen wird. Durch die Verminderung der Nucleophilie des Stickstoffs und die Blockierung der Hydroxyfunktion durch Esterbildung mit Diphenylborinsäure **21** wäre dann ein Benzaldehyd-Derivat **20** zu erwarten. Dies ist aber nicht realisierbar. Bei Umsetzung von **1** mit **21** entsteht weder **20** noch das Salz der ringgeöffneten Iminiumverbindung, sondern ein 1:1 Addukt zwischen Diphenylborinsäure **21** und dem Oxazolidin **1**, das aufgrund des NMR-Spektrums eine Molekülverbindung darstellen dürfte, was durch den Vergleich mit dem realen „Diphenylborin-Chelat“ **23** belegt wird.

Der Aminoalkohol **22** war bereits mit Hg(II)-acetat in verdünnter Essigsäure zur Iminiumverbindung **4** · OAc oxidiert und hieraus nach dem Alkalisieren **1** gewonnen worden [7]. Da aber Hydroxyethyl-Funktionen als Nachbargruppen fungieren können [8], sollte mit Hg(II)-EDTA ohne Säurezusatz ein 4-Elektronenentzug möglich sein. Tatsächlich resultiert aus dieser Reaktion das Lactam **24** in guter Ausbeute. Daß **1** hierbei als Zwischenprodukt auftreten dürfte, wird durch die Dehydrierung von **1** mit Hg(II)-EDTA zum Isochinolon-Derivat **26** bestätigt.

Aus **1** sind mit Grignard-Reagenzien 1-Alkyl-2-hydroxyethyl-tetrahydroisochinoline [5] zugänglich; von der Methylverbindung **25** wird durch Hg(II)-EDTA-De-

hydrierung die Iminiumverbindung **26** generiert und durch anschließende Alkalisierung das Oxazolidin **27** erhalten. Nach erneuter Grignardierung kann hieraus das 2-Hydroxyethyl-1,1-dimethylisochinolin **28** gewonnen werden. Damit ist grundsätzlich ein günstiger Weg zur Darstellung von 1,1-disubstituierten 2-Hydroxyalkyltetrahydro-isochinolininen aufgezeigt.

Den Herren Drs. H. Förster und S. Steuernagel, Bruker Analytische Messtechnik GmbH, danken wir für die Anfertigung der NMR-Festkörper-Spektren, Herrn Dr. P. Schmitt, Bayer AG, für die Messung der Korrelations-NMR-Spektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

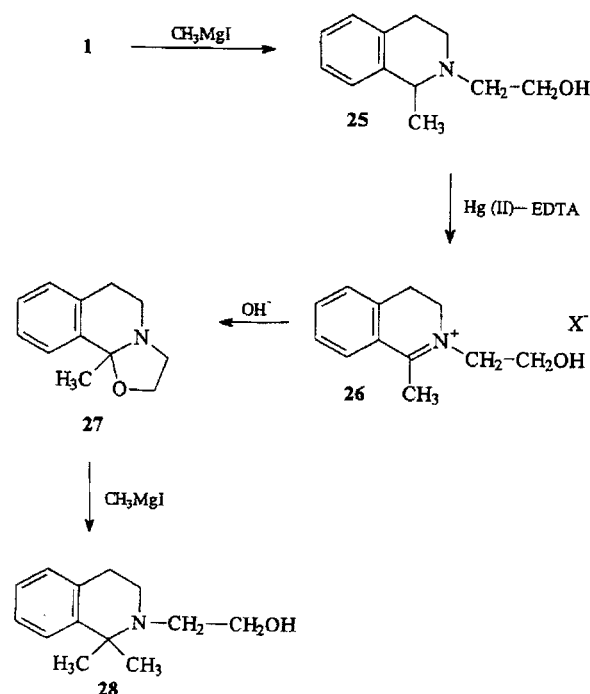
Schmelzpunkte: Apparat nach Tottoli (unkorr.). UV-Spektren: Perkin-Elmer Lambda 2. IR-Spektren: Perkin-Elmer FT-IR Typ 1600. Massenspektren: Finnigan 3500. ¹H- und ¹³C-NMR-Lösungs-Spektren: Bruker AC 200F, δ (ppm) bezogen auf TMS als int. Standard. ¹³C-CP/MAS-NMR-Festkörper-Spektren; Bruker DSX 300, Rotationsgeschwindigkeit 4 kHz; chemische Verschiebung auf die Glycin-Carbonylbande = 176,03 ppm kalibriert. DC: DC-Alufolie Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0,2 mm (Merck); Fließmittel: I (Salze): CHCl₃/EtOH/konz. NH₃-Lösung 90+10+1; II (Basen): CHCl₃/EtOH 9+1; Detektion: Dragendorffs Reagenz, Iodkammer. Alle beschriebenen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen.

