

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

Reaktionen von N-quartären 1-Phenyl-3,4-dihydroisochinolinium-Verbindungen mit Nucleophilen – Produkte und ihre Isomerie – 2. Mitt.

H. MÖHRLE, H. BREVES

Herrn Professor Dr. G. Willuhn zum 70. Geburtstag gewidmet

Eingegangen am 8. Dezember 2003, angenommen am 22. März 2004

*Prof. Dr. H. Möhrle, Institut für Pharmazeutische Chemie, Universitätsstraße 1, D-40225 Düsseldorf
h.moehrle@uni-duesseldorf.de*

Pharmazie 60: 23–35 (2005)

Substituierte 1-Phenyl-3,4-dihydroisochinolinium-Verbindungen wurden mit *O*-, *C*- und *N*-Nucleophilen im Hinblick auf eine mögliche Ring-Ketten-Isomerie der Produkte untersucht. Aus Iminiumsalzen resultierten mit Methanolat Carbinolaminether und mit Cyanid Pseudocyanide als cyclische Species. Mit Hydroxylamin entstanden aus elektronisch und sterisch unterschiedlich substituierten Dihydroisochinolin-Verbindungen generell unter Ringöffnung die Amin-Oxime, die überwiegend in der *Z*-Konfiguration vorlagen. Eine cyclische Form mit Hydroxylamin-Substitution konnte – auch im Gleichgewicht in Lösung – ausgeschlossen werden. Ebenso erfolgte mit *O*-Methylhydroxylamin eine gleichartige Reaktion ausschließlich zu Amin-Oximethern. Mit 4-Phenylsemicarbazid und 4-Nitrophenylhydrazin gelang in Pyridin eine Umsetzung zu den ringoffenen Hydrazon-Derivaten.

Reactions of N-quaternary 1-phenyl-3,4-dihydroisoquinolinium compounds with nucleophiles – products and their isomerism – part 2

A series of substituted 1-phenyl-3,4-dihydroisoquinolinium compounds was treated with *O*-, *C*- and *N*-nucleophilic agents in order to study ring-chain isomerism of the products. With methanolate carbinolamine ethers and with cyanide pseudocyanides as cyclic species resulted from these iminium salts. Electronic and steric differently substituted dihydroisoquinoline compounds reacted with hydroxylamine under ring opening generally to amine oximes predominantly in their *Z*-configuration. A cyclic isomer substituted with a hydroxylamine group – also in equilibrium in solution – could be excluded. With *O*-methylhydroxylamine a similar reaction gave rise to amine oxime methyl ethers only. 4-Phenylsemicarbazide and 4-nitrophenylhydrazine in pyridine produced the ring opened hydrazone derivatives.

1. Einleitung

Im Gegensatz zu quartären Ammoniumverbindungen, die permanent dissoziiert vorliegen, können quartäre Iminiumsalze unter schonenden Bedingungen mit Nucleophilen reagieren und dabei in ungeladene Derivate übergehen. Für diese Produkte stellen im Falle pharmakologischer Wirksamkeit die Edukte grundsätzlich "Prodrugs" dar. In Untersuchungen mit 1-phenylsubstituierten 3,4-Dihydroisochinolinium-Salzen als Substrat und dem Hydroxid-Ion als Nucleophil (Möhrle und Breves 2003) konnten wir als Produkte in Festform jeweils nur eine einheitliche Spezies erhalten, während in Lösung teilweise Ring-Ketten-Isomere im Gleichgewicht vorlagen. Deshalb interessierten in diesem Zusammenhang Befunde von Gardent (1957), der durch Reaktion des quartären *N*-Ethyl-Salzes **1** mit Hydroxylamin in wässrig-ammoniakalischer Lösung ein Produkt ohne definierte Struktur beschrieb. Lediglich aufgrund von Folgereaktionen, stellte er die alternativen Strukturen des *N*-(1-Tetrahydroisochinolinyl)-hydroxylamins **2a** und des ringoffenen Benzophenon-

oxims **2b** zur Diskussion und nahm in Lösung ein Gleichgewicht dieser isomeren Formen an. Dagegen sollte es bei dem analogen *N*-Methyl-Salz **3** unter gleichen Bedingungen mit Hydroxylamin (Gardent 1960) zu keiner Ringöffnung kommen und allein das Produkt **4a** entstehen (Schema 1).

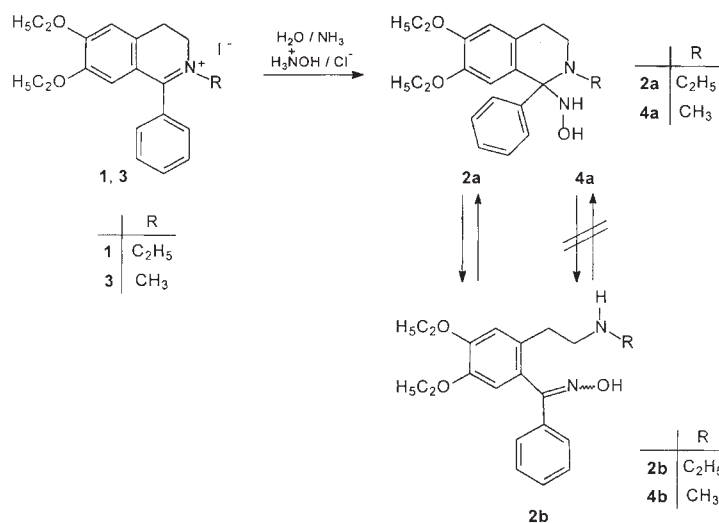
Es schien deshalb notwendig, hier eine Klärung herbeizuführen und die Untersuchung der Reaktivität von Iminium-Salzen auf verschiedenartige, insbesondere *N*-Nucleophile auszudehnen.

2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

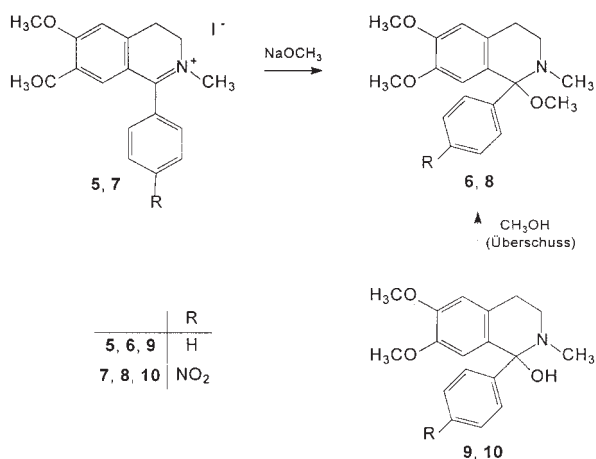
2.1. *O*-Nucleophile

Im Unterschied zu quartären Iminiumverbindungen ohne 1-Substituenten, deren Pseudobasen mit niederen Alkoholen die *O*-Alkyl-Carbinolamine ergaben (Kröhnke und Vogt 1956; Gardent 1957; Beke et al. 1958; Beke et al. 1959), konnten bei gleicher Behandlung der 1-phenylsubstituierten Derivate keine Carbinolaminether isoliert werden.

Schema 1



Schema 2



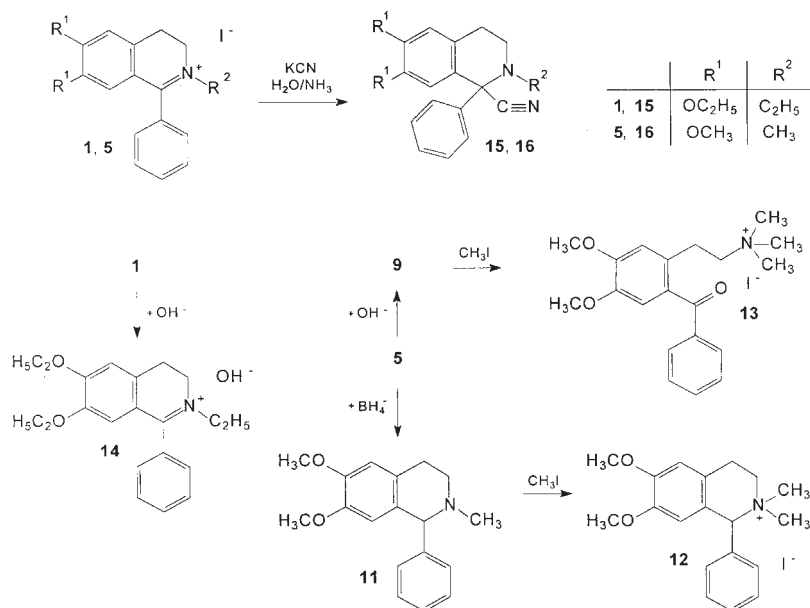
Auch ein Zusatz von Methanol zu Lösungen der Pseudobasen, bei denen NMR-spektroskopisch ein nucleophiler Austausch zu beobachten war, führte nicht zur Gewinnung der *O*-Methylprodukte, offensichtlich, weil die Carbinolaminether besser löslich waren als die Carbinolamine und bei Zugabe von Wasser entsprechend dem Massenwirkungsgesetz die Pseudobasen auskristallisierten.

Wurde jedoch Natriummethanolat zu einer methanolischen Lösung der Iminiumverbindungen **5** bzw. **7** gegeben, so konnten ausschließlich die gewünschten *N,O*-Acetale **6** und **8** erhalten werden. Diese lieferten die gleichen NMR-Spektren wie die entsprechenden Pseudobasen **9** und **10** in Methanol. Versuche, die entsprechenden *N*-Ethyliminium-Salze mit diesem Nucleophil umzusetzen, waren erfolglos.

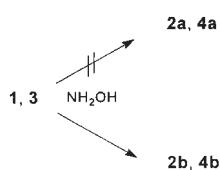
2.2. C-Nucleophile

Bei der Umsetzung der 3,4-Dihydroisochinolinium-Iodide **1** und **5** mit Kaliumcyanid in wässrig-ammoniakalischer

Schema 3



Schema 4



Lösung resultierten, wie bei 1-unsubstituierten 3,4-Dihydroisochinolinium-Verbindungen (Gardent 1957; Beke et al. 1960; Knabe und Sierocks 1970), Pseudocyanide, nämlich **15** und **16** in guten Ausbeuten (Schema 3).

Die Entstehung von **16** konnte als Analogie-Reaktion erwartet werden, weil aus **5** mit dem Hydroxid-Ion als Nucleophil die Pseudobase **9** erhalten wurde, wogegen unter gleichen Bedingungen aus **1** lediglich das Iminiumhydroxid **14** zugänglich war (Möhrle und Breves 2003). Dieser Unterschied ließ sich auf die sterische Hinderung einer Carbinolamin-Bildung und den damit gleichzeitig begünstigten Übergang in die Iminiumbase zurückführen. Für die Beständigkeit und die Isolierung des Pseudocyanids **16** dürften deshalb zwei Faktoren verantwortlich sein. Im Gegensatz zu einem Carbinolamin, bei dem die sp^3 -Hybridisierung des Sauerstoffs zu einer gewinkelten O–H-Funktion führt, ist die Nitril-Funktion aufgrund ihrer sp -Hybridisierung von C- und N-Atom linear gebaut und deshalb weniger raumerfüllend. Hinzu kommt, dass die C–OH-Bindung stärker polarisiert ist als die C–CN-Bindung und daher bei dem Pseudocyanid eine vergleichsweise sehr viel geringere Dissoziationstendenz besteht.

Der Versuch einer Alkylierung führte bei beiden Pseudocyaniden nicht zu entsprechenden N-quartären Verbindungen. Während 1-phenylsubstituierte Tetrahydrochinoline vom Typ **11** mit Methyljodid unter Cycluserhalt quartäre Salze des Typs **12** lieferten, resultierte aus dem Carbinolamin **9** zwar ebenfalls ein quartäres Salz, das aber als

ringgeöffnetes Benzophenonderivat **13** erkannt wurde. Bei den Pseudocyaniden ist diese Ausweichreaktion nicht möglich, weshalb unter verschärften Bedingungen nur Zersetzungen zu beobachten waren.

