

# Reaktionen von Isochinolinium-Salzen mit Hydroxylamin-Derivaten, 3. Mitteilung. Mechanismus der Aminoxid-Bildung

Reactions of Isoquinolinium Salts with Hydroxylamine Derivatives,  
3rd Communication. Mechanism of Amine Oxide Generation

H. Möhrle\* and R. Nießen

Institut für Pharmazeutische Chemie, Heinrich-Heine-Universität, Universitätsstr. 1,  
D-40225 Düsseldorf

Herrn Prof. Dr. B. C. Lippold zum 60. Geburtstag gewidmet

\* Sonderdruckerfordernungen an Prof. Dr. H. Möhrle. Fax: (02 11) 811-3085.

Z. Naturforsch. **54b**, 913–922 (1999); eingegangen am 4. Mai 1999

Amidine, Nitrone, N-Hydroxyaminal, E/Z-Enamine, *o*-(Enamino)-benzaldehyde-oxime

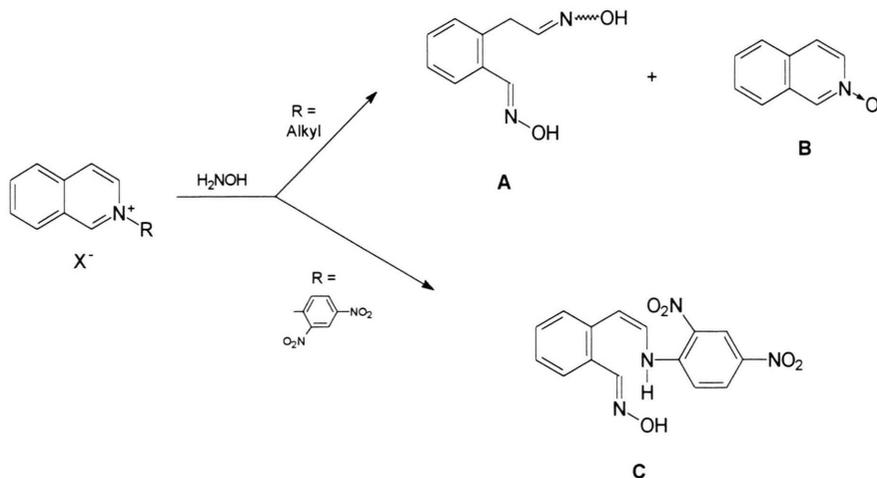
2-Methylpapaverinium iodide (**1**) reacted with hydroxylamine to papaverine-N-oxide (**2**), but without a detectable intermediate and only in moderate yield, caused by the steric hindrance of the 1-substituent. The ring opened product of 2-dinitrophenylisoquinolinium salt with hydroxylamine, the enamine-oxime **3b** gave rise to a 3-substituted cyclic nitron (**6**), when heated with triethylamine. This alkali-stable compound was transformed with acid quantitatively to isoquinoline-N-oxide (**4**). The enamionitrile **9c**, treated with triethylamine showed cyclization to the iminoisoquinoline **10**, which by loss of nitrous acid produced the tetracyclic azaindole **11**. The 2-methoxyisoquinolinium salt **16** was cleaved with *O*-methylhydroxylamine to the resistant di(*O*-methyloximes) (**20a/b**), unable to form the amine oxide **4**. From these and former results, a mechanism for the ring opening of cycliminium salts and the recyclization to amine oxides was proposed.

## Einleitung

Bei der Umsetzung von *N*-(Alkyl)-isochinoliniumsalzen mit Hydroxylamin [1] konnten keine ringgeöffneten Zwischenprodukte mit erhaltener Enaminfunktion nachgewiesen werden. Offensichtlich erfolgte sofort Weiterreaktion zu entspre-

chenden Dioximen (**A**) bzw. zum *N*-Oxid (**B**). Grundsätzlich änderte auch eine Substitution am aromatischen Kern mit elektronisch wirksamen Gruppen den qualitativen Reaktionsverlauf nicht.

Andererseits entstand unter gleichen Bedingungen bei der Reaktion von *N*-Dinitrophenylisochinoliniumsalzen mit Hydroxylamin [2] nur das



Schema 1

ringoffene Enamin-oxim **C** und kein Aminoxid. Um weitere Information über den Mechanismus der N-Oxid-Bildung zu erhalten, sollten deshalb eine N-Alkyloisochinoliniumverbindung mit einem sterisch anspruchsvollen Substituenten in 1-Stellung mit Hydroxylamin umgesetzt und zum andern die Möglichkeiten einer Cyclisierung des ringoffenen N-Dinitrophenyl-Derivats **C** untersucht werden.

## Ergebnisse und Diskussion

### 1. 2-Methylpapaveriniumiodid

Als Modellsubstanz mit einem raumerfüllenden Rest in 1-Position und elektronisch wirksamen Methoxygruppen wurde der Naturstoff Papaverin nach Quaternisierung als Methoiodid **1** [3] eingesetzt.

Bei der Behandlung von **1** mit überschüssigem reinem Hydroxylamin in Methanol bei 65 °C war die Umsetzungsrate sehr gering, in Pyridin bei 80 °C zwar deutlich höher, ohne jedoch – auch nach längeren Einwirkungszeiten – quantitativ zu reagieren.

Mit der Pyridin-Methode wurden dünnschichtchromatographisch neben dem Aminoxid **2** als Hauptkomponente und der Ausgangssubstanz **1** mehrere Nebenprodukte beobachtet, die z. T. mit Kupfer(II)-chlorid-Lösung eine Detektion zeigten, was auf eine offenkettige Oximstruktur hindeuten konnte. Da erwartungsgemäß der nucleophile Angriff an C-1 in **1** erschwert war, mußte grundsätzlich auch mit einer Spaltung der (C-3)-N-Bindung gerechnet werden, wie sie bei Ringöffnungsreaktionen von **1** mit alkoholischer Alkylaminlösung beobachtet worden war und zu substituierten 1-Naphthylaminen als Folgeprodukten geführt hatte [4].

