

Synthese und Konformation von Hexahydro-isochino[1,2-*b*][3]benzazepinen

Martina Clemens^a, Werner Meise^{*a}, Klaus Himmel^b und Martin Jansen^b

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn^a,
Kreuzbergweg 26, D-53115 Bonn, Germany

Institut für Anorganische Chemie der Universität Bonn^b,
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn, Germany

Received July 26, 1996

Keywords: Isoquino[1,2-*b*][3]benzazepines / Iso-C-homoberbines / Conformation analysis / Bischler-Napieralski reaction / Methyl ϵ -hydroxycarboxylates / Heterocycles / Alkaloids / Drug research / Medicinal chemistry

Synthesis and Conformation of Hexahydro-isoquino[1,2-*b*][3]benzazepines

The synthesis of the six hexahydro-isoquino[1,2-*b*][3]benzazepines **13a–f** is described; their conformation is investi-

gated by NMR spectroscopic methods, X-ray analysis and dehydrogenation with mercury(II) acetate.

Das tetracyclische Ringsystem der Hexahydro-isochino[1,2-*b*][3]benzazepine, die man auch als Iso-C-homoberbine bezeichnen kann (vgl. Lit.^[1]), sollte nach dem von Arth entwickelten „Hydroxyester-Verfahren“^[1] dargestellt werden. Die Iso-C-homoberbine sollen ebenso wie die konstitutionsisomeren B-^[2] und C-Homoberbine^[1] auf biologische und pharmakologische Eigenschaften, z.B. Aktivität gegen Krebszellen und gegen HI-Viren sowie Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase, geprüft werden.

Kim beschreibt 1992 die Synthese mehrerer Hexahydro-isochino[1,2-*b*][3]benzazepine über fünf Stufen, jedoch ohne Angabe spektroskopischer Daten^[3]. Weitere Verbindungen dieses Ringsystems wie z.B. Saulatin und Puntarenin wurden in verschiedenen Pflanzen gefunden^[4], diese Substanzen sind jedoch als Artefakte der Isolierung zu betrachten^[5].

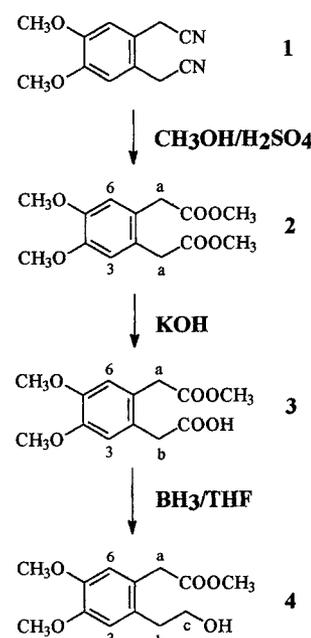
Synthese

Die Herstellung des benötigten [2-(2-Hydroxyethyl)phenyl]essigsäure-methylesters **6** wurde kürzlich von uns publiziert^[6]. Um auch im Ring D substituierte Iso-C-homoberbine zu erhalten, synthetisierten wir in einer ähnlichen Reaktionsfolge den [2-(2-Hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]essigsäure-methylester **4**.

Aus Veratrumsäure war 1,2-Bis(cyanomethyl)-4,5-dimethoxybenzol (**1**) nach Taylor et al.^[7] über eine Chlormethylierung mit anschließender Hydrolyse und Lactonisierung, Reduktion zur Dihydroxy-Verbindung, Reaktion mit Phosphor(III)-chlorid und Kolbe-Nitril-Synthese zugänglich. Das Dinitril **1** wurde mit Methanol/konz. Schwefelsäure zum Dimethylester **2** umgesetzt. Partielle Hydrolyse mit äquimolaren Mengen Kaliumhydroxid lieferte den Monoester **3**; Reduktion der Carbonsäure-Funktion mit einem Boran-Tetrahydrofuran-Komplex führte zu dem gewünschten Hydroxyester **4**.