2.3. N-Nucleophile

2.3.1. Hydroxylamin

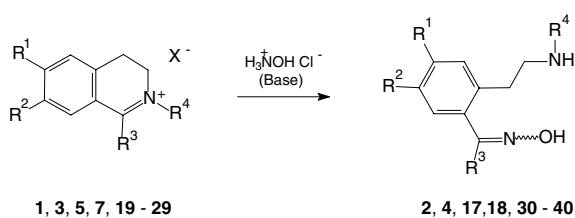
Für die Umsetzung von **1** mit Hydroxylamin-hydrochlorid in wässrig-ammoniakalischer Lösung postulierte Gardent (1957), dass das Produkt aus einem Gleichgewicht der isomeren Formen **2a** und **2b** bestehe. Unsere Nacharbeitung unter Original-Bedingungen als auch die Reaktion von **1** in wasserfreiem Milieu mit freiem Hydroxylamin generierte jeweils das gleiche Produkt (Schema 4).

Dieses zeigte nach spektroskopischen Untersuchungen ausschließlich die Konstitution des Oxims **2b**, das fast vollständig in der Z-Form vorlag.

Eine Hydroxylamin-Spezies **2a** konnte aufgrund des ^{13}C -NMR-Spektrums sicher ausgeschlossen werden, da die chemische Verschiebung des ursprünglichen C-1-Kohlenstoffkerns bei $\delta = 150 - 155$ ppm im Bereich von Oximen lag, die des entsprechenden Hydroxylamins aber um ca. 70 ppm hochfeldiger zu erwarten gewesen wäre. Die recht empfindliche Probe auf Hydroxylamine mit Triphenyltetrazoliumchlorid bzw. Tetrazolblau (Zinner und Kliegel 1966) fiel ebenfalls negativ aus.

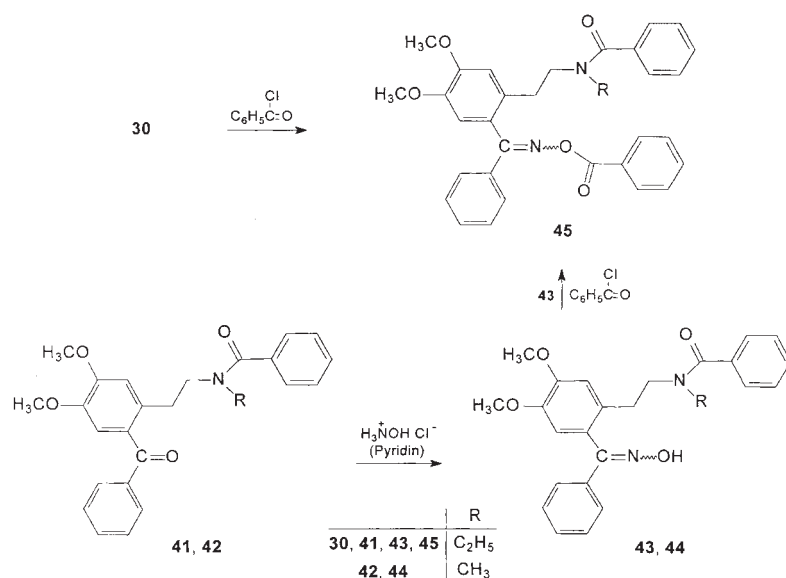
Auch bei Veränderung der Substituenten am quartären Stickstoffatom, am Dihydroisochinolingrundgerüst und am Substituenten in Position 1 entstanden aus den Iminiumsalzen mit Hydroxylamin generell die zugehörigen Oxime **4**, **17** und **30–40**. Sogar bei den Oximen **18**, **34** und **35**, in denen der Benzophenon-Kohlenstoff besonders elektrophil ist, konnte in keinem Lösungsmittel ein Ringschluss über den stark basischen Stickstoff der Seitenkette zum Hydroxylaminderivat nachgewiesen werden.

Schema 5



Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
1, 2	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	I
3, 4	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	I
5, 17	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	I
7, 18	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₄ (p-NO ₂)	CH ₃	I
19, 30	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	I
20, 31	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₄ (p-CH ₃)	CH ₃	I
21, 32	H	H	C ₆ H ₄ (p-CH ₃)	CH ₃	I
22, 33	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	I
23, 34	H	NO ₂	C ₆ H ₄ (m-NO ₂)	CH ₃	I
24, 35	H	NO ₂	C ₆ H ₃ (p-CH ₃) (m-NO ₂)	CH ₃	I
25, 36	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	I
26, 37	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ –CH=CH ₂	Br
27, 38	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ –C ₆ H ₄ (p-OCH ₃)	Cl
28, 39	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ –C ₆ H ₅	Br
29, 40	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ –C ₆ H ₄ (p-NO ₂)	Br

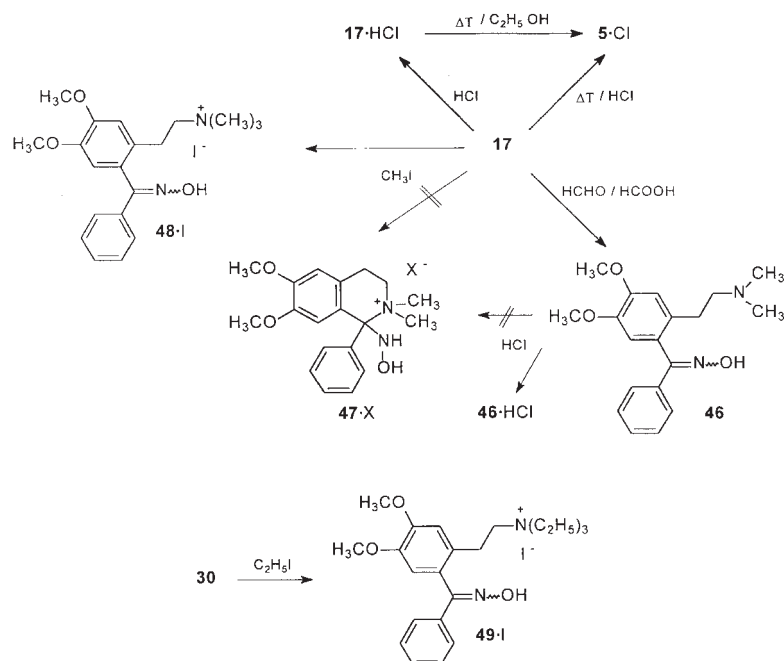
Schema 6



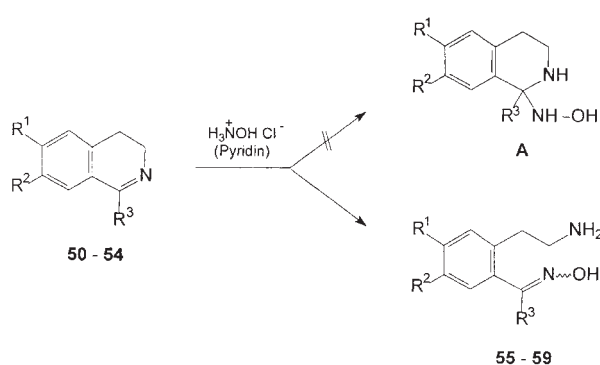
Von den Oximen können nur **2**, **4**, **17**, **30**, **31** und **36** durch Reaktion von Hydroxylamin-hydrochlorid mit den Iminiumverbindungen **1**, **3**, **5**, **19**, **20** und **25** in wässrig-ammoniakalischem Milieu gewonnen werden, da aus den anderen Iminiumsalzen unter diesen Bedingungen die Pseudobasen ausfallen und sich der Umsetzung mit Hydroxylamin entziehen. Daher muss zur Darstellung der Oxime **18**, **32–35** und **37–40** die Reaktion in Pyridin unter Rückfluss durchgeführt werden (Gardent 1957), wobei auch die zugehörigen Pseudobasen als Substrate ohne Veränderung des Produktspektrums verwendbar sind. Alle Benzophenon-oxime entstanden fast ausschließlich als *Z*-Isomere. Allein beim Acetophenonoxim **36** lag ein Gemisch der Isomere *E*:*Z* im Verhältnis 4:1 vor. Als Modellsubstanzen für die Zuordnung der Benzophenonoxim-Partialstruktur im NMR-Spektrum wurden die

Oxime **43–45** dargestellt, die zu keinem Ringschluss fähig sind. Diese erwiesen sich zwar für die ¹³C-NMR-Interpretation als geeignet, ließen aber aufgrund der Signalverbreiterung durch Rotamere für die Protonenresonanzspektroskopie keine verwertbaren Aussagen zu (Schema 6). In den ¹H-NMR-Spektren der Oxime (Schema 5) konnte praktisch keine Differenzierung der NH- und OH-Protonen erreicht werden. Dies muss auf Austauschphänomene zurückgeführt werden, denn bei einer Methylierung der sekundären Aminfunktion war das Oxim-Proton ebenso klar auszumachen, wie umgekehrt bei *O*-Methyloximen das Proton des sekundärenamins. Da alle Verbindungen sonst scharfe Protonenresonanzen aufwiesen, das Signal für den Benzophenonoxim-Kohlenstoff durchgehend bei $\delta \sim 155$ ppm erschien und gleichzeitig im Erwartungsbereich für das C-1 im ringgeschlossenen Hydroxylamin bei $\delta \sim 75 - 85$ ppm

Schema 7



Schema 8



Nr.	R ¹	R ²	R ³
50, 55	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅
51, 56	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅
52, 57	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₄ (p-NO ₂)
53, 58	H	NO ₂	C ₆ H ₄ (m-NO ₂)
54, 59	H	NO ₂	C ₆ H ₄ (p-CH ₃) (m-NO ₂)

keine Resonanz zu beobachten war, konnte auch ein weit auf die Seite des Oxims verschobenes dynamisches Gleichgewicht mit der ringgeschlossenen Spezies im Rahmen der Messgenauigkeit der NMR-Methode ausgeschlossen werden. Eine Salzbildung, durch Einleiten von Chlorwasserstoff in Chloroform oder mit konz. Salzsäure in Ethanol, hatte praktisch keine Auswirkung auf das Gleichgewicht zwischen *E*- und *Z*-Isomer; auch in den Salzen lag fast ausschließlich das *Z*-Isomer vor. Offensichtlich ist dies auf den "Ortho-Effekt" (Kalinowski und Kessler 1972) zurückzuführen, da aufgrund des *ortho*-ständigen Substituenten das *Z*-Isomer in diesem Fall weitaus mehr begünstigt ist als das *E*-Isomer.

Allerdings musste Wärme beim Umkristallisieren der Hydrochloride von Oximen mit sekundärer Aminkomponente in der Seitenkette vermieden werden, da hierbei Zersetzung eintrat. So wurde das Oxim **17** durch Erhitzen mit Säure in Ethanol – nach 15 Minuten unter Rückfluss quantitativ – zerlegt. Die Farbe der zunächst farblosen Lösung schlug nach gelb um, und es bildete sich das Iminium-Salz **5**·Cl. Treibende Kraft dieser Umsetzung ist die Stabilität des Iminiumsalzes, aus dem im sauren Milieu keine Rückreaktion ablaufen kann. Dementsprechend war die Reaktionsgeschwindigkeit beispielsweise beim Oxim **17** wesentlich größer als beim Oxim **40**, was sich über den Farbumschlag der Lösung kontrollieren ließ. Neben elektronischen Einflüssen sind jedoch auch sterische Faktoren von Bedeutung, denn bei dem Oxim **30** mit der *N*-Ethylgruppierung in der Seitenkette lief dieser Ringschluss langsamer ab als bei der entsprechenden *N*-Methylverbindung **17** (Schema 7).

Diese Cyclisierung durch Säure war unter vergleichbaren Bedingungen beim Oxim **46** mit tertiärer Aminkomponente in der Seitenkette nicht zu beobachten. Es bildete sich mit Salzsäure das Hydrochlorid von **46** und nicht das von Gardent (1957) beschriebene isomere Produkt **47**·Cl.

Aus **17** resultierte mit Methyljodid nicht das geforderte quartäre Salz des substituierten Hydroxylamins **47**·I, sondern lediglich das Benzophenontrimethylammonium-oxim **48**·I. Auch mit Ethyliodid ließ sich die Reaktion, im Widerspruch zu Gardent (1957), nicht auf der Stufe der diethylierten Verbindung anhalten, vielmehr entstand aus dem Oxim **30** das in der Seitenkette dreifach ethylierte Derivat **49**·I.

N-Unsubstituierte 3,4-Dihydroisochinoline können in Pyridin mit Hydroxylaminhydrochlorid ebenfalls umgesetzt werden, wobei Gardent (1955) als Produkt der Reaktion von **50** das entsprechende ringgeschlossene Hydroxylamin vom Typ **A** postulierte. Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnten wir beim Umsatz von **50–54** nachweisen, dass in keinem Fall die Hydroxylaminspezies **A**, sondern jeweils nur das Oxim **55–59** als Reaktionsprodukt auftrat. Dabei lagen die Oxime zu über 90% als *Z*-Isomere vor (Schema 8).