Bei der Säulenchromatographie an Kieselgel konnte jedoch nur das N-Oxid **2** isoliert und als Perchlorat charakterisiert werden, dessen Struk-

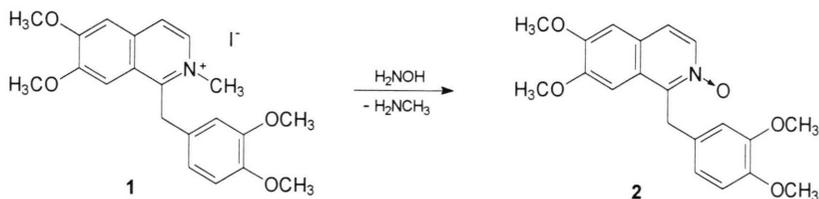
tur durch Synthese der Vergleichssubstanz gesichert wurde [5]. Die Salzbildung erfolgte dabei im Verhältnis N-Oxid zu Perchlorsäure von 2:1.

Einfacher war **2** nach einer „modifizierten Pyridin-Methode“ in über 50-proz. Ausbeute zugänglich, wenn der Rückstand nach Abziehen des Pyridins mit verdünnter Salzsäure behandelt wurde. Dabei gingen die Nebenprodukte weitgehend in **2** über, das nach Neutralisation mit Alkali und Extraktion mit Chloroform auf Zugabe von Perchlorsäure als kristallines Salz erhalten wurde.

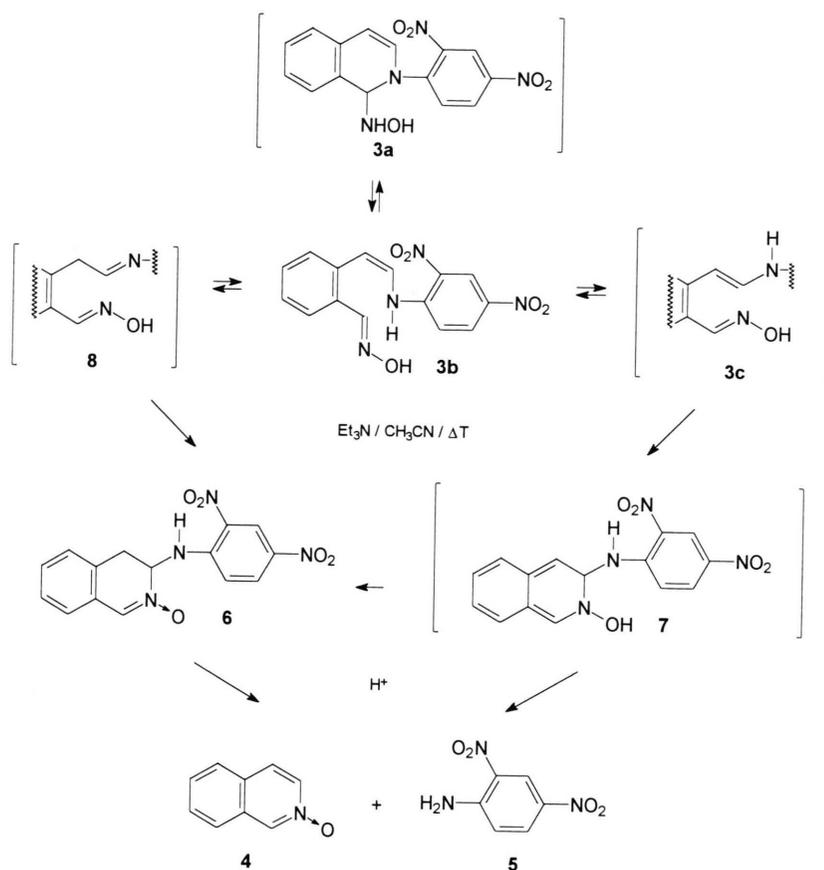
### 2. 2-[2-(2,4-Dinitrophenylamino)-ethenyl]-benzaloxim

Tamura [6] hatte gefunden, daß sich das Enamin-Oxim **3b** unter „forcierten“ Bedingungen in saurem Milieu zum N-Oxid **4** und zu 2,4-Dinitroanilin (**5**) umsetzte, während es thermisch weitgehend stabil war. Um zu prüfen, ob ein Ringschluß auch basenkatalysiert möglich ist, wurde **3b** in Acetonitril mit Triethylamin unter Rückfluß erhitzt. Dabei traten in geringen Mengen die bekannten Produkte **4** und **5** auf. Überraschenderweise konnte jedoch als Hauptkomponente die Vorstufe **6** in guter Ausbeute isoliert werden.

Die Cyclisierung kann hierbei nach Z/E-Isomerisierung von **3b** zu **3c** in einem electrocyclischen Prozeß verlaufen. Andererseits stellt **3c** formal ein vinyloges N-Hydroxyamidin dar, das einen intramolekularen Angriff des Oximstickstoffs am 2-Ethenyl-C-Atom erlaubt. In beiden Fällen resultiert als Zwischenstufe dasselbe N-Hydroxyaminal **7**, das sich unter Protonenwanderung zum Nitron **6** stabilisiert. Weniger wahrscheinlich erscheint ein nucleophiler Angriff des Oximstickstoffs in dem potentiellen Imin **8**, zumal die Bildungstendenz dieses Tautomers gering sein dürfte, wie spektroskopische Untersuchungen an verwandten Verbindungen belegten [7].