Die beiden Hydroxyester **4** und **6** wurden nun mit den drei verschieden substituierten (2-Phenylethyl)aminen **5a–c** zu den Hydroxyamiden **7a–f** kondensiert. Je nach Amin-

Schema 1. Synthese des Hydroxyesters **4**

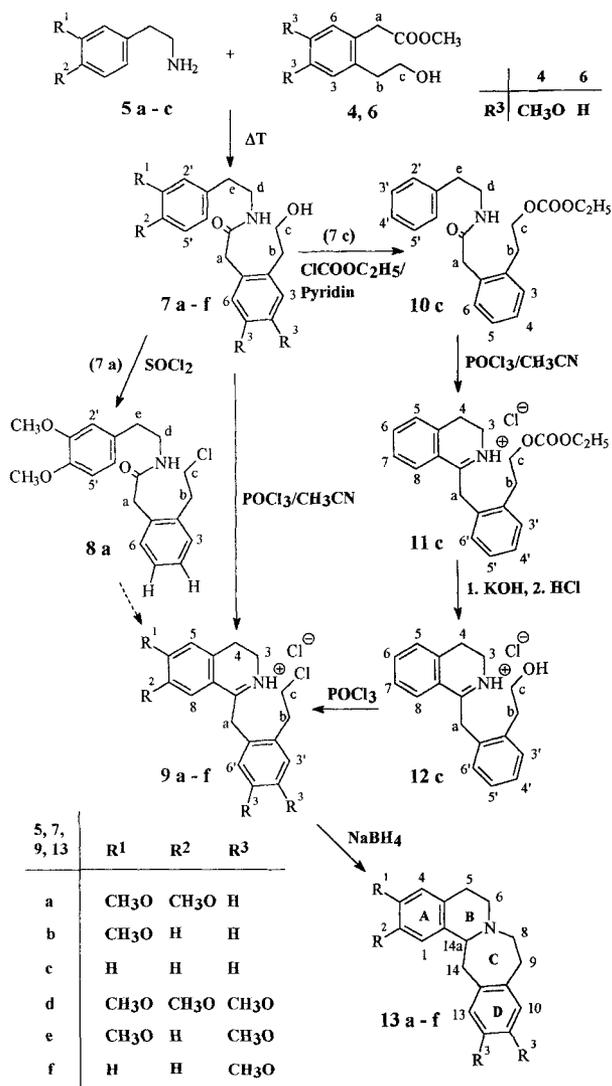


und Ester-Komponente waren hierzu unterschiedliche Reaktionstemperaturen und -zeiten notwendig (vgl. Experimenteller Teil).

Die Umsetzung von **7a** mit Thionylchlorid bei Raumtemperatur lieferte das Chloramid **8a**. Einige Hydroxyamide bilden unter ähnlichen Bedingungen Imidactone^[8,9,10], die nur schwer eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung eingehen. Durch Blockieren der Hydroxygruppe des Amids kann die Bildung von Imidactonen unterbunden werden.

Die Hydroxyamide **7a–f** wurden mit Phosphorylchlorid in Acetonitril zu den 3,4-Dihydroisochinolin-hydrochloriden **9a–f** umgesetzt. Bei den im Ring A mit Methoxygruppen substituierten Verbindungen **9a, b, d** und **e** verlief die

Schema 2. Synthese der Hexahydro-isochino[1,2-*b*][3]benzazepine **13a-f**



Cyclisierung problemlos. Bei **9c** und **9f** sollten auf Grund der fehlenden Aktivierung verschärfte Reaktionsbedingungen erforderlich sein. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führte jedoch vermehrt zu Nebenprodukten; der Einsatz höher siedender Lösungsmittel wie z.B. Nitromethan lieferte geringere Ausbeuten, und nach dem Erhitzen in reinem Phosphorylchlorid konnte kein Produkt isoliert werden. Erst bei etwas größerer Verdünnung und einer Reaktionszeit von 24 h ließ sich **9c** in 27% Ausbeute gewinnen.