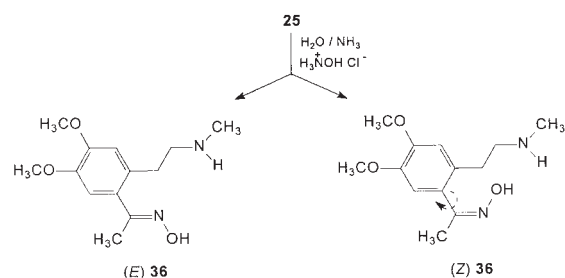
Weiterhin ließ sich zeigen, dass in Pyridin mit Hydroxylamin aus den 3,4-Dihydroisochinolinen und aus den in 2-Stellung substituierten 3,4-Dihydroisochinoliniumsalzen sowie den daraus dargestellten Pseudobasen die entsprechenden Oxime jeweils in etwa gleicher Ausbeute und Geschwindigkeit entstanden. Somit ist die Abwesenheit der *N*-substituierten Hydroxylamin-Spezies nicht durch sterische Erfordernisse eines 2-Substituenten bedingt, sondern muss auf das energetisch wesentlich günstigere System zurückgeführt werden, das bei der Bildung eines Oxims durch Ringöffnung unter koplanarer Ausrichtung des Phenylsubstituenten mit der C=N-Bindung entsteht.

2.3.1.1. Nachweis der Oxim-Konfiguration

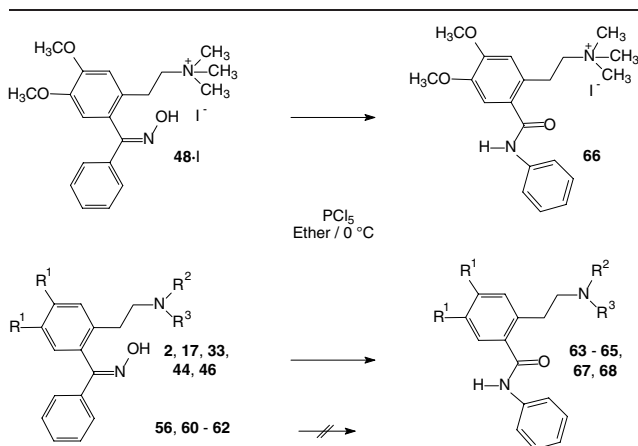
Die Umsetzung des 1-aliphatisch substituierten Iminiumsalzes **25** zum Oxim **36** führte nach dem ¹H-NMR-Spektrum zu einem Isomeren-Gemisch mit 80% *E*-Form. Auch im ¹³C-NMR-Spektrum konnten die beiden Isomere anhand der Unterschiede in der chemischen Verschiebung der α -ständigen Methylgruppe sicher zugeordnet werden. Beim Acetophenonoxim (Karabatsos und Taller 1968) ist die *E*-Form mit 94% wesentlich stärker begünstigt, weil hier eine Koplanarität des Phenylringes mit der C=N-Doppelbindung vorliegt. Dagegen bewirkt die *ortho*-Substitution im Acetophenonderivat **36** eine Auslenkung des Phenylringes, weshalb der Anteil an *Z*-Isomer vergleichsweise deutlich zunimmt (Schema 9).

Diese Erscheinung ist bei Benzophenon-oximen (Smith und Antoniadis 1960; Knorr 1980), die nur am höherrangigen der beiden Phenylringe in *ortho*-Stellung substituiert sind, noch stärker ausgeprägt, weshalb sie – in Abhängigkeit von weiteren Substitutionen – überwiegend bis ausschließlich als *Z*-Isomere vorliegen. Eine NMR-spektroskopische Zuordnung erweist sich als problematisch, weil die Population äußerst ungünstig ist und auch keine wasserstofftragenden aliphatischen α -Substituenten vorhanden sind. Deshalb wird zur Konfigurationsbestimmung die Beckmann-Umlagerung eingesetzt, wobei aber bestimmte Bedingungen einzuhalten sind, da es in Abhängigkeit vom Milieu und der Temperatur zur Isomerisierung kommen kann (Blatt 1933). Wegen der großen Stabilität des bevorzugten Isomeren ist dies hier kaum zu befürchten.

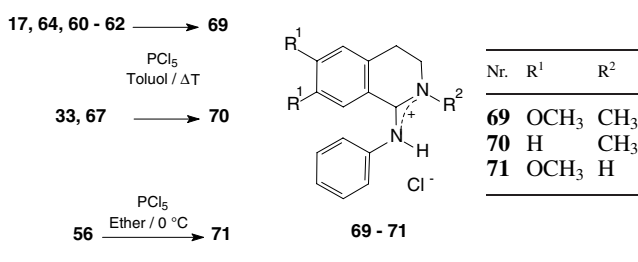
Schema 9



Schema 10



Nr.	R ¹	R ²	R ³
2, 63	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
17, 64	OCH ₃	CH ₃	H
46, 65	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
33, 67	H	CH ₃	H
44, 68	OCH ₃	CH ₃	COC ₆ H ₅
60	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂
61	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
62	OCH ₃	CH ₃	p-Nitrobenzyl
56	OCH ₃	H	H



Aus den Oximen **2**, **17**, **33**, **44**, **46** und **48**·I, die eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe bzw. eine quartäre Ammoniumfunktion in der Seitenkette besitzen, entstanden mit Phosphorpentachlorid in Ether bei 0 °C bis -10 °C ausschließlich die Benzanilide **63**–**68**. Es erfolgte unter diesen Bedingungen selektiv eine anti-Umlagerung (McCarty 1970), was die *Z*-Konfiguration des Substrats nachwies. Die Verbindungen konnten dabei als stabile Salze charakterisiert werden (Schema 10).

Mit Phosphorpentachlorid in Toluol unter Rückfluss (Schultz et al. 1946) wurden aus den Oximen **17**, **33**, **60**–**62** überraschenderweise die Amidine **69** und **70** generiert, die auch aus den Benzaniliden **64** und **67** durch nachträgliches Erhitzen in Toluol mit katalytischen Mengen Phosphorpentachlorid zugänglich waren. Nur das Oxim **56**, mit einer primären Aminogruppe in der Seitenkette, lieferte bereits in Ether das Amidin **71**. Ähnliche Verhältnisse zeigten sich beim Versuch der Darstellung der Hydrochloride, wo bei **56** schon in der Kälte der Ringschluss erfolgte, wohingegen bei den Oximen mit sekundärer Aminogruppe in der Seitenkette dafür die Zufuhr von Wärme notwendig war.

Das Benzamidderivat **44**, das tertiäre Oxim **46** und das quartäre Oxim **48**·I bzw. deren Umlagerungsprodukte **66** und **68** konnten erwartungsgemäß nicht in Amidine über-

führt werden. Die unvorhergesehene Amidinbildung aus den Oximen **60**–**62** mit einer tertiären Aminogruppe in der Seitenkette kann jedoch durch Abspaltung des relativ stabilen Allyl- bzw. Benzylkations unter Ringschluss plausibel erklärt werden.

Die Entstehung der Amidine ist, in Übereinstimmung mit der Theorie der Beckmann-Umlagerung, auf die primäre *trans*-Wanderung des *ortho*-unsubstituierten Phenylrestes aus dem *Z*-Oxim und eine nachfolgende Cyclisierung mit den Aminsubstituenten zurückzuführen. Die Amidine und ihre Salze erwiesen sich als recht hydrolysestabil. Bei der Reduktion von **69** mit Natriumborhydrid in Isopropanol konnte keine Aminalzwischenstufe isoliert werden, vielmehr traten als Spaltprodukte 6,7-Dimethoxy-2-methyl-tetrahydroisochinolin und Anilin auf.

Die Umkristallisation der substituierten Benzophenonoxime aus unterschiedlichen Lösungsmitteln führte ebenso wenig wie die der Salze zu Veränderungen der Isomer-Verhältnisse. Auch durch Bestrahlung mit UV-Licht gelang keine Verschiebung des Isomerengleichgewichts auf die Seite des *E*-Oxims. Dies muss auf den "Ortho-Effekt" zurückgeführt werden, da bei vergleichbaren Substanzen ohne *ortho*-Substitution eine entsprechende Umwandlung (Paetzold et al. 1981) gelang.

2.3.1.2. Umwandlung der Oxime

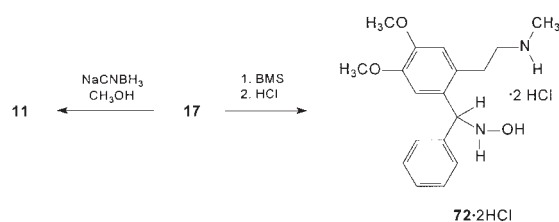
Modellversuche am Oxim **17** ergaben mit Natriumcyanoborhydrid in Methanol nicht das erwartete ringoffene Hydroxylamin, sondern das Tetrahydroisochinolin **11**. Mit Lithiumalanat in Ether bzw. Tetrahydrofuran resultierte ein Substanzgemisch aus mindestens 8 Komponenten, wobei eine Trennung scheiterte (Schema 11).

Mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex (BMS) und anschließendem Einleiten von Chlorwasserstoff wurde aus **17** das Dihydrochlorid des Hydroxylamins **72**·HCl erhalten. In Übereinstimmung mit der Struktur ergab die Verbindung eine positive Farbreaktion mit Triphenyltetrazoliumchlorid und Tetrazolblau (Zinner und Kliegel 1966). Allerdings kam es beim Versuch einer Freisetzung der Base **72** zur Zersetzung der Substanz.

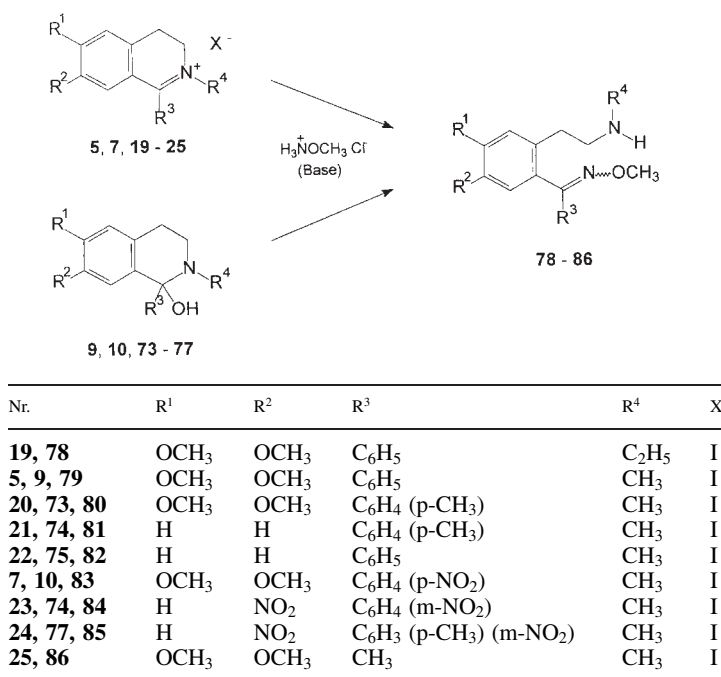
2.3.2. *O*-Methylhydroxylamin

Die Umsetzung der Iminiumverbindungen **5**, **7**, **19**–**25** in wässrig-ammoniakalischer Lösung oder Pyridin als auch die der entsprechenden Carbinolamine **9**, **10**, **75**–**80** in Pyridin ergaben mit *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid in vergleichbaren Ausbeuten jeweils nur die Oximether **78**–**86**. Dabei lagen die Benzophenonoximether wiederum überwiegend in der *Z*-Form vor, während beim *ortho*-substituierten Acetophenonderivat **86** erwartungsgemäß das *E*-Isomer mit 90 % im Gemisch dominierte. An den Isomer-Verhältnissen bewirkte auch die wiederholte Umkristallisation und Salzbildung keine Änderung (Schema 12).