Schema 2



Schema 3

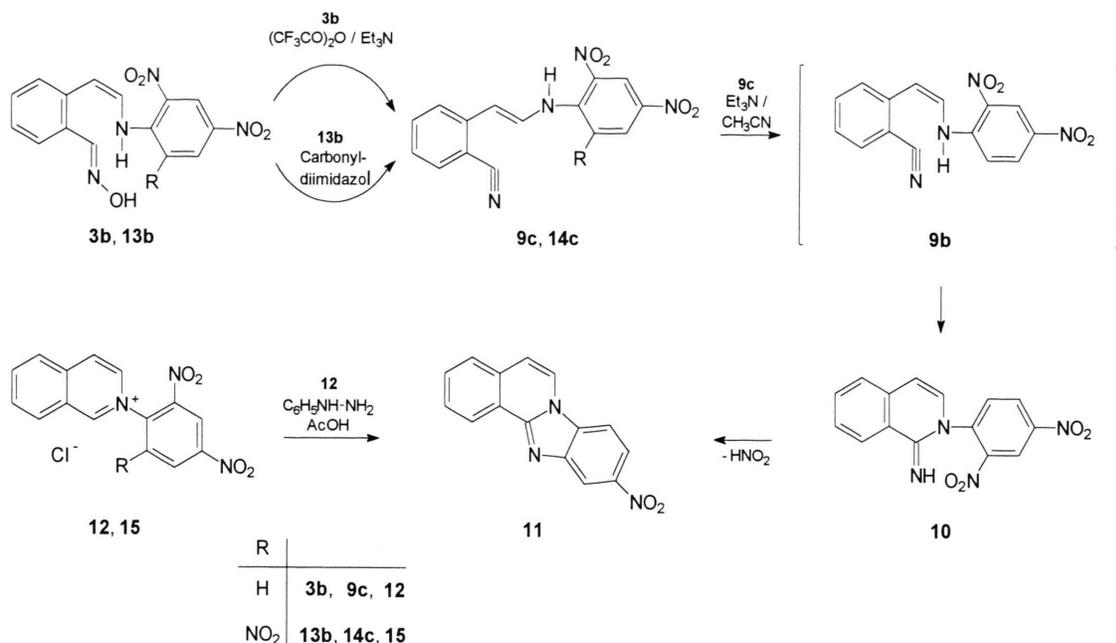
Das Zwischenprodukt **6** konnte aber nicht nur unter basischen, sondern auch unter schwach sauren Cyclisierungsbedingungen festgestellt werden. Eine Lösung des Oxims **3b** in Acetonitril zeigte mit einigen Tropfen Trifluoressigsäure nach vierstündigem Stehen bei Raumtemperatur im dünn-schichtchromatographischen Vergleich neben **4** und **5** die Bildung von **6**. In stärker saurem Milieu zerfällt **6** rasch und vollständig in **4** und **5**.

### 3. 2-[2-(2,4-Dinitrophenylamino)-ethenyl]-benzonnitril

Grundsätzlich weist auch der Enaminstickstoff des Oxims **3b** eine nucleophile Potenz auf. Doch kann der intramolekulare Angriff auf die Oximfunktion nur in Umkehrung der Ringöffnung zum thermodynamisch ungünstigeren Tautomer **3a** [2]

führen. Bei dem Angebot einer geeigneten Reaktionsgruppe sollte jedoch ein entsprechender, aber irreversibler Cyclisierungsschritt möglich sein. Das Oxim **3b** wurde deshalb mit Trifluoressigsäureanhydrid/Triethylamin zum Nitril **9c** dehydratisiert, dessen Vinylprotonen nach dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in der E-Konfiguration vorlagen. **9c** wurde anschließend analog dem Oxim **3b** mit Triethylamin in siedendem Acetonitril behandelt, wobei aus dem Rohprodukt durch Umkristallisieren das schwerlösliche 10-Nitrobenzimidazo[2,1-a]isochinolin (**11**) sowie nach zusätzlicher säulenchromatographischer Aufarbeitung das cyclische Amidin **10** resultierte.

Offensichtlich erfolgte nach der Isomerisierung von **9c** zur Z-Form **9b** der Angriff des Enaminstickstoffs an der Nitrilfunktion unter Cyclisierung zum Amidin **10**. Mit reinem **10** konnte gezeigt



Schema 4

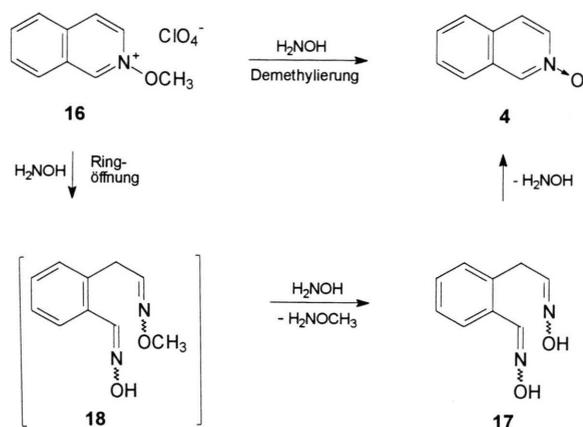
werden, daß dieses unter den Versuchsbedingungen langsam zum stabilen Endprodukt **11** weiterreagierte, dessen Struktur durch unabhängige Synthese aus **12** mit Phenylhydrazin in Eisessig gesichert wurde [8].

Die Umsetzung von **10** zu **11** war als Additions-Eliminierungs-Mechanismus am 2,4-Dinitrophenylrest zu deuten, wobei die Amidinfunktion als Nucleophil und die Nitrogruppe als Nucleofug fungierte. Für diesen Substantyp gab es bisher nur wenige Beispiele [9], da solche Reaktionen eher an Polynitroaromaten, die eine stärkere Elektronenverarmung am aromatischen C-Atom aufweisen, ablaufen. Deshalb wurde als Pikrylderivat das entsprechende Enamin-Oxim **13b** mit Trifluoressigsäure/Triethylamin umgesetzt, wobei aber vollständige Zersetzung eintrat, so daß das Nitril **14c** nur nach der Carbonyldiimidazol-Methode zugänglich war. Indessen gelang es aufgrund der Empfindlichkeit der Trinitrophenyl-derivate – trotz Variation der Versuchsbedingungen – nicht, eine Cyclisierung von **14c** zu erreichen. Auch ausgehend von der Iminiumverbindung **15** konnte mit Phenylhydrazin kein analoges tetracyclisches Dinitrophenyl-Derivat erhalten werden.