2,3,5,6-Tetrahydro-10bH-oxazolo[2,3-a]isochinolin (**1**)

Darstellung nach [6] aus 3,4-Dihydroisochinolin über 2-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydroisochinolinium-bromid und nachfolgende Alkalisierung. Weiße Kristalle aus Cyclohexan vom *F.* 50 °C (Lit. [6] 50 °C). Ausb. 61%. – MS (30 °C): *m/z* (%) 176 (M+1, 19), 175 (M⁺, 100), 145 (19), 130 (8), 117 (21), 115 (12), 91 (13), 77 (9), 56 (17). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,33–7,16 (m, 4H, arom.), 5,07 (s, 1H, 10b-H), Methylene-protonen: 3,83–3,59 (m, 2H), 3,37–3,08 (m, 2H), 2,98–2,56 (m, 4H). – ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 134,91/132,31 (2s, C-6a/C-10a), 128,78/127,91/127,85/125,81 (4d, C-7 bis C-10), 89,63 (d, C-10b), 61,34 (t, C-2), 54,08/44,71 (2t, C-3/C-5), 29,08 (t, C-6). – ¹³C-CP/MAS-NMR (75,5 MHz): δ 135,4/132,8 (C-6a/C-10a), 128,5/126,7 (C-7 bis C-10), 90,4 (C-10b), 59,7 (C-2), 53,6/44,4 (C-3/C-5), 30,7 (C-6). – C₁₁H₁₃NO (175,2).

2-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydro-isochinolinium-chlorid (**4** · Cl)

Darstellung durch Einleiten von HCl in eine etherische Lösung von **1**. Weiße Kristalle aus EtOH vom *F.* 173–175 °C (Lit. [6] 173–175 °C). Ausb. 96%. – UV(MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 286 nm (3,85). – IR (KBr): 3243 cm⁻¹, 3152 (OH), 1659 (C=N⁺), 1603, 1574 (C=C arom.). – MS (210 °C): *m/z* (%) 174 (100), 145 (19), 130 (14), 117 (33), 103 (11), 77 (17), 65 (10), 56 (25). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,40 (s, 1H, 1-H), 7,93 (d, 1H, 8-H, *J* = 7,4 Hz), 7,83 (t, 1H, 6-H, *J* = 7,5 Hz), 7,58–7,48 (m, 2H, 7-H + 5-H), 5,75 (s br., 1H, OH aust.),



Scheme 5

4,14 (t, 2H, 3-H 2, $J = 8$ Hz), 4,08 (t, 2H, 1'-H 2, $J = 5,1$ Hz), 3,83 (m, 2H, 2'-H 2; nach D₂O-Aust. t), 3,28 (t, 2H, 4-H 2, $J = 8$ Hz). – ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 166,47 (s, C-1), 137,31 (d, C-6), 136,54 (s, C-4a), 133,21 (d, C-8), 128,13 (d, C-7), 127,97 (d, C-5), 124,58 (s, C-8a), 62,45 (t, C-1'), 56,69 (t, C-2'), 47,83 (t, C-3), 24,34 (t, C-4). – C₁₁H₁₄NO]⁺ Cl⁻ (211,7).