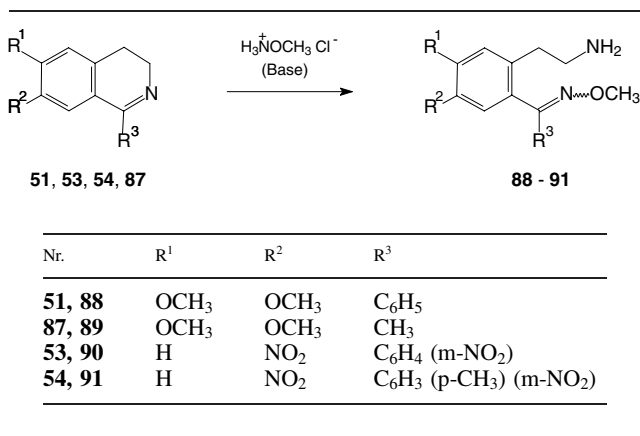
Schema 11



Schema 12



Schema 13



Bei Umsetzung der *N*-unsubstituierten 3,4-Dihydroisochinoline **51**, **53**, **54** und **87** in Pyridin mit *O*-Methylhydroxylamin entstanden nur die ringoffenen Oximether **88–91**. Eine Darstellung von Salzen war hier nicht möglich, da es sofort zur Abspaltung der H₂N–OCH₃-Gruppe unter Bildung der entsprechenden 3,4-Dihydroisochinolinium-Verbindungen kam. Die Oximether **88**, **90** und **91** lagen praktisch vollständig in der *Z*-Form vor, während der Acetophenonoximether **89** 90% des *E*-Isomers aufwies (Schema 13).

Auch aus Benzophenonderivaten wurden mit diesem Nucleophil die jeweiligen Oximether fast ausschließlich als *Z*-Isomere erhalten, z. B. aus **42** der Oximethylether von **44**, was den Einfluss des "Ortho-Effekts" bestätigt.

2.3.3. Hydrazin-Derivate

Mit 4-Phenylsemicarbazid ergaben die Iminiumverbindungen **5** und **21** in Pyridin unter Ringöffnung die Semicarbazonderivate **92** und **93**, wogegen der Umsatz in anderen Lö-

sungsmitteln ausblieb. Die ¹³C NMR-Spektren bestätigten die Struktur durch das C=N-Signal bei δ ~ 150 ppm.

Aus Reaktionen der Iminiumverbindungen **5**, **7**, **22** und **26** mit 4-Nitrophenylhydrazin in Pyridin resultierten ausschließlich die ringoffenen Hydrazonderivate **94–97**. Sowohl die Salze wie auch die Basen ließen NMR-spektroskopisch keine Ausbildung eines Isomerie-Gleichgewichts mit einer ringgeschlossenen Hydrazinverbindung erkennen (Schema 14).

Zusammenfassend ist festzuhalten: Verschiedene Befunde von Gardent (1957) müssen korrigiert werden. Weder in den beschriebenen Einzelfällen (Gardent 1957; Gardent 1960) noch bei Untersuchungen auf breiterer Basis konnten aus 1-Phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumsalzen mit Hydroxylamin die postulierten *N*-(Tetrahydroisochinolin-1-yl)hydroxylamine nachgewiesen werden. Auch mit anderen *N*-Nucleophilen wurden aus diesen Iminiumverbindungen nur ringoffene Produkte erhalten.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. Möhrle und Breves (2003); dort auch Darstellung von **1**, **3**, **5**, **7**, **9**, **10**, **19–24**, **26–29**, **54**, **73–77**. Weitere experimentelle Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Breves (1992).

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

3.2.1. Umsetzung der Iminiumverbindungen mit *N*-Nucleophilen

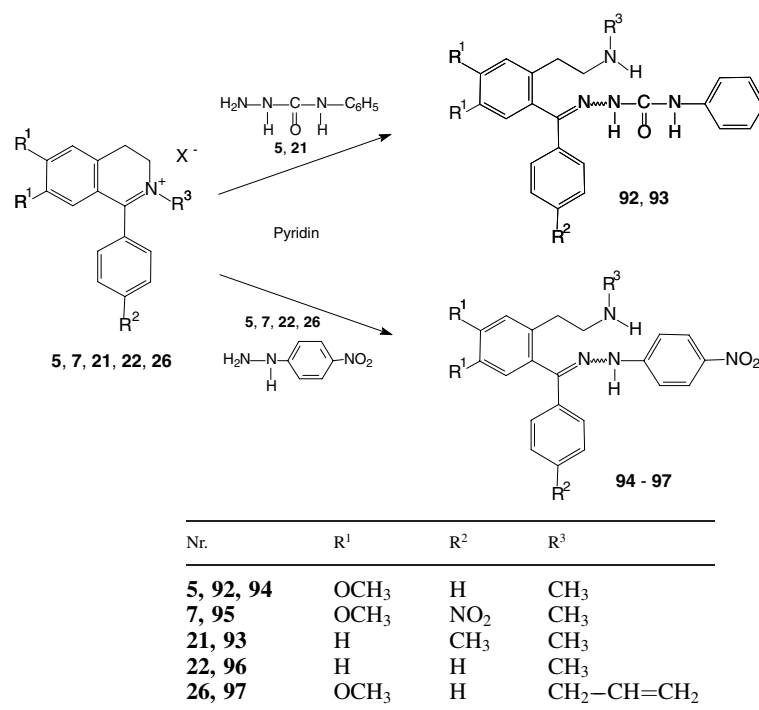
3.2.1.1. In wässrig-ammoniakalischem Medium (AV 1)

Eine kalt gesättigte Lösung des 3,4-Dihydroisochinoliniumsalzes wird mit 25 % NH₃ auf pH 13 gebracht und unter Eiskühlung und Rühren das Nucleophil in einer kalt gesättigten wässrig-ammoniakalischen Lösung zugegeben. Nach 1 h Rühren wird der Niederschlag abfiltriert, mit H₂O gewaschen, in CH₂Cl₂ aufgenommen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösemittels i. Vak. wird der Rückstand aus dem angegebenen Solvens kristallisiert. Hydrochloride werden aus CH₂Cl₂-Lösungen der Basen durch Einleiten von HCl dargestellt.

3.2.1.2. In Pyridin (AV 2)

Das 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz und die doppelt molare Menge des Nucleophils werden in der angegebenen Menge Pyridin 3 h rückfließend er-

Schema 14



hitzt. Danach wird das Lösemittel abgezogen und der Rückstand mit H₂O versetzt. Nach Zugabe von 25 % NH₃ bis pH 13 wird der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit H₂O gewaschen, in CH₂Cl₂ gelöst und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Abziehen des Lösemittels wird entsprechend 3.2.1.1. aufgearbeitet.

3.2.2. Beckmann-Umlagerung der Oxime

3.2.2.1. Darstellung der Amide (AV 3)

Zu einer Lösung des Oxims in Et₂O werden unter Kühlung (Eis/KNO₃) und Rühren 6 Moläquivalente PCl₅ zugegeben. Man lässt 5 h rühren, versetzt mit dem gleichen Volumen H₂O und trennt die wässrige Schicht ab. Die Wasserphase wird stark alkalisch gestellt und mit Et₂O extrahiert. Anschließend wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Die Lösung wird stark eingengt, und durch Einleiten von HCl werden die Hydrochloride erhalten.

3.2.2.2. Darstellung der Amidine (AV 4)

Zu einer Lösung des Oxims in trockenem Toluol wird PCl₅ in 5fach molarem Überschuss zugegeben und 1 h rückfließend erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel abgezogen, der Rückstand in H₂O gelöst, stark alkalisch gestellt und mit Et₂O extrahiert. Die etherische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und stark eingengt. Auf Zugabe von Petroläther kristallisiert das Amidin im Eisfach aus. Die Hydrochloride werden durch Einleiten von HCl in die etherische Lösung dargestellt.

3.3. 4,5-Diethoxy-2-[(2-ethylamino)ethyl]benzophenonoxim (2)

Nach AV 1: Aus 2.26 g (5 mmol) **1**, 200 ml H₂O, 0.70 g Hydroxylaminhydrochlorid. Ausb. 78 %. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 134 °C (Gardent (1957): 134–135 °C). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3280, 3150, 3600–2300 br (OH, NH), 1625 sh (C=N). MS (120 °C): *m/z* (%) = 356 (0.1; M⁺), 299 (4), 282 (8), 204 (4), 77 (9), 58 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.87 (t, ³J = 7.0, 3H, N-CH₂-CH₃), 1.26/1.35 (2t, ³J = 6.8, 6H, 5/4-OCH₂-CH₃), 2.37 (q, ³J = 7.0, 2H, N-CH₂-CH₃), 2.35–2.64 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-Ar), 2.0–4.0 (br, 1H, NH, aust.), 3.95/4.06 (2q, ³J = 6.8, 4H, 5/4-OCH₂-CH₃), 6.53 (s, 0.9 H, 6-H [Z]), 6.71 (s, 0.1 H, 6-H [E]), 6.82 (s, 0.1 H, 3-H [E]), 6.90 (s, 0.9 H, 3-H [Z]), 7.35 (s', 5 H, arom. H, C₆H₅), 9.0–12.5 (br, 1H, OH aust.). Erwärmen der Lösung schrittweise um 10 °C bis auf 90 °C führt zu keinen Veränderungen. ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 14.69/14.75/14.92 (3 · CH₃), 33.28 (Ar-CH₂-CH₂-N), 43.04 (N-CH₂-CH₃), 50.01 (Ar-CH₂-CH₂-N), 63.71/63.95 (4/5-OCH₂-CH₃), 113.57 (*C-6 [Z]), 114.45 (*C-3 [Z]), 114.81 (C-6 [E]), 115.30 (C-3 [E]), 125.62 (C-1 [E+Z]), 126.19 (C-2'/6' [Z]), 127.69 (C-2'/6' [E]), 128.01 (C-4' [E]), 128.22 (C-3'/5' [Z]), 128.62

(C-4' [Z]), 129.34 (C-3'/5' [E]), 130.94 (C-2 [Z]), 131.94 (C-2 [E]), 134.22 (C-1' [E]), 136.73 (C-1' [Z]), 145.78 (C-5 [E]), 146.19 (C-5 [Z]), 148.01 (C-4 [Z]), 148.18 (C-4 [E]), 154.37 (C=N [E]), 154.97 (C=N [Z]). C₂₁H₂₈N₂O₃ (356.5)

3.4. 4,5-Diethoxy-2-[(2-methylamino)ethyl]benzophenonoxim (4)

Nach AV 1: Aus 2.19 g (5 mmol) **3**, 200 ml H₂O, 0.70 g Hydroxylaminhydrochlorid. Ausb. 80 %. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 134–135 °C (Gardent (1957): 135 °C). Nach NMR (CDCl₃): E : Z = 1 : 9. C₂₀H₂₆N₂O₃ (342.4)

3.5. 1,6,7-Trimethoxy-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (6)

1.13 g (4 mmol) **5** und 0.22 g MeONa werden in 10 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 30 ml Et₂O wird über Nacht ins Eisfach gestellt. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Et₂O umkristallisiert. Ausb. 53 %. Weiße Kristalle. Schmp. 115–116 °C. MS (130 °C): *m/z* (%) = 282 (2), 255 (4), 204 (20), 77 (13), 44 (100). ¹H NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 2.07 (s, 3H, N-CH₃), 2.80–2.95 (br, 4H, 3-H₂, 4-H₂), 3.56 (s, 3H, *7-OCH₃), 3.84 (s, 6H, *1-OCH₃, *6-OCH₃), 6.47 (s, 1H, 8-H), 6.65 (s, 1H, 5-H), 7.25 (s, 5H, arom. H, C₆H₅). ¹³C NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 29.85 (C-4), 37.49 (NCH₃), 48.90 (C-3), 56.27 (6/7-OCH₃), 93.42 (C-1), 111.40 (C-5), 112.57 (C-8), 127.96 (C-2'/4'/6'), 128.98 (C-3'/5'), 130.96 (*C-4a), 131.62 (*C-8a), 143.95 (*C-1'), 149.07 (*C-7), 150.01 (C-6). C₁₉H₂₃N₃O₃ (313.4)

3.6. 1,6,7-Trimethoxy-2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (8)

Aus 1.30 g (4 mmol) **7** in 20 ml MeOH und 0.22 g MeONa analog **6**. Ausb. 68 %. Weißgraue Kristalle aus MeOH/Et₂O. Schmp. 123–125 °C. C₁₉H₂₂N₂O₅ · 2 CH₃OH (422.5)

3.7. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (11)

2.05 g (5 mmol) **5** werden in 50 ml Isopropanol gelöst, mit 0.6 Moläquivalenten NaBH₄ versetzt und 12 h gerührt. Nach Zugabe des gleichen Volumens 5 % HCl zur Zersetzung des überschüssigen Reduktionsmittels wird mit 5 % NaOH alkalisiert und mit Et₂O extrahiert. Die etherische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, vom Filtrat das Lösemittel abgezogen und der Rückstand aus Hexan umkristallisiert. Ausb. 69 %. Weiße Kristalle. Schmp. 76–77 °C (Finkelstein und Brossi (1967): 75–77 °C). MS (120 °C): *m/z* (%) = 283 (3; M⁺), 282 (2), 206 (100), 190 (12), 77 (12). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.11 (s, 3H, NCH₃), 2.7–3.1 (m, 4H, 3-H₂, 4-H₂), 3.41 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.71 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.17 (s, 1H, 1-H), 6.06 (s, 1H, 8-H), 6.70 (s, 1H, 5-H), 7.27 (s, 5H, arom. H, C₆H₅).