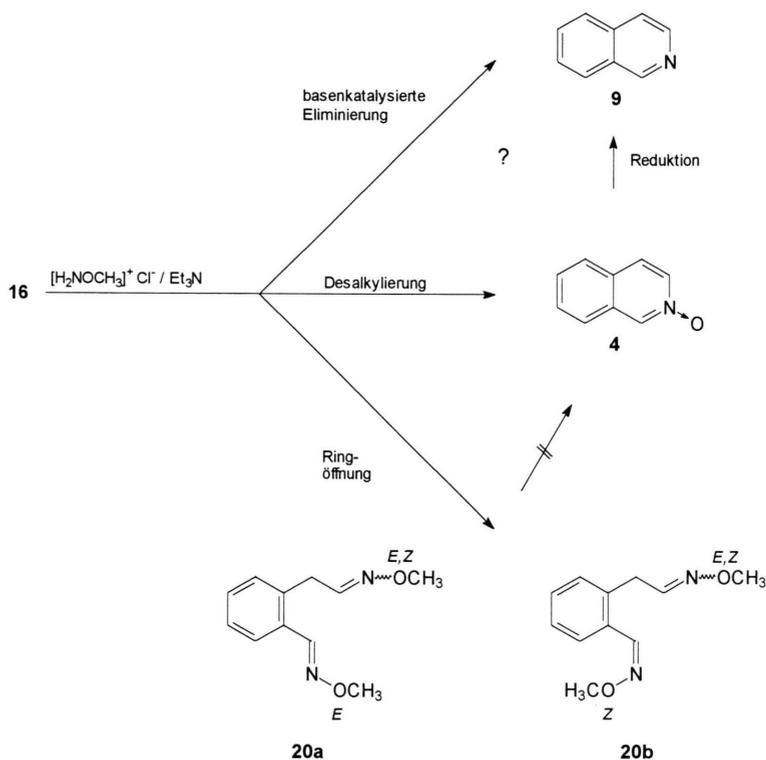
#### 4. 2-Methoxyisochinoliniumperchlorat

Grundsätzlich können quartäre N-Alkoxyheterocyclen [10] mit Nucleophilen in Abhängigkeit ihres HSAB-Charakters [11] auf verschiedene Weise reagieren.

Bei einer orientierenden Umsetzung von 2-Methoxyisochinoliniumperchlorat (**16**) mit Hydroxylamin konnte durch dünnschichtchromatographischen Vergleich das N-Oxid **4** und das Dioxim **17** neben weiteren Substanzen, die nicht identifiziert wurden, gesichert werden. Als primäres Ringöffnungsprodukt war dabei das mono-O-methylierte Dioxim **18** anzunehmen, das mit überschüssigem Hydroxylamin unter Austausch des Oximether-Restes zumindest teilweise zu **17** weiter reagieren sollte. Aufgrund der möglichen Stereoisomere mußte daher mit einer unübersichtlichen Palette an instabilen Verbindungen der Mischform **18** als auch des Typs **17** gerechnet werden. Außerdem war keine sichere Aussage über den Mechanismus der N-Oxidbildung zu treffen, da diese durch eine Transmethylierungsreaktion von **16** auf das Nucleophil ohne Ringöffnung [10] erfolgen oder nach einer Ringspaltung über die Dioximderivate **18** bzw. **17** unter erneuter Cyclisierung ablaufen konnte.



Schema 5



Schema 6

Deshalb schien es sinnvoller, die Umsetzung von **16** mit O-Methylhydroxylamin zu untersuchen, weil mit diesem Reagenz im Falle einer Ringöffnung stabile Dioximether des Typs **20** zu erwarten waren, die nicht zu **4** recyclieren sollten.

In Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) unterlag **16** mit O-Methylhydroxylaminhydrochlorid/Hilfsbase hauptsächlich einer Desalkylierung zum N-Oxid **4**. Als weitere Produkte wurden über eine Kieselgelsäule ca. 2% Isochinolin (**19**) sowie

die beiden Di(O-methyloxime) **20a** und **20b** in etwa 30- bzw. 2-proz. Ausbeute abgetrennt. Für die Entstehung von **19** war entweder eine basenkatalysierte Eliminierung aus **16** oder wahrscheinlicher eine Reduktion von **4** anzunehmen. Die Strukturen von **20a** und **20b** konnten nach bekannten Kriterien [1] <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch eindeutig zugeordnet werden. **20a** besaß demnach an der aromatischen Oximethergruppe E-, **20b** dagegen Z-Konfiguration. Die aliphatische Oximetherfunktion lag in den beiden getrennten isomeren Benzaldehydoximethern jeweils als E/Z-Gemisch vor. Die Energiebarriere zwischen E- und Z-Form war offensichtlich bei der aromatischen Aldoximethergruppe groß genug, um eine säulenchromatographische Trennung praktisch ohne Isomerisierung zu ermöglichen. Erwartungsgemäß konnte auch keine Recyclisierung von **20a** und **20b** zur Ausgangsverbindung **16** oder zum N-Oxid **4** beobachtet werden.

Führte man die Umsetzung von **16** mit O-Methylhydroxylamin statt in HMPT in Methanol durch, so ließen sich Ringöffnungsprodukte nur noch in sehr geringer Konzentration dünnschichtchromatographisch nachweisen. Neben unverändertem **16** war hauptsächlich das N-Oxid **4** zu erkennen.

Dies zeigte, daß in HMPT die Nucleophilie des Reagenzes erhöht ist und damit seine Fähigkeit zunimmt, eine Spaltung des Isochinolinrings, die mit einem beträchtlichen Verlust an Resonanzenergie verbunden ist, zu initiieren. Als Folge nahm der Anteil der Ringöffnungsreaktion im dipolar aprotischen Lösungsmittel HMPT auf Kosten der N-Oxidbildung durch Desalkylierung zu. Damit gelang es auch erstmalig in der Reihe der N-Alkoxyisochinoliniumsalze offenkettige Ringspaltungsprodukte zu erhalten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

Die Ringöffnung von quartären Isochinoliniumsalzen ist außer von ihren N- und Kern-Substituenten auch von der nucleophilen Potenz des Reagenzes Hydroxylamin, d. h. von dem Lösungsmittel in dem die Umsetzung vorgenommen wird, abhängig (vgl. Schema 7).