Offenbar werden durch drastischere Bedingungen Konkurrenzreaktionen begünstigt, die auf die Hydroxygruppe zurückzuführen sind. Wir wiederholten daher die Cyclisierung des Amids mit geschützter Hydroxygruppe. Hierfür wurde **7c** mit Chlorameisensäure-ethylester/Pyridin zu dem gemischten Kohlensäureester **10c** umgesetzt. Dessen Cyclisierung erforderte 15 h Rückfluß und lieferte Dihydroisochinolin-hydrochlorid **11c** in 81% Rohausbeute. Die Schutzgruppe wurde mit ethanolischer Kalilauge entfernt und das Hydroxy-dihydroisochinolinium-Salz **12c** mit

Phosphorylchlorid wiederum zu **9c** umgesetzt. Die gute Ausbeute und die kürzere Reaktionszeit der Cyclisierung belegen die Vorteile des Arbeitens mit blockierter Hydroxygruppe. Vergleicht man jedoch die Gesamtausbeute dieses Verfahrens (31%) mit der Ausbeute der direkten Cyclisierung (27%), lohnt sich der Umweg über die drei zusätzlichen Stufen nicht.

Die sechs Dihydroisochinolin-hydrochloride **9a-f** wurden schließlich mit Natriumborhydrid zu den 5,6,8,9,14,14a-Hexahydro-isochoino[1,2-*b*][3]benzazepinen **13a-f** umgesetzt.

Die Synthese von **13a** wurde auch in einem „Eintopf-Verfahren“^[2,11], d.h. direkt aus dem Hydroxyamid **7a** ohne Isolierung des Dihydroisochinolin-hydrochlorids **9a**, durchgeführt; die Gesamtausbeute war jedoch geringer als bei der zweistufigen Reaktionsführung.

Mit dem beschriebenen „Hydroxyester-Verfahren“ sind die Hexahydro-isochoino[1,2-*b*][3]benzazepine über drei Stufen mit guter Gesamtausbeute (im Falle von **13a** 19%) zugänglich. Im Vergleich dazu benötigt Kim^[3] für die Synthese von **13a** eine fünfstufige Reaktionsfolge mit einer Gesamtausbeute von nur ca. 6%.

Konformation der Iso-C-homoberbine

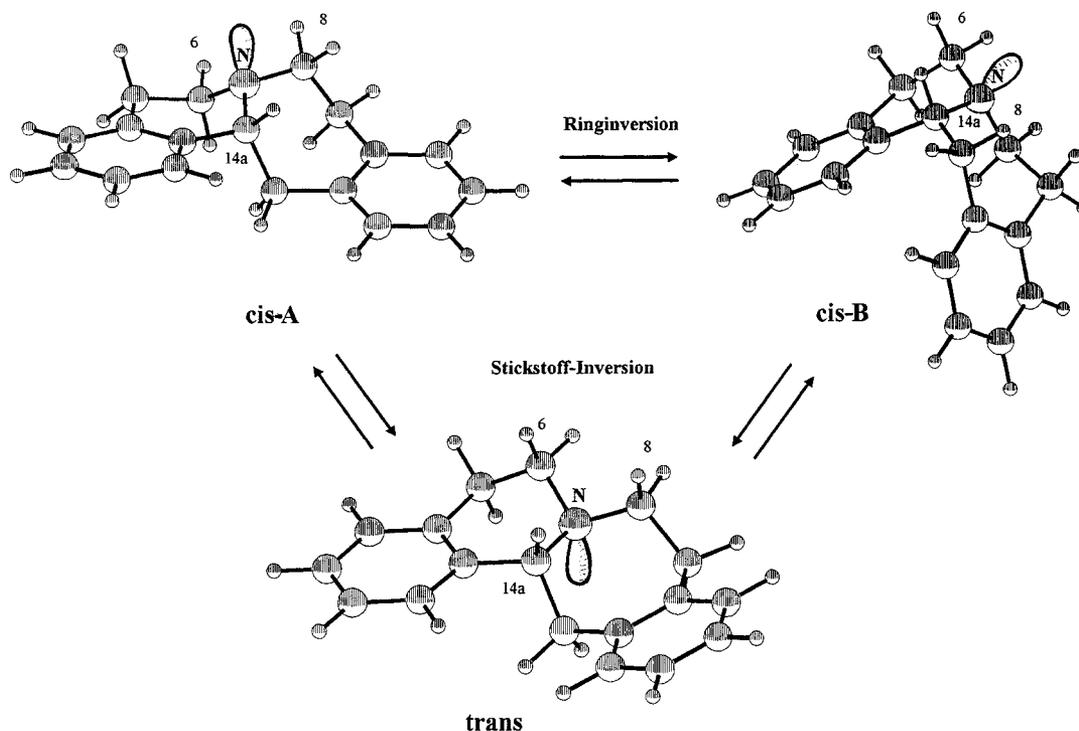
Mit Hilfe von IR- und NMR-spektroskopischen Methoden, durch Röntgenstrukturanalyse und durch Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung wurde die Verknüpfung der Ringe B und C in den Iso-C-homoberbinen am Beispiel der Dimethoxy-Verbindung **13a** untersucht. Wie die Berbine sowie die B-^[2] und die C-Homoberbine^[1] können sie in drei Konformationen vorliegen. Die Konformation mit zum 6-Ring, d.h. hier zum Ring B, equatorial-ständigem 14a-H und axialem freien N-Elektronenpaar wird wie in Lit.^[1] und Lit.^[2] als *cis*-A bezeichnet; durch Ringinversion entsteht hieraus die *cis*-B-Konformation (14a-H axial, freies Elektronenpaar equatorial zu Ring B), und durch N-Inversion kann sich aus jeder der beiden *cis*-Formen die *trans*-Konformation bilden.