^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$; APT): δ (ppm) = 27.11 (C-4), 42.66 (NCH₃), 50.46 (C-3), 55.37 (6/7-OCH₃), 68.81 (C-1), 111.32/111.50 (C-5, C-8), 125.66 (C-4a), 127.78 (C-4'), 128.21 (C-2'/6'), 129.20 (C-8a), 129.57 (C-3'/5'), 141.12 (C-1'), 146.89 (C-7), 147.63 (C-6). C₁₈H₂₁NO₂ (283.4)

3.8. 6,7-Dimethoxy-2,2-dimethyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoliniumiodid (12)

0.85 g (3 mmol) **11** werden in 30 ml CH₃NO₂ mit 2.0 ml CH₃I 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand aus MeOH/Et₂O umkristallisiert. Ausb. 72%. Weiße Kristalle. Schmp. 133–135 °C. MS (180 °C): m/z (%) = 298 (< 1; M⁺ des Kations), 283 (3), 266 (1), 206 (57), 45 (100). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.84/3.20 (2s, 6H, ⁺N(CH₃)₂), 3.25 ('s', 2H, 4-H₂), 3.53 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.64 ('s', 2H, 3-H₂), 3.80 (s, 3H, 6-OCH₃), 5.90 (s, 1H, 1-H), 6.29 (s, 1H, 8-H), 6.99 (s, 1H, 5-H), 7.48 (s, 5H, arom. H, C₆H₅). ^{13}C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 23.95 (C-4), 50.65/50.85 (⁺N(CH₃)₂), 55.84 (C-3), 56.14 (6/7-OCH₃), 74.36 (C-1), 110.78 (C-5), 111.35 (C-8), 120.81 (C-4a), 121.90 (C-8a), 129.20 (C-3'/5'), 130.88 (C-4'), 132.50 (C-2'/6'), 132.81 (C-1'), 148.96 (C-7), 149.80 (C-6). C₁₉H₂₄NO₂⁺ I⁻ · 0.5 H₂O (434.3)

3.9. 2-(2-Benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl)-N,N,N-trimethylethylammoniumiodid (13)

1.50 g (5 mmol) **9** werden in 30 ml trockenem Toluol mit einem Überschuss CH₃I analog **12** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 60%. Weiße Kristalle aus Aceton. Schmp. 220–222 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1645 (C=O). MS (210 °C): m/z (%) = 313 (0.6), 268 (3), 142 (20), 127 (8), 105 (3), 77 (6), 58 (100). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): ν (ppm) = 3.15 (s, 9H, ⁺N(CH₃)₃), 2.8–3.2 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 3.3–3.7 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 3.67/3.91 (2s, 6H, 4/5-OCH₃), 6.94 (s, 1H, 3-H), 7.23 (s, 1H, 6-H), 7.45–7.80 (m, 5H, arom. H, C₆H₅). ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 26.47 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 52.09/52.28/52.46 (⁺N(CH₃)₃), 55.67/56.04 (5/4-OCH₃), 66.00 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 113.88 (C-3), 114.86 (C-6), 128.57 (C-3'/5'), 129.25 (*C-4'), 129.59 (*C-2), 129.81 (C-2'/6'), 133.04 (C-1), 137.80 (C-1'), 146.08 (C-4), 151.09 (C-5), 196.37 (C=O). C₂₀H₂₆NO₃⁺ I⁻ (455.3)

3.10. 1-Cyan-6,7-diethoxy-2-ethyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (15)

Zu einer gesättigten wässrigen Lösung von 2.26 g (5 mmol) **1** wird 25% NH₃ bis pH 13 zugegeben und anschließend mit einer gesättigten wässrigen Lösung von 0.53 g KCN versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und in Et₂O aufgenommen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ und Filtration wird eingeeengt. Die ausfallenden Kristalle werden aus Et₂O umkristallisiert. Ausb. 81%. Weiße Kristalle. Schmp. 116 °C. C₂₂H₂₆N₂O₂ (350.5)

3.11. 1-Cyan-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (16)

Aus 2.05 g (5 mmol) **5** analog Darstellung von **15**. Ausb. 75%. Weiße Kristalle aus Et₂O. Schmp. 96–97 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2210 (CN). MS (130 °C): m/z (%) = 308 (10; M⁺), 282 (10), 231 (100), 205 (32), 77 (44), 42 (64). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.14 (s, 3H, NCH₃), 2.7–3.2 (m, 4H, 4-H₂, 3-H₂), 3.41 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.75 (s, 3H, 6-OCH₃), 6.06 (s, 1H, 8-H), 6.79 (s, 1H, 5-H), 7.45 (m, 5H, arom. H, C₆H₅). ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$; APT): δ (ppm) = 27.95 (C-4), 40.22 (NCH₃), 49.00 (C-3), 55.47/55.53 (6/7-OCH₃), 69.74 (C-1), 111.48/111.60 (C-5, C-8), 116.95 (CN), 126.72 (*C-4a), 126.85 (*C-8a), 127.16 (C-2'/4'/6'), 128.68 (C-3'/5'), 140.41 (C-1'), 147.34 (C-7), 148.82 (C-6). C₁₉H₂₀N₂O₂ (308.4)

3.12. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]benzophenonoxim (17)

Aus **5** nach AV 1. Ausb. 83%. Gelbe Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 169–170 °C. E:Z = 5:95. C₁₈H₂₂N₂O₃ (314.4). Hydrochlorid: Durch Einleiten von HCl in eine Lösung von **17** in CH₂Cl₂ fällt **17**·HCl aus; es wird aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 95%. Weiße Kristalle. Schmp. 194–195 °C. C₁₈H₂₂N₂O₃·HCl (350.8)

3.13. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]-4'-nitrobenzophenonoxim (18)

2.27 g (5 mmol) **7** werden nach AV 2 mit 0.70 g Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt. Ausb. 72%. Gelblichweiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 194–196 °C. Nur Z-Oxim nachweisbar. C₁₈H₂₁N₃O₅ (359.4)

3.14. 2-[2-(Ethylamino)ethyl]-4,5-dimethoxybenzophenonoxim (30)

Aus **19** nach AV 1. Ausb. 76%. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 142 °C. Neben Z-Isomer nur Spuren von E-Form nachweisbar. C₁₉H₂₄N₂O₃ (328.4)

3.15. 4,5-Dimethoxy-4'-methyl-2-[2-(methylamino)ethyl]benzophenonoxim (31)

Aus **20** nach AV 1. Ausb. 82%. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 133–134 °C. Neben Z-Isomer nur Spuren von E-Form nachweisbar. C₁₉H₂₄N₂O₃ (328.4)

3.16. 4'-Methyl-2-[2-(methylamino)ethyl]benzophenonoxim (32)

Aus **21** nach AV 2. Ausb. 76%. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 158–159 °C. Nur Z-Form. C₁₇H₂₀N₂O (268.4)

3.17. 2-[2-(Methylamino)ethyl]benzophenonoxim (33)

Aus **22** nach AV 2. Ausb. 71%. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 148–149 °C. Nur Z-Form. C₁₆H₁₈N₂O (254.3)

3.18. 2-[2-(Methylamino)ethyl]-3',5-dinitrobenzophenonoxim (34)

Aus **23** nach AV 2. Ausb. 60%. Grauweiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 165–167 °C. Nur Z-Form. C₁₆H₁₆N₄O₅ (344.3)

3.19. 4'-Methyl-2-[2-(methylamino)ethyl]-3',5-dinitrobenzophenonoximhydrochlorid (35·HCl)

Aus **24** nach AV 2. Ausb. 52%. Beige Kristalle aus EtOH. Schmp. 245–246 °C. Nur Z-Form. C₁₇H₁₈N₄O₅·HCl (394.8)

3.20. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]acetophenonoxim (36)

Aus **25** als Dihydrat (Breves 1992) nach AV 1. Ausb. 67%. Altweiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 123–124 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3280, 3250 (OH, NH), 1650 (C=N). MS (100 °C): m/z (%) = 252 (< 1; M⁺), 235 (1), 219 (53), 204 (33), 44 (100). ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.04 (s, 0.6H, C-CH₃ [Z]), 2.07 (s, 2.4H, C-CH₃ [E]), 2.26 (s, 3H, N-CH₃ [Z/E]), 2.2–3.1 (br, 1H?, NH [Z/E], teilw. überlagert von DMSO), 2.64 ('s' br, 4H, Ar-CH₂-CH₂-N [Z/E]), 3.72/3.75 (2s, 6H, 4/5-OCH₃ [Z/E]), 6.60 (s, 0.2H, 6-H [Z]), 6.74 (s, 1H, 6-H [E] + 3-H [Z]), 6.81 (s, 0.8H, 3-H [E]), 10.2–11.4 (br, 1H, OH aust. [Z/E]). ^{13}C NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 16.07 (C-CH₃ [E]), 22.25 (C-CH₃ [Z]), 32.61 (Ar-CH₂-CH₂-N [E]), 32.82 (Ar-CH₂-CH₂-N [Z]), 35.84 (NCH₃ [Z/E]), 52.65 (Ar-CH₂-CH₂-N [Z]), 53.21 (Ar-CH₂-CH₂-N [E]), 55.45/55.56 (4/5-OCH₃ [Z/E]), 110.34 (*C-6 [Z]), 112.17 (C-6 [E]), 112.81 (*C-3 [Z]), 113.39 (C-3 [E]), 128.51 (*C-1 [Z]), 129.50 (*C-2 [Z]), 130.28 (*C-1[E]), 130.53 (*C-2 [E]), 146.59 (C-5 [E]), 146.82 (C-5 [Z]), 148.12 (C-4 [Z]), 148.27 (C-4 [E]), 153.17 (C=N [Z]), 155.53 (C=N [E]). C₁₃H₂₀N₂O₃ (252.3)

3.21. 2-[2-(Allylamino)ethyl]-4,5-dimethoxybenzophenonoxim (37)

Aus **26** nach AV 2. Ausb. 60%. Gelbliche Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 111–112 °C. Nach NMR: Gemisch Z: E = 9:1. C₂₀H₂₄N₂O₃ (340.4)

3.22. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(4-methoxybenzylamino)ethyl]benzophenonoximhydrochlorid (38·HCl)

Aus **27** nach AV 2. Ausb. 41%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 170–171 °C. Nur Z-Form. C₂₅H₂₈N₂O₄·HCl (457.0)

3.23. 2-[2-(Benzylamino)ethyl]-4,5-dimethoxybenzophenonoximhydrochlorid (39·HCl)

Aus **28** nach AV 2. Ausb. 65%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 209–210 °C. Nur Z-Form. C₂₄H₂₆N₂O₃·HCl (426.9)

3.24. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(4-nitrobenzylamino)ethyl]benzophenonoxim (40)

Aus **29** nach AV 2. Ausb. 74%. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 158–159 °C. Nur Z-Form. C₂₄H₂₅N₃O₅ (435.5)

3.25. N-[2-(2-Benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-N-ethylbenzamid (41)

Aus 2.11 g (5 mmol) **19** in 200 ml 2N KOH mit 2 g Benzoylchlorid entsprechend Harwood und Johnson (1934). Ausb. 77%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 107–108 °C. C₂₆H₂₇NO₄ (417.5)

3.26. *N*-[2-(2-Benzoyl-4,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-*N*-methylbenzamid (42)

α) Aus **5** analog Darstellung von **41**. Ausb. 85%. β) Nach der Natriumhydrogensulfid-Methode (Pines et al. 1966) aus **44**. Ausb. 66%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 84–85 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1660 (C=O, Benzophenon), 1640 (C=O, Benzamid). MS (120 °C): *m/z* (%) = 403 (< 1; M⁺), 268 (7), 255 (1), 148 (5), 105 (100), 77 (29). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.85 (s br, 5 H, Ar-CH₂-CH₂-N, NCH₃), 3.3–3.7 (br, 2 H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.67–3.80 (s br, 6 H, 4'/5'-OCH₃), 6.5–6.9 (br, 2 H, 3'-H, 6'-H), 7.35 (s br, 5 H, C₆H₅), 7.6 (s br, 5 H, C₆H₅). Aufgrund von Rotameren erscheinen alle Signale verbreitert. C₂₅H₂₅N₂O₄ (403.5)