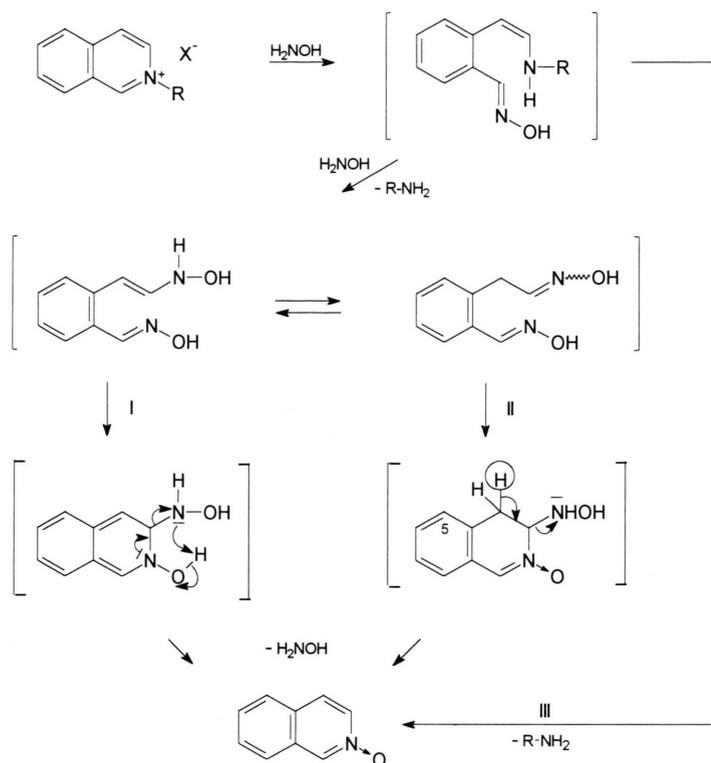
Bei aromatischer und aliphatischer N-Substitution entsteht in erster Stufe jeweils ein Enamin-Oxim. Dieses ist aber nur bei einem stark elektronegativ substituierten Amin, z. B. 2,4-Dinitrophenylamin [2], beständig und als einziges Produkt zu iso-

lieren; das N-Oxid wird hierbei nicht erhalten. Durch basische Behandlung liefert die ringoffene Spezies in einer electrocyclischen Reaktion ein cyclisches Hydroxylaminderivat, das sich unter Protonenwanderung zum 3-substituierten Nitron stabilisiert. Beim Ansäuern ergibt das Nitron unter Abspaltung des protonierten Amins substituenten und Aromatisierung sofort das Aminoxid (vgl. Schema 5).

Bei den stärker basischen Amins substituenten ist das Enamin-Oxim nicht faßbar. Vielmehr erfolgt mit Hydroxylamin ein Aminaustausch am Enamin unter Bildung von diastereomeren Dioximen als Intermediat und dem Aminoxid als Endprodukt. Durch Ansäuern resultiert aus den Dioximen ebenfalls das N-Oxid. Die Entstehung des Aminoxids ohne Zugabe von Säure ist aus einer Cyclisierung, die entweder über ein Enhydroxylamin electrocyclisch (Weg I) oder aus einer intramolekularen nucleophilen Addition erfolgt (Weg II), zu erklären, wonach aufgrund der ausreichenden Basizität des Hydroxylamin-Restes über eine intramolekulare Wasserstoffbrücke (Weg I) oder durch einen Protonentransfer aus der aktiven Methylengruppe auf die Hydroxylaminfunktion (Weg II) eine teilweise Amineliminierung unter Aromatisierung zum N-Oxid führt. Grundsätzlich ist die Aminoxidbildung auch ohne Aminaustausch direkt aus dem Enamin-Oxim (Weg III) in analoger Weise möglich, aber aufgrund der stöchiometrischen Vorgaben und der experimentellen Befunde scheint diesem Weg allenfalls untergeordnete Bedeutung zuzukommen.

Für den vorgeschlagenen Mechanismus spricht auch die Tatsache, daß bei normaler Reaktionszeit aus den 5-Nitro-Verbindungen ohne isolierbare Intermediate sofort quantitativ das N-Oxid entsteht [1], weil die Nitrogruppe durch Förderung der Aromatisierung und Acidifizierung die Amineliminierung begünstigt.

Die Umsetzung von 2-Methoxyisochinoliniumsalz mit Hydroxylamin bzw. O-Methylhydroxylamin erhärtet diesen Reaktionsverlauf, denn im dipolaren Lösungsmittel HMPT konnten erstmals unter Ringöffnung Di(O-methyldioxim)-Derivate erhalten werden, die jedoch unter diesen Bedingungen kein Aminoxid lieferten. Dies deshalb, weil aus der NOCH<sub>3</sub>-Gruppe kein Protonentransfer zur Protonierung des 3-Substituenten (Weg I) bzw. zur Stabilisierung des Produkts der nucleophilen Addition (Weg II) möglich ist.



Schema 7

## Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Mikroskopheiztisch Reichert Thermovar. – Sdp.: Mettler FP 5/51. – CHN-Analysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer. – IR: Perkin-Elmer 177. – MS: Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV.  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR: Hitachi/Perkin-Elmer R-24 B; Varian FT-80A; Bruker AMX 500 (TMS interner Standard;  $\delta$ -Skala in ppm;  $J$ -Werte in Hz). – Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit. [12].

### *Bis*-[1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisochinolin-2-oxid]perchlorat [(2)<sub>2</sub>·HClO<sub>4</sub>]

0.5 g (1.04 mmol) 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-2-methylisochinolinium-iodid (**1**) [3], gelöst in 30 ml Pyridin, wurden mit 0.35 g (10.4 mmol) freiem Hydroxylamin [13] 24 h bei 80 °C erhitzt, wonach die dünnenschichtchromatographische Kontrolle keine vollständige Umsetzung anzeigte. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. weitgehend entfernt, der Rückstand