Mit Hilfe des Programms PC-MODEL^[12] wurden nach der MMX-Kraftfeldmethode die Energieinhalte der drei möglichen Konformeren für das (*R*)-konfigurierte **13c** berechnet (*cis*-A 31.90, *cis*-B 34.27, *trans* 31.30 kcal/mol). Abbildung 1 zeigt die PC-DISPLAY^[13]-Darstellung.

In den IR-Spektren von **13** sind mittelstarke Banden in dem Bereich zwischen 2700 und 2800 cm⁻¹ vorhanden. Nach Bohlmann^[14] spricht diese Beobachtung für das Vorhandensein einer *trans*-Konformation, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, daß diese eventuell im Gemisch mit *cis*-Konformationen vorliegt.

Für die NMR-spektroskopische Konformationsanalyse lassen sich vor allem chemische Verschiebungen, insbesondere δ(C-6), δ(14a-H), ferner die homo- und heteronuklearen Kopplungen von 14a-H sowie der NOE-Effekt heranziehen.

Nach Uskokovic et al.^[15] ist die chemische Verschiebung des Signals des angularen Protons im Falle einer *cis*-Verknüpfung größer und bei der *trans*-Verknüpfung kleiner als δ = 3.8. Der Wert von δ = 3.82 für 14a-H in **13a** liegt nahe

Abb. 1. Mögliche Konformationen der Iso-C-homoberbine^[12,13]

an diesem Grenzwert und erlaubt daher keine Entscheidung über die Ringverknüpfung.

Da das Signal für 14a-H durch die beiden intensitätsstarken Singulets der Methoxygruppen teilweise verdeckt ist, kann die Kopplung von 14a-H zu den beiden Protonen an C-14 nur aus den Aufspaltungen dieser Protonensignale abgelesen werden. Sie betragen 10 bzw. ca. 0 Hz und befinden sich im Einklang mit den Werten, die mit PC-DISPLAY^[13] für die *trans*-Konformation berechnet werden.