(E) 2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehydoxim-hydrochlorid (**3** · HCl)

Darstellung aus **1** mit Hydroxylamin-hydrochlorid nach [2]. Weiße Kristalle aus EtOH vom *F.* 116–117 °C (Lit. [2] 116–117 °C). Ausb. 68%. – IR (KBr): 3266 br. cm⁻¹, 2950, 2840, 2785, 2704, 2496, 2438, 1618, 1599. – MS (180 °C): *m/z* (%) 174 (100), 145 (17), 130 (12), 117 (31), 103 (10), 91 (19), 77 (16), 65 (10), 56 (23), 51 (14). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11,42 (s, 1H, NOH aust.), 8,98 (s, br., 2H, +NH₂ aust.), 8,45 (s, 1H, CH=N), 7,71 (d, 1H, 6-H), 7,40–7,25 (m, 3H, arom.), 5,31 (t, 1H, OH aust., $J = 5$ Hz), 3,69 (q, 2H, CH₂O, nach Aust. t), 3,16–3,00 (m, 6H, Ar-CH₂-CH₂-⁺N-CH₂). – ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 146,17 (d, C=N), 135,36 (s, C-2'), 131,11 (s, C-1'), 130,41/129,29/127,11/126,45 (4d, C-3' bis C-6'), 56,34 (t, CH₂O), 48,86/47,56 (2t, H₂C-⁺N-CH₂), 28,77 (Ar-CH₂). – ¹³C-CP/MAS-NMR (75,5 MHz): δ 147,0 (C=N), 135,6 (C-2'), 130,3/128,7/125,2 (C-1', C-3' bis C-6'), 60,0 (CH₂O), 49,8 (H₂C-⁺N-CH₂), 28,4 (Ar-CH₂). – C₁₁H₁₆N₂O₂ · HCl (244,7)

4-Methyl-2,3,5,6-tetrahydro-10bH-oxazolo[2,3-a]isochinolinium-iodid (**5** · I)

Darstellung analog [2] in Toluol. Weiße Kristalle aus EtOH/Ether vom *F.* 148–150 °C (Lit. [6] 183 °C). Ausb. 70%. – UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 270,3 nm (2,56), 263,7 (2,60). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,56–7,35 (m, 4H, arom.), 5,78 (s, 1H, 10b-H), 4,37–4,27 (t, 2H, CH₂O), 4,02–3,93 (t, 2H, CH₂-N⁺), 3,80–3,60 (m, 2H, N⁺-CH₂), 3,30–3,10 (m, 2H, Ar-CH₂), 3,20 (s, 3H, CH₃). – C₁₂H₁₆NO]⁺ I⁻ (317,2).

Benzaldimin-Derivate (11 · HCl – 15 · HCl, 18 · HCl, 19 · HCl)
(Allgemeine Arbeitsvorschrift)

Äquimolare Mengen **1** und *O*-substituiertes Hydroxylamin-hydrochlorid **6** · HCl – **10** · HCl bzw. Semicarbazid-Hydrochlorid **16** · HCl – **17** · HCl werden in EtOH 1 Stunde unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das EtOH abgezogen und das verbleibende Öl in EtOH/Ether aufgenommen, wobei ein weißes Pulver auskristallisiert. Dieses wird aus EtOH/Ether ohne Erwärmen umkristallisiert.

2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehydoxim-*O*-methyl-ether-hydrochlorid (**11** · HCl)

1 g (5,71 mmol) **1**; 0,48 g (5,71 mmol) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid (**6** · HCl); 15 ml EtOH. *F.* 84–85 °C. Ausb. 1,02 g (69%). – C₁₂H₁₈N₂O₂ · HCl (258,7).

2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehydoxim-*O*-allyl-ether-hydrochlorid (**12** · HCl)

1,8 g (10 mmol) **1**; 1,1 g (10 mmol) *O*-Allylhydroxylaminhydrochlorid (**7** · HCl); 20 ml EtOH. *F.* 57–58 °C. Ausb. 2,3 g

(79%). – C₁₄H₂₀N₂O₂ · HCl (248,8).