3.27. *N*-Ethyl-*N*-[2-(2-(α -hydroximinobenzyl)-4,5-dimethoxyphenyl)ethyl]benzamid (43)

Nach AV 2 aus **41**. Ausb. 52%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 176 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3250 (OH), 1640 (C=O), 1625 (C=N). MS (200 °C): *m/z* (%) = 432 (< 1; M⁺), 415 (4), 266 (24), 162 (6), 105 (100), 77 (35). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.6–1.2 (br, 3 H, N-CH₂-CH₃), 2.5–4.0 (br, 6 H, Ar-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₃), 3.38/3.68 (2s, 6 H, 4'/5'-OCH₃), 6.59 (s, 1 H, 6'-H), 6.2–7.0 (br, 1 H, 3'-H), 7.36 (s, 10 H, 2 · C₆H₅), 11.34 (s, 1 H, OH aust.). Durch Rotamere erscheinen alle Signale verbreitert. C₂₆H₂₈N₂O₄ (432.5)

3.28. *N*-[2-(2-(α -Hydroximinobenzyl)-4,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-*N*-methylbenzamid (44)

Nach AV 2 aus **42**. Ausb. 73%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 163–164 °C. C₂₅H₂₆N₂O₄ (418.5)

3.29. *N*-[2-(2-(α -Benzoyloximinobenzyl)-4,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-*N*-ethylbenzamid (45)

Aus **30** mit Benzoylchlorid in Pyridin. Ausb. 59%. Weiße Kristalle aus Et₂O. Schmp. 115 °C. C₃₃H₃₂N₂O₅ (536.6)

3.30. 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4,5-dimethoxybenzophenonoxim (46)

1.57 g (5 mmol) **17** werden in 25 ml HCOOH mit einem Überschuss 35 % HCHO-Lösung 6 h unter Rückfluss erhitzt, nach Abkühlung mit H₂O auf 250 ml verdünnt und alkalisieret. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 60%. Gelbliche Kristalle. Schmp. 160–162 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3250, 3140 (OH), 1625 (C=N). MS (140 °C): *m/z* (%) = 328 (1; M⁺), 311 (2), 266 (10), 251 (4), 77 (20), 58 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.99 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.35 (s', 4 H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.68/3.79 (2s, 6 H, 5/4-OCH₃), 6.58 (s, 0.9 H, 6-H [Z]), 6.74 (s, 0.1 H, 6-H [E]), 6.83 (s, 0.1 H, 3-H [E]), 6.92 (s, 0.9 H, 3-H [Z]), 7.37 (s, 5 H, arom. H, C₆H₅), 11.26 (s, 1 H, OH aust.). ¹³C NMR ([D₆]DMSO; APT): [nur Z-Oxim sichtbar] δ (ppm) = 30.48 (Ar-CH₂-CH₂-N), 44.69 (N(CH₃)₂), 55.42/55.60 (4/5-OCH₃), 59.84 (Ar-CH₂-CH₂-N), 111.80 (C-6), 113.01 (C-3), 125.51 (C-1), 126.23 (C-2'/6'), 128.23 (C-3'/5'), 128.66 (C-4'), 130.54 (C-2), 136.66 (C-1'), 146.85 (C-5), 148.47 (C-4), 155.03 (C=N). C₁₉H₂₄N₂O₃ (328.4)
Hydrochlorid (**46** · HCl): Ausb. 90%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 255–256 °C. C₁₉H₂₄N₂O₃ · HCl (364.9)

3.31. 2-[2-(α -Hydroximinobenzyl)-4,5-dimethoxyphenyl]-*N,N,N*-trimethylethylammoniumiodid (48 · I)

α) Aus **17** mit CH₃I in Toluol. Ausb. 79%. β) Nach AV 2 aus **13**. Ausb. 70%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 254–255 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3230 (OH), 1625 (C=N). MS (200 °C): *m/z* (%) = 283 (1), 266 (4), 142 (27), 127 (13), 77 (4), 58 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.99 (s, 9 H, ⁺N(CH₃)₃), 2.7–3.6 (m, 4 H, Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 3.69–3.84 (2s, 6 H, 5/4-OCH₃), 6.63 (s, 1 H, 3-H), 7.09 (s, 1 H, 6-H), 7.39 (s, 5 H, C₆H₅), 11.44 (s, 1 H, OH aust.). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 26.10 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 52.10 (⁺N(CH₃)₃), 55.64/55.81 (5/4-OCH₃), 65.46 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 111.73 (C-3), 113.03 (C-6), 125.83 (C-2'/6'), 126.38 (C-4', C-2), 128.50 (C-3'/5'), 129.05 (C-1), 136.18 (C-1'), 147.71 (C-4), 148.83 (C-5), 154.90 (C=N). Nur Z-Oxim nachweisbar. C₂₀H₂₇N₂O₃⁺ I⁻ (470.4)

3.32. *N,N,N*-Triethyl-2-[2-(α -hydroximinobenzyl)-4,5-dimethoxyphenyl]ethylammoniumiodid (49 · I)

Aus **30** analog **48** · I. Ausb. 56%. Weiße Kristalle aus Aceton. Schmp. 217–218 °C. C₂₃H₃₃N₂O₃⁺ I⁻ (512.4)

3.33. 2-(2-Aminoethyl)-4,5-diethoxybenzophenonoxim (55)

Nach AV 2: Aus 1.48 g (5 mmol) **50**. Ausb. 76%. Weiße Kristalle aus MeOH/Et₂O. Schmp. 193 °C (Gardent 1957: 193 °C, dort als 6,7-Diethoxy-1-hydroxyamino-1-phenyl-3,4-dihydroisochinolin beschrieben!). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3340, 3280 (OH, NH), 1630 (C=N). MS (180 °C): *m/z* (%) = 328 (< 1; M⁺), 299 (2), 295 (6), 294 (8), 282 (4), 266 (3), 77 (14), 44 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.28/1.37 (2t, ³J = 7.3, 6 H, 5/4-O-CH₂-CH₃), 2.35–2.50 (br, 4 H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.87/4.02 (2q, ³J = 7.3, 6 H, 5/4-O-CH₂-CH₃), 2.5–4.2 (br, 3 H, OH, NH₂, aust.), 6.56 (s, 0.9 H, 6-H [Z]), 6.70 (s, 0.1 H, 6-H [E]), 6.80 (s, 0.1 H, 3-H [E]), 6.88 (s, 0.9 H, 3-H [Z]), 7.36 (s, 5 H, arom. H, C₆H₅). C₁₉H₂₄N₂O₃ (328.4)

3.34. 2-(2-Aminoethyl)-4,5-dimethoxybenzophenonoxim (56)

Nach AV 2: Aus 1.34 g (5 mmol) **51** (Harwood und Johnson 1934). Ausb. 60%. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 176–177 °C. Gemäß NMR liegt ein Gemisch Z : E = 9 : 1 vor. C₁₇H₂₀N₂O₃ (300.4)

3.35. 2-(2-Aminoethyl)-4,5-dimethoxy-4'-nitrobenzophenonoxim (57)

Nach AV 2: Aus 1.47 g (5 mmol) **52** (Rajagopalan und Ganapathi 1942). Ausb. 56%. Beigefarbene Kristalle aus MeOH. Schmp. 158–159 °C. Gemäß NMR liegt ein Gemisch Z : E = 95 : 5 vor. C₁₇H₁₉N₃O₅ (345.4)

3.36. 2-(2-Aminoethyl)-3',5'-dinitrobenzophenonoxim (58)

Nach AV 2: Aus 1.49 g (5 mmol) **53** (McCoubrey und Mathieson 1949). Ausb. 51%. Gräulichweiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 146–147 °C. Gemäß NMR liegt nur Z-Form vor. C₁₅H₁₄N₄O₅ (330.3)

3.37. 2-(2-Aminoethyl)-4'-methyl-3',5'-dinitrobenzophenonoxim (59)

Nach AV 2: Aus 1.56 g (5 mmol) **54**. Ausb. 58%. Beigefarbene Kristalle aus EtOH. Schmp. 150–152 °C. Gemäß NMR liegt nur Z-Form vor. C₁₆H₁₆N₄O₅ (344.3)

3.38. 2-[2-(*N*-Allyl-*N*-methylamino)ethyl]-4,5-dimethoxybenzophenonoximhydrochlorid (60 · HCl)

Aus 1.02 (3 mmol) **37** in 10 ml HCOOH und 5 ml 35 % HCHO-Lösung analog **46**. Ausb. 55%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 170–171 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3200 (OH), 2520, 2460 (H-N⁺R₃), 1630 (C=N). MS (150 °C): *m/z* (%) = 266 (3), 250 (2), 84 (100), 44 (43), 41 (33). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.62 (s, 3 H, ⁺N-CH₃), 2.78–3.30 (br, 4 H, Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 3.33–3.61 (m, 2 H, ⁺N-CH₂-CH=CH₂), 3.79/3.91 (2s, 6 H, 5/4-OCH₃), 5.26–5.49 (m, 2 H, ⁺N-CH₂-CH=CH₂), 5.65–6.25 (m, 1 H, ⁺N-CH₂-CH=CH₂), 6.59 (s, 1 H, 6-H), 6.95 (s, 1 H, 3-H), 7.26–7.49 (s, 5 H, arom. H, C₆H₅), 9.05–9.40 (br, 1 H, HN⁺ aust.). 11.75–12.10 (br, 1 H, OH aust.). Nur Z-Oxim sichtbar. C₂₁H₂₆N₂O₃ · HCl (390.9)

3.39. 2-[2-(*N*-Benzyl-*N*-methylamino)ethyl]-4,5-dimethoxybenzophenonoximhydrochlorid (61 · HCl)

Aus 1.17 (3 mmol) **39** analog **46**. Ausb. 59%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 204–205 °C. Nur Z-Oxim. C₂₅H₂₈N₂O₃ · HCl (441.0)

3.40. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(*N*-methyl-*N*-4-nitrobenzylamino)ethyl]benzophenonoximhydrochlorid (62 · HCl)

Aus 1.31 (3 mmol) **40** analog **46**. Ausb. 49%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 185–187 °C. Nur Z-Oxim. C₂₅H₂₇N₃O₅ · HCl · 0.6 H₂O (496.8)

3.41. 4,5-Diethoxy-2-[2-(ethylamino)ethyl]benzanilidhydrochlorid (63 · HCl)

Nach AV 3: Aus 1.07 g (3 mmol) **2** in 400 ml absol. Et₂O mit einem Überschuss PCl₅. Ausb. 61%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 201–203 °C (Gardent 1957: 203–204 °C). C₂₁H₂₈N₂O₃ · HCl (392.9)

3.42. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]benzanilidhydrochlorid (64 · HCl)

Nach AV 3: Aus 0.94 g (3 mmol) **17** analog **63** · HCl. Ausb. 70%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 196–197 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3250, 3190, 3120 (NH, ⁺NH₂), 2450 (H-N⁺R₃), 1670 (NC=O). MS (180 °C): *m/z* (%) = 314 (< 1; M⁺ der Base), 271 (2), 179 (92), 93 (15), 77 (15), 44 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.53 (s, 3 H, ⁺N-CH₃ teilw.

von DMSO überlagert), 2.95–3.21 (br, 4H, Ar–CH₂–CH₂–N⁺), 3.83 (s, 6H, 5/4-O–CH₃), 7.02–7.43 (m, 5H, 3'-5'-H [An], 3-H, 6-H), 7.74 (d', 'J' = 7, 2H, 2'/6'-H [An]), 8.70–8.95 (br, 2H, ⁺NH₂ aust.), 10.27 (s, 1H, CONH aust.). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 29.06 (Ar–CH₂–CH₂–N⁺), 32.35 (⁺N–CH₃), 49.53 (Ar–CH₂–CH₂–N⁺), 55.75 (4/5-OCH₃), 112.00 (C-6), 114.05 (C-3), 120.16 (C-2'/6'), 123.50 (C-4'), 128.45 (C-3'/5'), 128.55 (*C-1), 128.72 (*C-2), 139.23 (C-1'), 146.90 (C-5), 150.06 (C-4), 167.14 (NC=O). C₁₈H₂₂N₂O₃ · HCl (350.8)

3.43. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(dimethylamino)ethyl]benzanilidhydrochlorid (65 · HCl)