in 20 ml Methanol aufgenommen, mit 1 N Salzsäure angesäuert und die Lösung 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Methanols und Zusatz von 20 ml Wasser wurde mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 3–4 eingestellt, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde nach wiederholtem Waschen mit Wasser, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig Ethanol aufgenommen, mit 70-proz. Perchlorsäure angesäuert und der entstandene Niederschlag durch Etherzusatz vervollständigt. Ausb. 0.22 g (52%). Weiße Nadelchen. Schmp. 221–222 °C (Methanol). – IR (KBr): 3070; 2950; 2840; 1615  $\text{cm}^{-1}$ . – MS (250 °C):  $m/z$  (%) = 355 (11;  $\text{M}^+$  der Base); 339 (49); 338 (100); 324 (45); 322 (29); 308 (16). –  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.34 (d, 2H, 2·3-H,  $^3J = 7.1$ ); 7.89 (d, 2H, 2·4-H); 7.58/7.55 (2s, 2·2H, 2·[5-H, 8-H]); 7.10 (s', 2H, 2·[1 arom. H]); 7.1–6.85 (br, 1H?,  $\text{H}^+$ , gemittelttes Signal mit Wasser aus DMSO, aust.); 6.80 (s', 4H, 2·[2 arom. H]); 4.78 (s, 4H, 2·CH<sub>2</sub>); 3.95 (s, 12H, 4·OCH<sub>3</sub>); 3.69 (s, 6H, 2·OCH<sub>3</sub>); 3.67 (s, 6H, 2·OCH<sub>3</sub>).

(C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>)<sub>2</sub>·HClO<sub>4</sub> (811.2)

Ber. C 59.22 H 5.34 N 3.45%,

Gef. C 59.11 H 5.39 N 3.45%.

Das Produkt stimmte in allen Eigenschaften mit der Vergleichssubstanz überein, die aus Papaverin nach Lit. [5] dargestellt und ins Perchlorat überführt wurde.

*3-(2,4-Dinitrophenylamino)-3,4-dihydroisochinolin-2-oxid (6)*

Eine Suspension von 0.5 g (1.52 mmol) **3b** in 100 ml Acetonitril wurde mit 3 g (29.64 mmol) Triethylamin 40 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels ließ sich im Rückstand dünnschichtchromatographisch neben einer Hauptkomponente in geringer Menge Isochinolin-2-oxid (**4**) und 2,4-Dinitroanilin (**5**) durch Vergleich mit authentischen Substanzen nachweisen. Zur Isolierung des Hauptprodukts wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser versetzt und wiederholt mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der vereinigten organischen Phasen resultierte eine Kristallmasse, die unter Zusatz von 2 ml Methanol abfiltriert und mit Ether gewaschen wurde. Umkristallisation erfolgte aus heißem Acetonitril. Ausb. 0.37 g (74%). Gelbe Kristalle. Schmp. 199–201 °C. – IR (KBr): 3340; 1615; 1595; 1510 cm<sup>-1</sup>. – MS (200 °C): *m/z* (%) = 328 (8; M<sup>+</sup>); 296 (16); 146 (78); 130 (71); 118 (95); 77 (100). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 8.84 (d, 1H, 3'-H, <sup>4</sup>J = 2.7); 8.80 (d, 1H, NH, <sup>3</sup>J = 9.1, mit D<sub>2</sub>O aust.); 8.34 (dd, 1H, 5'-H, <sup>3</sup>J = 9.6, <sup>4</sup>J = 2.7); 7.95 (s, 1H, 1-H); 7.82 (d, 1H, 6'-H, <sup>3</sup>J = 9.6); 7.43–7.39 (m, 1H, 5-H); 7.39–7.33 (m, 3H, 6–8-H); 6.08 (sxt, 1H, 3-H, nach D<sub>2</sub>O-Aust.: dd, X-Teil von ABX); 3.64 (dd, 1H, 4-H<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J = 16.5, J<sub>BX</sub> = 9.0); 3.58 (dd, 1H, 4-H<sub>A</sub>, <sup>2</sup>J = 16.5, J<sub>AX</sub> = 5.4). – <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 147.81 (C-1'); 136.97 (C-4'); 131.23 (C-2'); 130.99 (C-1); 129.29 (C-5'); 128.89 (<sup>#</sup>C-6); 128.35 (C-4a); 128.02 (C-8a); 127.92 (C-5); 127.80 (<sup>#</sup>C-7); 125.25 (C-8); 122.68 (C-3'); 118.34 (C-6'); 73.42 (C-3); 33.00 (C-4). <sup>#</sup> Zuordnung austauschbar. Zuordnungen erfolgten anhand von *HH*-COSY-, *HH*-NOESY-, HMQC- und HMBC-Spektren.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (328.3)

Ber. C 54.88 H 3.68 N 17.07%,

Gef. C 55.02 H 3.78 N 16.81%.

*2-[2-(2,4-Dinitrophenylamino)-ethenyl]-benzonitril (9c)*

0.5 g (1.52 mmol) **3b** wurden in 40 ml trockenem Aceton gelöst, mit 0.6 g (6 mmol) Triethylamin versetzt und dazu unter Eiskühlung 0.63 g (6 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft. Nach 2.5 h Erhitzen unter Rückfluß wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit 100 ml Methylenchlorid versetzt und der ungelöste Anteil von **9c** abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Methylenchlorid-Filtrat wurde wiederholt mit Wasser gegengeschüttelt, dann getrocknet und eingengt. Die auftretende Fällung und der erste Niederschlag wurden vereinigt und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.31 g (66%). Rote Kristalle. Schmp. 230–232 °C. – IR (KBr): 3290; 2220; 1645; 1610; 1585; 1520 cm<sup>-1</sup>. – MS (220 °C): *m/z* (%) = 310 (14; M<sup>+</sup>); 309 (12); 264 (30); 218 (100); 190 (39); 116 (59). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 10.52–10.38 (br, 1H, NH, aust.); 8.83 (d, 1H, 3'-H); 8.37 (dd, 1H, 5'-H); 8.2–7.23 (m, 6H, 5 arom. H, C=CH-N); 7.01 (d, 1H, Ar-CH=C, <sup>3</sup>J = 13.6, E-Form).

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (310.3)

Ber. C 58.07 H 3.25 N 18.06%,

Gef. C 57.94 H 3.21 N 17.92%.