2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehydoxim-*O*-tert-butylether-hydrochlorid (**13** · HCl)

1,8 g (10 mmol) **1**; 1,26 g (10 mmol) *O*-tert-Butylhydroxylamin-hydrochlorid (**8** · HCl); 20 ml EtOH. *F.* 118–119 °C. Ausb. 2,5 g (83%). – C₁₅H₂₄N₂O₂ · HCl (300,8).

2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehydoxim-*O*-benzylether-hydrochlorid (**14** · HCl)

1,8 g (10 mmol) **1**; 1,6 g (10 mmol) *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid (**9** · HCl); 20 ml EtOH. *F.* 133–135 °C. Ausb. 2,4 g (71%). – C₁₈H₂₂N₂O₂ · HCl (334,8).

2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehydoxim-*O*-trityl-ether-hydrochlorid (**15** · HCl)

a) Darstellung nach AAV: 0,9 g (5 mmol) **1**; 1,38 g (5 mmol) *O*-Tritylhydroxylamin (**10**) 2N HCl bis pH 1–2; 15 ml EtOH. *F.* 132–133 °C. Ausb. 1,3 g (52%). **b**) Aus 0,5 g (2,4 mmol) **4** · Cl und 0,65 g (2,4 mmol) **10**; werden in 5 ml EtOH 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Entsprechende Aufarbeitung nach AAV. *F.* 132–133 °C. Ausb. 0,8 g (69%). – C₃₀H₃₀N₂O₂ · HCl · H₂O (505,1).

2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehydsemicarbazon-hydrochlorid (**18** · HCl)

1 g (5,71 mmol) **1**; 0,64 g (5,71 mmol) Semicarbazidhydrochlorid (**16** · HCl); 15 ml EtOH. *F.* 129–131 °C. Ausb. 81%. – C₁₂H₁₈N₄O₂ · HCl (286,8).

2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehyd-4-phenylsemicarbazon-hydrochlorid (**19** · HCl)

0,5 g (2,85 mmol) **1**; 0,54 g (2,85 mmol) 4-Phenylsemicarbazidhydrochlorid (**17** · HCl); 8 ml EtOH. *F.* 194–195 °C. Ausb. 0,65 g (63%). – IR (KBr): 3448 cm⁻¹, 3225, 2957, 2789, 2482, 1667, 1599, 1558, 1501, 1446. – MS (180 °C): *m/z* (%) 174 (100), 151 (42), 145 (26), 130 (20), 117 (29), 103 (11), 91 (32), 77 (68), 65 (33), 56 (22), 36 (71). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10,76 (s, 1H, NH aust.), 9,11 (s, 1H, Ph-NH aust.), 9,06 (s br., 2H, +NH₂ aust.), 8,39 (s, 1H, CH=N), 8,06–8,01 (m, 1H, 6-H), 7,61 (d, 2H, *o*-Anilin), 7,39–7,26 (m, 5H, 3-H bis 5-H, + *m*-Anilin), 7,01 (t, 1H, *p*-Anilin), 5,30 (t, 1H, OH aust., $J = 5$ Hz), 3,71 (q, 2H, CH₂O n. Aust. t), 3,20–3,03 (m, 6H, Ar-CH₂-CH₂-⁺N-CH₂). Wenig intensive Signale von **4** · Cl und 4-Phenylsemicarbazid. – ¹³C-NMR (DMSO-d₆, DEPT): δ 153,02 (s, C=O), 140,14 (d, HC=N), 138,94 (s, C-1', Ph), 135,81/132,12 (2s, C-1/C-2), 130,34/129,32/127,66/127,12 (4d, C-3 bis C-6), 128,46 (d, C-3'/C-5'), 122,37 (d, C-4'), 119,40 (d, C-2'/C-6'), 56,33 (t, CH₂O), 48,81/47,39 (2t, CH₂-⁺N-CH₂), 29,21 (t, Ar-CH₂). Daneben sind Signale geringerer Intensität von **4** · Cl und 4-Phenylsemicarbazid [157,34 (s, C=O); 139,82 (s, C-1, Ph), 128,47 (d, C-3/C-5), 121,31 (d, C-4), 118,07 (d, C-2/C-6)] sichtbar. – C₁₈H₂₂N₄O₂ · HCl (362,9).