Nach AV 3: Aus 0.99 g (3 mmol) **46** analog **63** · HCl. Ausb. 65%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 188–190 °C. C₁₉H₂₄N₂O₃ · HCl (364.9)

3.44. 2-(4,5-Dimethoxy-2-phenylcarbamoylphenyl)-N,N,N-trimethylethylammoniumiodid (66)

Nach AV 3: Aus 0.47 g (1 mmol) **48** · I analog **63** · HCl. Ausb. 44%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 212–214 °C. C₂₀H₂₇N₂O₃⁺ I⁻ (470.4)

3.45. 2-[2-(Methylamino)ethyl]benzanilidhydrochlorid (67 · HCl)

Nach AV 3: Aus 0.76 g (3 mmol) **33** (Gardent 1960) analog **63** · HCl. Ausb. 61%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 174–176 °C. C₁₆H₁₈N₂O · HCl (290.8)

3.46. 2-[2-(N-Benzoyl-N-methylamino)ethyl]-4,5-dimethoxybenzanilid (68)

Nach AV 3: Aus 1.26 g (3 mmol) **44** analog Darstellung von **63** · HCl. Ausb. 69%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 178–179 °C. C₂₅H₂₆N₂O₄ (418.5)

3.47. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-phenylimino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (69)

Nach AV 4 entsteht aus **17** sowie aus **60–62** in Ausbeuten von ca. 65% **69**. Weiße Kristalle. Schmp. 145–146 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1615 (C=N). MS (120 °C): m/z (%) = 296 (27; M⁺), 295 (28), 192 (55), 91 (36), 77 (100). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.85 ('t', 'J' = 6, 2H, 4-H₂), 3.20 (s, 3H, NCH₃), 3.44 ('t', 'J' = 6, 2H, 3-H₂), 3.25/3.85 (2s, 6H, 6/7-OCH₃), 6.60 (s, 1H, 5-H*), 6.69–6.92 (m, 4H, 2'/4'/6'-H, 8-H*), 7.05–7.28 (m, 2H, 3'/5'-H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 29.44 (C-4), 38.32 (NCH₃), 49.15 (C-3), 55.17/55.78 (6/7-OCH₃), 109.87 (*C-5), 113.82 (*C-8), 119.73 (C-8a), 120.30 (C-4'), 121.64 (C-2'/6'), 129.06 (C-3'/5'), 132.51 (C-4a), 146.21 (C-7), 149.64 (C-6), 151.44 (C-1'), 155.03 (C-1). C₁₈H₂₀N₂O₂ (296.4)
Hydrochlorid (**69** · HCl): Weiße Kristalle aus Ethanol. Schmp. 170–171 °C. C₁₈H₂₀N₂O₂ · HCl (332.8)

3.48. 1-Anilino-2-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumchlorid (70 · HCl)

Nach AV 4: Aus 0.76 g (3 mmol) **33** analog **69**. Ausb. 70%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 156–158 °C. C₁₆H₁₆N₂ · HCl · 0.6 H₂O (283.6)

3.49. 6,7-Dimethoxy-1-phenylimino-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (71)

Nach AV 3: Aus 0.9 g (3 mmol) **56**. Ausb. 52%. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 140 °C (Mohuntha und Ray 1934: 139 °C). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3380, 3310 (NH), 1620 (C=N). MS (150 °C): m/z (%) = 282 (6; M⁺), 281 (8), 179 (69), 150 (41), 93 (100), 77 (15). ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.85–3.25 (m, 4H, 4-H₂, 3-H₂), 3.90 (s, 6H, 6/7-OCH₃), 6.66 (s, 1H, 5-H*), 7.05–7.45 (m, 4H, 2'/4'/6'-H, 8-H*), 7.65–7.80 (m, 2H, 3'/5'-H), 11.67 (s, 1H, NH aust.). C₁₇H₁₈N₂O₂ · H₂O (300.4)
Hydrochlorid (**71** · HCl): Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 245–246 °C. C₁₇H₁₈N₂O₂ · HCl · H₂O (336.8)

3.50. N-[4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]benzhydryl]hydroxylaminidhydrochlorid (72 · 2 HCl)

Zu einer Lösung von 0.94 g (3 mmol) **17** in 300 ml abs. Et₂O wird unter Rühren 2 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex (BMS) zugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT wird unter Eiskühlung der Überschuss von BMS mit MeOH entfernt. Durch Einleiten von HCl fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und aus abs. EtOH umkristallisiert wird. Ausb. 51%. Weiße Kristalle. Schmp. 115–116 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3650–2250 (OH, ⁺NH). MS (180 °C): m/z (%) = 282 (12), 265 (17), 206 (100), 103 (66), 89 (23), 77 (53), 76 (58). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.56 (s, 3H, ⁺NCH₃), 2.75–3.10 (br, 4H, Ar–CH₂–CH₂–N⁺), 3.76/3.81 (2s, 6H, 4/5-OCH₃), 5.88 (s, 1H, Ar–CH–Ar), 6.88 (s, 1H, 3-H*), 7.3–7.5 (m, 4H,

2'/4'/6'-H, 6-H*), 7.59 (s, 1H, OH aust.), 7.6–7.8 (m, 2H, 3'/5'-H), 8.9–9.4 (br, 2H, ⁺NH₂ aust.), 10.6–11.5 (br, 1H, ⁺NH aust.), 11.7–12.8 (br, 1H, ⁺NH aust.). ¹³C NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 27.93 (Ar–CH₂–CH₂–N⁺), 32.07 (⁺NCH₃), 48.77 (Ar–CH₂–CH₂–N⁺), 55.49/56.05 (4/5-OCH₃), 64.50 (C–⁺NH₂OH), 111.69 (*C-3), 113.83 (*C-6), 125.08 (C-1), 127.86 (C-2), 128.51 (C-2'/4'/6'), 128.92 (C-3'/5'), 134.72 (C-1'), 147.77 (C-5), 148.58 (C-4).

C₁₈H₂₄N₂O₃ · 2 HCl (389.3)

3.51. 2-[2-(Ethylamino)ethyl]-4,5-dimethoxybenzophenon-O-methyloxim (78)

Nach AV 1: Aus 1.69 g (4 mmol) **19** in 200 ml H₂O und 0.80 g O-Methylhydroxylaminhydrochlorid. Ausb. 76%. Weiße Kristalle aus Et₂O. Schmp. 40 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3200 (NH). MS (100 °C): m/z (%) = 311 (2), 285 (6), 254 (16), 176 (9), 58 (100). ¹H NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.89/0.93 (2t, ³J = 7.1, 3H, N–CH₂–CH₃ [Z/E]), 1.90–2.25 (br, 1H, NH aust.), 2.25–2.70 (m, 6H, Ar–CH₂–CH₂–N–CH₂–CH₃ [Z/E]), 3.78 (s, 0.9H, NOCH₃ [E]), 3.80 (s, 2.1H, NOCH₃ [Z]), 3.67/3.87 (2s, 6H, 5/4-OCH₃ [Z/E]), 6.50 (s, 0.7H, 6-H [Z]), 6.73 (s, 0.3H, 6-H [E]), 6.86 (s, 0.3H, 3-H [E]), 6.94 (s, 0.7H, 3-H [Z]), 7.39 ('s', 5H, arom. H, C₆H₅). C₂₀H₂₆N₂O₃ (342.4)

3.52. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]benzophenon-O-methyloxim (79)

Nach AV 1: Aus 1.65 g (4 mmol) **5** (oder nach AV 2: Aus **9**). Ausb. 65%. Weiße Kristalle aus Et₂O. Schmp. 45–46 °C. Nach den NMR-Spektren E:Z = 15:85. C₁₉H₂₄N₂O₃ (328.4)
Hydrochlorid (**79** · HCl): Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 180–181 °C. Nach den NMR-Spektren E:Z = 15:85. C₁₉H₂₄N₂O₃ · HCl (364.9)

3.53. 4,5-Dimethoxy-4'-methyl-2-[2-(methylamino)ethyl]benzophenon-O-methyloxim (80)

Nach AV 1: Aus 1.69 g (4 mmol) **20** (oder nach AV 2: Aus **73**). Ausb. 69%. Weiße Kristalle aus Et₂O. Schmp. 65 °C. Nach den NMR-Spektren E:Z = 5:95. C₂₀H₂₆N₂O₃ (342.4)

3.54. 4'-Methyl-2-[2-(methylamino)ethyl]benzophenon-O-methyloximhydrochlorid (81 · HCl)

Nach AV 2: Aus 1.45 g (4 mmol) **21** (oder nach **74**). Ausb. 71%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 162–163 °C. Nach den NMR-Spektren E:Z = 1:14. C₁₈H₂₂N₂O · HCl (318.8)

3.55. 2-[2-(Methylamino)ethyl]benzophenon-O-methyloxim (82)

Nach AV 2: Aus 1.40 g (4 mmol) **22** (oder aus **75**). Ausb. 70%. Weiße Kristalle aus Et₂O. Schmp. 32–33 °C. Gemäß NMR nur Z-Oximether sichtbar. C₁₇H₂₀N₂O (268.4)

3.56. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]-4'-nitrobenzophenon-O-methyloximhydrochlorid (83 · HCl)

Nach AV 2: Aus 1.82 g (4 mmol) **7** (oder aus **10**). Ausb. 66%. Blassgelbe Kristalle aus EtOH. Schmp. 144–145 °C. Nach den NMR-Spektren E:Z = 1:29. C₁₉H₂₃N₃O₅ · HCl (409.9)

3.57. 2-[2-(Methylamino)ethyl]-3',5'-dinitrobenzophenon-O-methyloximhydrochlorid (84 · HCl)

Nach AV 2: Aus 1.76 g (4 mmol) **23** (oder aus **76**). Ausb. 55%. Beigefarbene Kristalle aus EtOH. Schmp. 149–151 °C. Nach den NMR-Spektren E:Z = 1:29. C₁₇H₁₈N₄O₅ · HCl (394.8)

3.58. 4'-Methyl-2-[2-(methylamino)ethyl]-3',5'-dinitrobenzophenon-O-methyloxim (85)

Nach AV 2: Aus 1.81 g (4 mmol) **24** (oder aus **77**). Ausb. 58%. Beigefarbene Kristalle aus EtOH. Schmp. 99–102 °C. Nach den NMR-Spektren E:Z = 1:29. C₁₈H₂₀N₄O₅ (372.4)

3.59. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]acetophenon-O-methyloximhydrochlorid (86 · HCl)

Nach AV 1: Aus 1.39 g (4 mmol) **25**. Ausb. 55%. Blassgelbe Kristalle aus EtOH. Schmp. 157–160 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2460 (⁺NH), 1630

(C=N). MS (120 °C): m/z (%) = 266 (<1; M^{++} der Base), 235 (1), 223 (7), 192 (19), 77 (9), 44 (100). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.13 (s, 0.3 H, C-CH₃ [Z]), 2.20 (s, 2.7 H, C-CH₃ [E]), 2.65 (s, 3 H, $^+\text{N-CH}_3$ [E/Z]), 3.23 (s', 4 H, Ar-CH₂-CH₂-N⁺ [E/Z]), 3.81/3.96 (2s, 0.9 H, 4/5-OCH₃, NOCH₃ [Z]), 3.86/3.90/4.00 (3s, 8.1 H, 4/5-OCH₃, NOCH₃ [E]), 6.51 (s, 0.1 H, 6-H [Z]), 6.73 (s, 0.9 H, 6-H [E]), 6.79 (s, 0.1 H, 3-H [Z]), 6.89 (s, 0.9 H, 3-H [E]), 8.0–10.0 (br, 2 H, $^+\text{NH}_2$ aust.). $^{13}\text{C NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 16.30 (C-CH₃ [E]), 22.09 (C-CH₃ [Z]), 28.65 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺ [Z]), 29.08 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺ [E]), 32.19 ($^+\text{NCH}_3$ [E/Z]), 48.64 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺ [Z]), 49.64 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺ [E]), 55.59/56.23 (4/5-OCH₃ [E/Z]), 60.78 (NOCH₃ [Z]), 61.25 (NOCH₃ [E]), 110.86 (C-6 [Z]), 112.05 (C-6 [E]), 112.62 (C-3 [Z]), 113.75 (C-3 [E]), 125.85 (C-1 [Z]), 127.34 (C-1 [E]), 127.85 (C-2 [Z]), 129.14 (C-2 [E]), 147.51 (C-5 [Z]), 147.53 (C-5 [E]), 148.57 (C-4 [Z]), 148.77 (C-4 [E]), 154.31 (C=N [Z]), 155.23 (C=N [E]). $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ (302.8)