*10-Nitrobenzimidazo[2,1-a]isochinolin (11)*

Eine Suspension von 0.8 g (2.58 mmol) **9c** in 200 ml Acetonitril wurde mit 5 g (0.05 mol) Triethylamin 7 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fiel ein Niederschlag aus, der hauptsächlich aus schwerlöslichem **11** bestand und abgetrennt wurde. Beim Einengen der Mutterlauge resultierte ein Rückstand, der mit Methylenchlorid versetzt und dann vom ungelösten Anteil abgenutscht wurde. Das Filtrat wurde nach Wasserzugabe mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, das nach Trocknen und weitgehendem Einengen erneut eine Fällung ergab. Während die Mutterlauge, die **10** sowie Reste von **11** und **9c** enthielt, zur Gewinnung von **10** mittels Säulenchromatographie aufgetrennt wurde, konnte aus den vereinigten Niederschlägen durch Umkristallisation aus Dimethylsulfid **11** rein erhalten werden. Ausb. 0.39 g (57%). Gelbe Kristalle. Schmp. 300–301 °C (Lit. [8] 295 °C). – IR (KBr): 1645; 1595; 1515 cm<sup>-1</sup>. – MS (250 °C): *m/z* (%) = 263 (100; M<sup>+</sup>); 233 (7); 217 (82); 216 (61); 205 (33); 190 (48); 128 (28). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 8.90 (d, 1H, 1 arom. H); 8.76–7.75 (m, 7H, 7 arom. H); 7.45 (d, 1H, 1 arom. H).

$C_{15}H_9N_3O_2$  (263.3)

Ber. C 68.44 H 3.45 N 15.96%,  
Gef. C 68.42 H 3.42 N 15.75%.

Nach Lit. [8] wurde aus 2-(2,4-Dinitrophenyl)-isochinoliniumchlorid (**12**) die Verbindung **11** hergestellt, die in allen Eigenschaften mit dem gewonnenen Produkt übereinstimmte.

2-(2,4-Dinitrophenyl)-1-imino-1,2-dihydroisochinolin (**10**)

Die bei der Gewinnung von **11** erhaltene Mutterlauge [DC: Kieselgel; Fließmittel Chloroform/Ethylacetat 20 + 80;  $R_f = 0.74$  (**9c**); 0.63 (**11**); 0.17 (**10**)] wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgetrennt (Durchmesser 3 cm, Länge 60 cm, Eluens bis zur Abtrennung von **9c** und **11**: Chloroform/Ethylacetat 20 + 80; danach reines Ethylacetat). Umkristallisation aus Chloroform unter Zusatz von Petrolether (40–60 °C). Ausb. 0.08 g (10%). Hellrote Kristalle. Schmp. ab 139 °C Zers. – IR (KBr): 3380; 1540  $cm^{-1}$ . – MS (110 °C):  $m/z$  (%) = 310 (9;  $M^+$ ); 309 (9); 264 (45); 263 (41); 218 (100); 217 (68); 190 (50). –  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.77 ('d', 1H, 3'-H); 8.67 ('dd', 1H, 5'-H); 8.25 (s br, 1H, NH, aust.); 8.20 ('d', 1H, 8-H); 7.94 (d, 1H, 6'-H); 7.63–7.34 (m, 3H, 5–7-H); 7.26 (d, 1H, 3-H,  $^3J = 7.5$ ); 6.35 (d, 1H, 4-H).

$C_{15}H_{10}N_4O_4$  (310.3)

Ber. C 58.07 H 3.25 N 18.06%,  
Gef. C 58.15 H 3.26 N 18.14%.

2-[2-(2,4,6-Trinitrophenylamino)-ethenyl]-benzonnitril (**14c**)

Eine Lösung von 300 mg (0.80 mmol) 2-[2-(2,4,6-Trinitrophenylamino)-ethenyl]-benzaldoxim (**13b**) [2] in 50 ml trockenem Aceton wurde mit 389 mg (2.40 mmol)  $N,N'$ -Carbonyldiimidazol 1 h bei R. T. behandelt. Nach weiterem Zusatz der gleichen Menge Reagens wurde nochmals 1 h gerührt. Danach wurde langsam mit Wasser versetzt, worauf ein Niederschlag ausfiel, der aus Aceton unter Wasserzugabe umkristallisiert wurde. Ausb. 151 mg (53%). Orange Kristalle. Schmp. 194 °C. – IR (KBr): 3280; 2225  $cm^{-1}$ . – MS (140 °C):  $m/z$  (%) = 355 (2;  $M^+$ ); 309 (4); 263 (5); 217 (20); 132 (32); 130 (54); 117 (82); 116 (100). –  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.62 (s br, 1H, NH, aust.); 9.00 (s, 2H, 3'-H, 5'-H); 7.86–7.23 (m, 4H, 4 arom. H); 6.95 (s', 2H, Ar-CH=C, C=CH-N).

$C_{15}H_9N_5O_6$  (355.3)

Ber. C 50.71 H 2.55 N 19.71%,  
Gef. C 50.52 H 2.59 N 19.60%.

Umsetzung von 2-Methoxyisochinoliniumperchlorat (**16**) mit *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid

In zwei Parallelansätzen wurden jeweils zu einer Lösung von 0.38 g (4.6 mmol) *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid und 0.47 g (4.6 mmol) Triethylamin in 20 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid 0.6 g (2.3 mmol) 2-Methoxyisochinoliniumperchlorat (**16**) [10] gegeben und 15 min bei 80 °C erhitzt. Beide Ansätze wurden vereinigt und nach Zusatz von Wasser mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand enthielt **20a**, **20b** und **19** und wurde säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel, Länge 55 cm, Durchmesser 3 cm, Elutionsmittel: (1): 1.3 l Chloroform/Petrolether (40–60 °C) 4 + 6; (2): Chloroform/Petrolether (40–60 °C) 6 + 4.  $R_f$ -Werte in Elutionsmittel (1): **20a**: 0.23; **20b**: 0.17; **19**: 0.05. Die wäßrigen Phasen, die das N-Oxid **4** enthielten, wurden vereinigt.