2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehydoxim-*O*-trityl-ether (**15**)

a) Aus **15** · HCl durch Alkalisieren mit verd. NaOH und Etherextraktion. Umkristallisation aus Ether/Pentan. *F.* 120–122 °C. Ausb. 86%.

b) Aus 1,8 g (10 mmol) **1** und 2,76 g (10 mmol) **10**; in 20 ml

EtOH bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 Stunden fällt ein weißes Pulver aus, das aus Ether/Pentan umkristallisiert wird. *F.* 120–122 °C. Ausb. 3,5 g (76%). – IR (KBr): 3447 br. cm^{-1} , 3284, 3183 br., 3058, 2922, 2852, 1596, 1558, 1490. – MS (250 °C): *m/z* (%) 244 (19), 243 (85), 228 (5), 191 (5), 177 (12), 174 (59), 166 (15), 165 (80), 145 (15), 132 (12), 130 (27), 117 (23), 115 (20), 105 (22) 90 (38), 77 (57), 74 (100), 56 (49). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,47 (s, 1H, HC=N), 7,45–7,10 (m, 19H, arom.), 3,50 (t, 2H, CH_2O , $J = 5$ Hz), 2,76 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$, $J = 6,9$ Hz), 2,60–2,53 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} + \text{Ar-CH}_2$), ca. 3-0,5 (br., NH + OH). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8,67 (s, 1H, HC=N), 7,42–7,10 (m, 19H, arom.) 4,26 (t, 1H, OH, aust., $J = 5$ Hz), 3,39 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$ überl. von HOD, $J = 5,3$ Hz, n. Aust. t), 2,76 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$, $J = 6,9$ Hz), 2,59–2,44 (m, 4H ?, überl. von DMSO, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} + \text{Ar-CH}_2$), 1,48 (s br., 1H, NH aust.). – $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (450,6).

2-[2-(2-Hydroxyethylamino)ethyl]-benzaldehyd-4-phenylse-micarbazol (19)

a) Aus **19** · HCl durch Alkalisieren mit verd. NaOH und Extraktion mit CH_2Cl_2 . Umkristallisation aus Methanol. *F.* 116–117 °C. Ausb. 79% **19**. b) Aus 1,8 g (10 mmol) **1** und 1,51 g (10 mmol) **17**; 10 ml EtOH; bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. *F.* 115–117 °C. Ausb. 2,75 g (82%) **19**. – IR (KBr): 3373 cm^{-1} , 3310, 3237, 1682, 1600, 1592, 1537. – MS (120 °C): *m/z* (%) 175 (17), 174 (100), 146 (12), 145 (30), 131 (12), 130 (21), 117 (63), 115 (34), 103 (20), 91 (46), 89 (21), 77 (50), 65 (32), 56 (56), 51 (43). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 10,68 (s, 1H, NH aust.), 8,95 (s, 1H, Ph-NH aust.), 8,28 (s, 1H, CH=N), 8,06–8,01 (m, 1H, 6-H), 7,65 (d, 2H, *o*-Anilin), 7,4–7,2 (m, 5H, 3-H bis 5-H, + *m*-Anilin), 7,01 (t, 1H, *p*-Anilin), 4,47 (t, 1H, OH aust., $J = 5,1$ Hz), 3,42 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$ n. Aust. t), 2,91 (t, 2H, Ar- CH_2), 2,70 (t, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2,60 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 1,75 (s br., 1H, NH aust.). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 152,96 (C=O), 139,53 (HC=N*), 139,00 (C-1*), 138,90 (C-2*), 131,90 (C-1), 130,44/129,06/126,90/126,23 (C-3 bis C-6), 128,34 (C-3'/C-5'), 122,39 (C-4'), 119,84 (C-2'/C-6'), 60,14 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 51,49/51,05 ($\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 33,39 (Ar- CH_2). – $^{13}\text{C-CP/MAS-NMR}$ (75,5 MHz): δ 151,3 (C=O), 138,3/136,2 (HC=N, C-1', C-2, C-1), 131,1/129,5/127,1/124,8/123,8/121,0/117,6 (C-3 bis C-6 und C-2' bis C-5'), 57,4 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 50,8 ($\text{H}_2\text{C-N-CH}_2$), 34,0 (Ar- CH_2). – $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (326,4).