3.60. 2-(2-Aminoethyl)-4,5-dimethoxybenzophenon-O-methyloxim (88)

Nach AV 2: Aus 1.07 g (4 mmol) **51**. Ausb. 64%. Weiße Kristalle aus EtOH/Et₂O. Schmp. 93 °C. In den NMR-Spektren kein E-Oximether nachweisbar. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (314.4)

3.61. 2-(2-Aminoethyl)-4,5-dimethoxyacetophenon-O-methyloxim (89)

Nach AV 2: Aus 0.82 g **87** (Georgiev et al. 1979). Ausb. 60%. Weiße Kristalle aus Et₂O. Schmp. 60–62 °C. Nach den NMR-Spektren E:Z = 9:1. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (252.3)

3.62. 2-(2-Aminoethyl)-3',5-dinitrobenzophenon-O-methyloxim (90)

Nach AV 2: Aus 1.19 g (4 mmol) **53**. Ausb. 62%. Beigefarbene Kristalle aus EtOH. Schmp. 115 °C. In den NMR-Spektren kein E-Oximether nachweisbar. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ (344.3)

3.63. 2-(2-Aminoethyl)-4'-methyl-3',5-dinitrobenzophenon-O-methyloxim (91)

Nach AV 2: Aus 1.25 g (4 mmol) **54**. Ausb. 58%. Beigefarbene Kristalle aus EtOH. Schmp. 128 °C. In den NMR-Spektren kein E-Oximether nachweisbar. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ (358.4)

3.64. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]benzophenon-4-phenylsemicarbazonhydroxid (92 · HI)

Nach AV 2: Aus 2.05 g (5 mmol) **5**; 1.50 g 4-Phenylsemicarbazid. Ausb. 60%. Weiße Kristalle aus EtOH. Schmp. 188–189 °C. IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3290 (NH), 2410 (^+NH), 1680 (C=O). MS (180 °C): m/z (%) = 205 (1), 151 (4), 142 (42), 127 (25), 119 (14), 93 (100), 77 (22). $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.49 (s, 3 H, $^+\text{N-CH}_3$), 2.4–2.7 (br, 2 H, Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 2.8–3.2 (br, 2 H, Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 3.75/3.89 (s, 6 H, 4/5-OCH₃), 6.75 (s, 1 H, 6-H), 6.90–7.65 (m, 11 H, 3-H, 2 · C₆H₅), 7.90–8.35 (br, 2 H, $^+\text{NH}_2$ aust.), 8.70–8.95 (br, 1 H, O=C-NH-Ar aust.), 9.06 (s, 1 H, C=N-NH aust.). $^{13}\text{C NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, APT): δ (ppm) = 28.58 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 32.48 ($^+\text{N-CH}_3$), 48.49 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 55.70 (5/4-OCH₃), 111.73 (C-6), 113.52 (C-3), 119.26 (C-2''/6'' [An]), 122.38 (C-4'' [An]), 123.66 (C-1), 126.59 (C-3'/5'), 127.43 (C-2), 128.37 (C-3''/5'' [An]), 128.54 (C-2'/6'), 129.03 (C-4'), 136.92 (C-1'), 138.92 (C-1'' [An]), 147.03 (C-5), 148.56 (C-4), 149.64 (C=N), 152.01 (C=O). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HI}$ (560.4)
Base (**92**): Aus wässriger Lösung von **92** · HI durch Alkalisieren. Umkristallisieren des Niederschlags aus MeOH. Weiße Kristalle. Schmp. 119–121 °C (Zers.). $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (468.6)

3.65. 4'-Methyl-2-[2-(methylamino)ethyl]benzophenon-4-phenylsemicarbazonhydrochlorid (93 · HCl)

Nach AV 2: Aus 1.82 g (5 mmol) **21** analog **92** · HI. Ausb. 58%. Hellgelbe Kristalle aus EtOH. Schmp. 183–184 °C. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$ (423.0)

3.66. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]benzophenon-4-nitrophenylhydrazonhydroxid (94 · HI)

Nach AV 2: Aus 2.05 g (5 mmol) **5**; 1.50 g 4-Nitrophenylhydrazin. Ausb. 51%. Hellgelbe Kristalle aus EtOH. Schmp. 204–205 °C. IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3300, 3270, 3170 (NH), 2410 (^+NH), 1510 (NO₂). MS (210 °C): m/z (%) = 204 (1), 153 (100), 142 (73), 127 (47), 123 (40), 107 (22). $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.44 (s, 3 H, $^+\text{N-CH}_3$), 2.85–3.10 (br, 4 H, Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 3.74/3.90 (2s, 6 H, 4/5-OCH₃), 6.77 (s, 1 H, 6-H), 7.12 (1 H, 3-H), 7.35–7.55 (m, $^3\text{J} = 9.2$, 7 H, arom. H, 2''/6''-H

[Hy], C₆H₅), 8.15 (d', $^3\text{J} = 9.2$, 4 H, 3''/5''-H [Hy], $^+\text{NH}_2$ aust.), 9.50–9.85 (br, 1 H, C=N-NH aust.). $^{13}\text{C NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, APT): δ (ppm) = 28.58 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 32.48 ($^+\text{N-CH}_3$), 48.52 (Ar-CH₂-CH₂-N⁺), 55.68 (5/4-OCH₃), 112.10 (C-6), 112.54 (C-2''/6'' [Hy]), 113.29 (C-3), 123.82 (C-1), 125.66 (C-3''/5'' [Hy]), 126.24 (C-3'/5'), 127.00 (C-2), 128.51 (C-2'/6'), 128.83 (C-4'), 137.59 (C-4'' [Hy]), 138.89 (C-1'), 147.03 (C-5), 148.48 (C-4), 149.67 (C=N), 150.75 (C-1'' [Hy]). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HI}$ (562.4)

3.67. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(methylamino)ethyl]-4'-nitrobenzophenon-4-nitrophenylhydrazon (95)

Nach AV 2: Aus 1.36 g (3 mmol) **7** analog **94** · HI. Ausb. 45%. Gelbe Kristalle aus EtOH. Schmp. 156–158 °C. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6$ (479.5)

3.68. 2-[2-(Methylamino)ethyl]benzophenon-4-nitrophenylhydrazonhydroxid (96 · HI)

Nach AV 2: Aus 1.75 g (5 mmol) **22** analog **94** · HI. Ausb. 56%. Hellgelbe Kristalle aus EtOH. Schmp. 199–201 °C. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HI}$ (502.4)

3.69. 2-[2-(Allylamino)ethyl]-4,5-dimethoxybenzophenon-4-nitrophenylhydrazonhydrobromid (97 · HBr)

Nach AV 2: Aus 1.94 g (5 mmol) **26** analog **94** · HI. Ausb. 70%. Gelbe Kristalle aus EtOH. Schmp. 212–213 °C. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HBr}$ (541.4)
Base (**97**): Aus wässriger Lösung von **97** · HBr durch Alkalisieren. Umkristallisieren des Niederschlags aus EtOH. Gelbe Kristalle. Schmp. 174–175 °C (Zers.). $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (460.5)

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- Appenroth K, Reichenbacher M, Paetzold R (1981) Thermochromism and photochromism of aryl substituted acyclic azines. *Tetrahedron* 37: 569–573.
- Beke D, Harsányi K, Korbonits D (1958) Eine neue Isochinolin-Ringschlussreaktion. I. *Acta Chim Acad Sci Hung* 13: 377–383.
- Beke D, Harsányi K, Korbonits D (1959) Eine neue Isochinolin-Ringschlussreaktion. III. *Acta Chim Acad Sci Hung* 19: 259–266.
- Beke D, Szántay C, Bárczai-Beke M (1960) Vergleichende kinetische Untersuchung der Reaktion des Cotarnins sowie einiger aromatischer Aldehyde mit Cyanwasserstoff. *Liebigs Ann Chem* 636: 150–158.
- Blatt AH (1933) The Beckmann rearrangement. *Chem Rev* 12: 215–260.
- Breves H (1992) Ring-Ketten-Isomerie bei der Reaktion 1-substituierter 3,4-Dihydroisochinoliniumsalze mit Nukleophilen. Dissertation Universität Düsseldorf.
- Finkelstein J, Brossi A (1967) The synthesis of tetrahydroisoquinolines from 1,4-dihydro-3(2H)-isoquinolones. *J Heterocycl Chem* 4: 315–318.
- Gardent J (1955) Contribution à l'étude des dihydro- et tétrahydroisoquinoléines substituées en I. *Ann Chim (Paris)* 10: 413–454.
- Gardent J (1957) Sur un aspect nouveau des dihydro-isoquinoléines substituées en I. Leur caractère de cétimines internes (I^{re} partie). *Bull Soc Chim Fr* 1260–1270.
- Gardent J (1960) Sur un aspect nouveau des dihydro-isoquinoléines substituées en I. Leur caractère de cétimines internes (2^e partie). *Bull Soc Chim Fr* 114–118.
- Georgiev VSt, Carlson RP, Van Inwegen RG, Khandwala A (1979) Drug-induced modifications of immune response. I. Substituted 1-phenylisoquinolines. *J Med Chem* 22: 348–352.
- Harwood HJ, Johnson TB (1934) Isoquinoline derivatives. III. 3-Isoquinolinecarboxylic acids. *J Am Chem Soc* 56: 468–469.
- Kalinowski H-O, Kessler H (1972) Fast isomerizations about double bonds. *Top Stereochem* 7: 295–383.
- Karabatsos GJ, Taller RA (1968) Structural studies by nuclear magnetic resonance-XV. Conformations and configurations of oximes. *Tetrahedron* 24: 3347–3360.
- Knabe J, Sierocks K (1970) Dihydroisochinolin-Umlagerung. 10. Mitt.: Zum Mechanismus der Umlagerung tertärer 1,2-Dihydroisochinoline. *Arch Pharm (Weinheim, Ger.)* 303: 77–86.
- Knorr R (1980) Empirical substituent parameters for E/Z equilibrium constants. *Chem Ber* 113: 2441–2461.
- Kröhnke F, Vogt I (1956) Methylketon-Addukte der Chinolinium- und Isochinolinium-Reihe. Über Pseudobasen III. *Liebigs Ann Chem* 600: 211–228.
- McCarthy CG (1970) *Syn-anti* isomerizations and rearrangements. In: Patai S (ed.) *The chemistry of the carbon-nitrogen double bond*, New York, p. 363–464.

- McCoubrey A, Mathieson DW (1949) Contributions to the chemistry of isoquinolines. Part I. The synthesis of diamino-1-phenylisoquinoline methiodides in a search for new trypanocides, with some observations on the nitration of 1-phenylisoquinoline. *J Chem Soc* 696–701.
- Möhrle H, Breves H (2003) Reaktionen von *N*-quartären 1-Phenyl-3,4-dihydroisochinolinium-Verbindungen mit Nucleophilen – Produkte und ihre Isomerie – 1. *Mitt. Pharmazie* 58: 181–191.
- Mohunta LM, Ray JN (1934) Experiments on the synthesis of isoquinoline derivatives. Part III. A synthesis of corydaldine. *J Chem Soc* 1263–1264.
- Paetzold R, Reichenbacher M, Appenroth K (1981) Die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung: Spektren, Struktur, thermische und photochemische *E/Z*-Isomerisierung. *Z Chem* 21: 421–430.
- Pines SH, Chamerda JM, Kozlowski MA (1966) Cleavage of oximes with bisulfite. A general procedure. *J Org Chem* 31: 3446–3447.
- Rajagopalan S, Ganapathi K (1942) Chemotherapy of bacterial infections. VI. Synthesis of *N*¹-substituted sulfanilamides: poly- and heterocyclic derivatives. *Proc Indian Acad Sci* 15A: 432–436. *C A* 37: 1124.
- Schultz J, Goldberg MA, Ordas EP, Carsch G (1946) Attempts to find new antimalarials. IX. Derivatives of phenanthrene, I. Amino alcohols of the type –CHOHCH₂NH₂, derived from 9-bromophenanthrene. *J Org Chem* 11: 307–313.
- Smith PAS, Antoniadis EP (1960) The interplay of steric and electronic factors affecting geometrical isomerism of diaryl ketimine derivatives. *Tetrahedron* 9: 210–229.
- Zinner G, Kliegel W (1966) Über die Oxydation sekundärer Amine mit Wasserstoffperoxid. 23. *Mitt. über Hydroxylamin-Derivate. Arch Pharm (Weinheim, Ger.)* 299: 166–173.