(*E*)-2-(2-Methoxyiminoethyl)benzaldehyd-*O*-methyloxim (**20a**)

Wurde als erste Fraktion bei der Kieselgel-Trennung des Etherextraktes erhalten. Ausb. 0.14 g (30%). Farbloses, zähflüssiges Öl. Sdp. 253 °C bei 760 Torr. Die Substanz stellte ein Isomerengemisch aus gleichen Teilen der *E,E*- und der *E,Z*-Form dar. – IR ( $CHCl_3$ ): 2940; 2900; 2820; 1610  $cm^{-1}$ . – MS (35 °C):  $m/z$  (%) = 206 (8;  $M^+$ ); 160 (100); 129 (81); 117 (50); 116 (60); 90 (35); 89 (47). –  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.33/8.25 (2s, 2 · 0.5H, Ar-CH=N, *E,E*- und *E,Z*-Form); 7.71–7.61 (m, 1H, 6-H); 7.45 (t, 0.5H,  $H_2C$ -CH=N, *E,E*-Form,  $^3J = 6.3$ ); 7.35–7.19 (m, 3H, 3–5-H); 6.69 (t, 0.5H,  $H_2C$ -CH=N, *E,Z*-Form,  $^3J = 5.2$ ); 3.98/3.97/3.94/3.83 (4s, 6H, 2 ·  $OCH_3$ ); 3.81 (d, 1H,  $CH_2$ , *E,Z*-Form,  $^3J = 5.2$ ); 3.69 (d, 1H,  $CH_2$ , *E,E*-Form,  $^3J = 6.3$ ).

$C_{11}H_{14}N_2O_2$  (206.2)

Ber. C 64.06 H 6.84 N 13.58%,  
Gef. C 63.94 H 6.84 N 13.54%.

(*Z*)-2-(2-Methoxyiminoethyl)benzaldehyd-*O*-methyloxim (**20b**)

Wurde als zweite Fraktion bei der Kieselgel-Trennung des Etherextraktes gewonnen. Ausb. 0.01 g (2%). Die Substanz stellte ein Isomerengemisch aus 65% *Z,Z*-Form und 35% *Z,E*-Form

dar. – MS (40 °C):  $m/z$  (%) = 206 (6; M<sup>+</sup>); 160 (100); 129 (82); 117 (49); 116 (84); 90 (36); 89 (57). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.73 (s, 0.35H, Ar-CH=N, Z,E-Form); 7.66 (s, 0.65H, Ar-CH=N, Z,Z-Form); 7.71–7.59 (m, 1H, 6-H); 7.44 (t, 0.35H, H<sub>2</sub>C-CH=N, Z,E-Form, <sup>3</sup>J = 6.2); 7.41–7.23 (m, 3H, 3–5-H); 6.76 (t, 0.65H, H<sub>2</sub>C-CH=N, Z,Z-Form, <sup>3</sup>J = 5.3); 3.83/3.82/3.72 (3s, 6H, 2·OCH<sub>3</sub>); 3.63 (d, 1.3H, CH<sub>2</sub>, Z,Z-Form, <sup>3</sup>J = 5.3); 3.52 (d, 0.7H, CH<sub>2</sub>, Z,E-Form, <sup>3</sup>J = 6.2).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (206.2)

Ber. C 64.06 H 6.84 N 13.58%,  
Gef. C 63.84 H 6.58 N 13.52%.

#### Isochinoliniumperchlorat (19·HClO<sub>4</sub>)

Isochinolin wurde als dritte Fraktion bei der Kieselgel-Trennung des Etherextraktes erhalten und zur Charakterisierung in das Perchlorat überführt. Umkristallisation aus Ethanol. Ausb. 11 mg (2%). Weiße Kristalle. Schmp. 175–176 °C (Lit. [14] 165–170 °C). Das erhaltene Salz stimmt in allen Daten mit denen des authentischen Isochinoliniumperchlorats überein.

#### Bis-(isochinolin-2-oxid)perchlorat [(4)<sub>2</sub>·HClO<sub>4</sub>]

Die bei der Umsetzung von **16** mit O-Methylhydroxylaminhydrochlorid erhaltenen wäßrigen Phasen wurden am Rotationsverdampfer weitgehend eingengt und ein evtl. auftretender Niederschlag abfiltriert und verworfen. Das zurückbleibende HMPT wurde nach Zusatz von 20 ml Ether über eine Kieselgelsäule (Länge 50 cm, Durchmesser 5 cm) gegeben. Nachdem mit Ether das HMPT möglichst vollständig abgetrennt worden war, wurde mit Chloroform/Isopropanol 1 + 1 das N-Oxid eluiert (DC-Kontrolle). Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingengt und in wenig Ethanol aufgenommen. Auf Zusatz von konz. Perchlorsäure trat ein Niederschlag auf, der durch Etherzugabe vervollständigt wurde. Umkristallisation aus Ethanol. Ausb. 0.23 g (50%). Schmp. 155–156 °C. Das erhaltene Salz entspricht in allen Daten denen des authentischen Präparats.

#### Dank

Wir danken Herrn Dr. W. Peters, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie Düsseldorf für NMR-Korrelationsexperimente und ihre Diskussion und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

- [1] H. Möhrle, R. Nießen, Z. Naturforsch. **54b**, 532 (1999).  
 [2] H. Möhrle, R. Nießen, Z. Naturforsch. **54b**, 225 (1999).  
 [3] J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim) **292**, 416 (1959).  
 [4] A. N. Kost, L. G. Yudin, R. S. Sagitullin, V. I. Terenin, Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Transl.) **15**, 1260 (1979).  
 [5] J. B. Bremner, P. Wiriyachitra, Aust. J. Chem. **26**, 437 (1973).  
 [6] Y. Tamura, N. Tsujimoto, M. Uchimura, Chem. Pharm. Bull. **19**, 143 (1971).  
 [7] H. Ahlbrecht, J. Blecher, H. Hanisch, G. Papke, M. T. Reiner, Tetrahedron **29**, 3079 (1973).  
 [8] L. Szabó, C. Szántay, Chem. Ber. **102**, 1529 (1969).  
 [9] G. Morgan, J. Stewart, J. Chem. Soc. **1939**, 1057.  
 [10] A. R. Katritzky, E. Lunt, Tetrahedron **25**, 4291 (1969).  
 [11] R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3533 (1963).  
 [12] R. Nießen, Dissertation, Düsseldorf (1986).  
 [13] G. Brauer, Handbuch der präparativen anorganischen Chemie, S. 464, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1975).  
 [14] L. C. King, N. W. Berst, F. N. Hayes, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3498 (1949).