2,3,5,6-Tetrahydro-10bH-oxazolo[2,3-a]isochinolin · Diphenylborinsäure (1 · 21)

Zu einer etherischen Lösung von 1 g (5,71 mmol) **1** wird die aus 1,4 g (6,22 mmol) Diphenylborinsäure-(2-aminoethyl-ester) nach [10] gewonnene etherische Lösung von Diphenylborinsäure gegeben und der Niederschlag über Nacht gerührt. Nach Filtration wird aus CH_2Cl_2 /Ether umkristallisiert. *F.* 119–120 °C. Ausb. 1,51 g (74%). – IR (KBr): 3064 cm^{-1} , 2996, 2860, 2456, 1492, 1458, 1427. – MS (150 °C): *m/z* (%) 182 (13), 174 (32), 145 (9), 130 (6), 117 (18), 115 (10), 105 (49), 104 (16), 103 (13), 91 (12), 79 (13), 78 (100), 77 (28), 51 (13). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 9,93 (s br., 1H, +NH aust.), 7,70 (dd, 4H, *o*-Ph-B), 7,58–7,36 (m, 6H, *m*-, *p*-Ph-B), 7,37–

7,12 (m, 4H, arom.), 5,07 (s, 1H, O-CH-N⁺); Methylenprotonen: 3,86–3,57 (m, 2H), 3,39–3,05 (m, 2H), 2,99–2,55 (m, 4H). – $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO} \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BO}$ (357,3).

2-(2-Hydroxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (22)

2,56 g (10 mmol) 2-(2-Hydroxyethyl)-3,4-dihydroisochinoliniumbromid (**4 · Br**) [6] werden in 20 ml MeOH gelöst, portionsweise mit 1,9 g (26,4 mmol) NaBH_4 versetzt und 1 Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung resultiert ein farbloses Öl. Hydrochlorid: Aus etherischer Lösung mit HCl-Gas. Kristalle aus EtOH/Ether. *F.* 137–139 °C (Lit. [11] 138 °C). Ausb. 1,86 g (87%). – $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (213,7).

[2-(3,4-Dihydro-2(1H)-isochinolinyl)ethanolato-N,O]diphenylbor (23)

Darstellung aus **22** entspr. **1 · 21**. *F.* 205–207 °C (CH_2Cl_2 /Ether). Ausb. 82%. – IR (KBr): 3069 cm^{-1} , 3033, 2952, 2921, 2890, 1485, 1456, 1430. – MS (150 °C): *m/z* (%) 312 (1), 182 (4), 164 (5), 145 (100), 132 (22), 117 (13), 104 (27), 91 (28), 78 (15), 51 (9). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,83 (dd, 4H, *o*-Ph-B), 7,40–7,09 (m, 9H, *m*-, *p*-Ph-B + 5-H bis 7-H), 6,99 (dd, 1H, 6-H), 4,28 (t, 2H, O- CH_2), 4,04 (s, 2H, 1- H_2), 3,31 (t, 2H, +N- CH_2), 3,03–2,88 (m, 4H, +N- CH_2 + 4- H_2). – $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BNO}$ (341,3).

3,4-Dihydro-2-(2-hydroxyethyl)-1(2H)-isochinolinon (24)

1) 1,2 g (5,5 mmol) gelbes HgO und 2,1 g (5,5 mmol) Dinatriummethyldiamin-tetraacetat-Dihydrat werden in 20 ml 50proz. EtOH bis zur Lösung gerührt und dann im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Zusatz von 1 g **1** in ca. 2 ml EtOH wird 1 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt. Man kühlt auf Raumtemperatur und filtriert das ausgeschiedene Hg (87% bez. auf 2 Oxid-Äquiv.) ab. Nach Entfernung des EtOH i. Vak. wird die Wasserphase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird aus CH_2Cl_2 /Ether wiederholt kristallisiert. *F.* 44–45 °C (Lit. [11] 44,5–45 °C). Ausb. 0,8 g (75%). – MS (100 °C): *m/z* (%) 191 (M⁺, 10), 161 (19), 160 (100), 145 (14), 130 (26), 118 (24), 91 (19), 90 (29), 77 (27), 51 (17). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 8,06 (dd, 1H, 8-H, $J_1 = 7,4$, $J_2 = 1,5$ Hz), 7,50–7,17 (m, 3H, 3-H bis 5-H), 3,90 (q, 2H, $\text{H}_2\text{C-O}$, n. Aust. t), 3,80–3,60 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3,10 (t, 1H, OH, aust.), 3,03 (t, 2H, 4- H_2 , $J = 6,6$). – $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191,2). **2**) Aus **22** mit 8 Oxid-Äquiv. Hg(II)-EDTA entspr. oben dehydriert. Hg-Abscheidung: 79% (bez. auf 4 Oxid-Äquiv.). Ausb. 74% **24**.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-(2-hydroxyethyl)-1,1-dimethylisochinolinium-perchlorat (28 · HClO₄)

Aus 1,2,3,4-Tetrahydro-2-(2-hydroxyethyl)-1-methylisochinolin (**25**) [2] wird durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung die Iminiumverbindung **26** generiert, die nach dem Alkalisieren und Extraktion mit CH_2Cl_2 in 40proz. Ausbeute das 2,3,5,6-Tetrahydro-10b-methyl-10bH-oxazolo[2,3-a]isochinolin **27** als leicht zersetzliches Öl vom *Kp.* 180 °C/0,1 mbar liefert. Dieses wird sofort einer weiteren Grignardierung unterworfen und ergibt in 89proz. Ausbeute das geminale Dimethylprodukt **28** als Öl, das als Perchlorat kristallisiert wird. *F.* 180–182 °C. –

IR (KBr): 3333 cm^{-1} , 2945, 2730, 2566, 1558, 1149, 1092.
– MS (220 °C): m/z (%) 205 (M^+ , 0,5), 190 (100), 174 (45), 160 (6), 146 (21), 131 (15), 130 (14), 115 (24), 105 (11), 91 (26), 79 (25), 77 (14), 67 (9), 51 (10). – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,32 (s br., 1H, +NH aust.), 7,50–7,40 (m, 1H, 8-H), 7,34–7,18 (m, 3H, 5-H bis 7-H), 3,95–2,87 (m, 9H, 4 · CH_2 + OH aust.), 1,75/1,63 (2s, je 3H, 2 · CH_3). – $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO} \cdot \text{HClO}_4$ (305,8).

Literatur

- [1] W. Schneider, B. Müller, Liebigs Ann. Chem. **615** (1958) 34 und folg. Mitt.
- [2] W. Schneider, B. Müller, Arch. Pharm.(Weinheim) **295** (1962) 571
- [3] H. Möhrle, B. Grimm, Arch. Pharm.(Weinheim) **319** (1986) 835
- [4] H. Möhrle, M. Biegholdt, Arch. Pharm.(Weinheim) **322** (1989) 383
- [5] J. Schnekenburger, Fresenius' Z. Anal. Chem. **263**

(1973) 23

- [6] W. Schneider, B. Müller, Arch. Pharm.(Weinheim) **294** (1961) 360
- [7] W. Schneider, B. Müller, Arch. Pharm.(Weinheim) **294** (1961) 645
- [8] H. Möhrle, Arch. Pharm.(Weinheim) **297** (1964) 474
- [9] H. Möhrle, P. Gundlach, Arch. Pharm.(Weinheim) **302** (1969) 291
- [10] G. N. Chremos, H. Weidmann, H. K. Zimmerman, J. Org. Chem. **26** (1961) 1683
- [11] W. Schneider, B. Müller, Chem. Ber. **93** (1960) 1579

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. H. Möhrle
Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße
D-40225 Düsseldorf