Maryanoff et al.^[16] stellten bei verschiedenen hydrierten Pyrroloisochinolin-, Azepinoisochinolin- und Dibenzoisochinolizin-hydrobromiden fest, daß die Kopplungskonstante zwischen dem angularen Proton und dem Proton am Stickstoff in der *trans*-Konformation ca. 9 Hz, in der *cis*-Konformation ca. 3–3.7 Hz beträgt. Für die Durchführung dieser Untersuchung stellten wir aus **13a** und **13c** die Hydrochloride dar. Durch die Protonierung am Stickstoff ist die N-Inversion behindert, so daß die Konformere nicht mehr ineinander überführbar sind. Die Protonensignale im NMR-Spektrum weisen leicht abweichende chemische Verschiebungen auf, so daß sich in den ¹H-NMR-Spektren der beiden Hydrochloride je nach Temperatur bis zu drei Signalsätze zeigen. Der Aliphaten- sowie der Aromatenbereich sind durch die Überlagerung vieler Signalgruppen nur schwer interpretierbar. Die Signale der Protonen an der Verknüpfungsstelle, 14a-H und NH, sind jedoch gut separiert und können zur Konformationsanalyse herangezogen werden. So befinden sich die 14a-H-Signale zweier Konformerer im 500-MHz-Spektrum von **13a** · HCl bei ca. $\delta = 4.4$ und 4.9 (40°C; [D₆]DMSO): Auf Grund der Kopplungskonstanten von 7.9 Hz kann das Signal bei 4.4 ppm

einer *trans*-Konformation zugeordnet werden. Bei dem stark verbreiterten Signal bei $\delta = 4.9$ handelt es sich demnach um dasjenige einer oder beider *cis*-Konformationen. Aus den Integralen wurde ein Verhältnis *cis/trans* von 1:0.45 bestimmt.

Das 500-MHz-Spektrum von **13c** · HCl in [D₆]DMSO bei 25°C weist ebenfalls auf zwei Konformere hin. Die Auswertung der Integrale der entsprechenden NH- und 14a-H-Signale läßt den Schluß zu, daß dieses Molekül unter den Meßbedingungen zu ca. 44% in der *trans*-Konformation und zu 56% in einer oder beiden *cis*-Konformationen vorliegt.

Durch Variation der Temperatur versuchten wir, die Signalsätze der einzelnen Konformerer zuzuordnen. Eine Temperaturerhöhung von 25°C bis 80°C in [D₆]DMSO führte jedoch nur zu stark verbreiterten Signalen, ohne daß die Koaleszenztemperatur erreicht wurde. Beim Abkühlen auf –10°C bis –50°C in CDCl₃ konnten schließlich die drei NH-Signale der einzelnen Konformerer bei $\delta = 13.00$, 12.75 und 12.60 detektiert werden. Auf Grund der Integrale liegen die Konformerer bei –50°C im Verhältnis 65%:7%:27% (wahrscheinlich *trans/cis-B/cis-A*) vor. Kopplungskonstanten ließen sich nicht ermitteln, so daß eine sichere Zuordnung der Signale zu den einzelnen Konformerer unmöglich war.

Die ¹³C-chemischen Verschiebungen für C-6 in den Spektren der Base **13a** liegen mit 48.29 ppm in CDCl₃ bzw. 49.70 ppm in [D₅]Pyridin genau im Grenzbereich (unterhalb $\delta = 48.3$ *cis*, oberhalb $\delta = 51.1$ *trans*^[17,18]) und lassen damit keine Entscheidung über die Konformation zu.

Nach den Befunden von Takao et al.^[18] bei ¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen von Tetrahydroproberberinen in deuteriertem Chloroform/Trifluoressigsäure (*cis* δ = 45.8, *trans* δ = 52.8) spricht die Lage der Signale für C-6 in den Spektren von **13a** · HCl und **13c** · HCl bei δ = 52.69 bzw. 52.88 in beiden Fällen für eine *trans*-Verknüpfung.

Auch gemäß den in Lit.^[19] angeführten Beispielen der C–H-Kopplung am angularen Kohlenstoff verschiedener Stickstoff-Heterocyclen sollte **13a** mit einer Kopplungskonstanten zwischen C-14a und 14a-H von J = 131 Hz im Protonen-gekoppelten ¹³C-NMR-Spektrum in der *trans*-Konformation vorliegen.

Weitere Aufschlüsse erhofften wir uns durch NOE-Messungen. Es wurde versucht, auf möglichst alle Protonen einzeln einzustrahlen. Zusätzlich wurden die drei möglichen Konformationen für das (*R*)-Enantiomer von **13a** durch PC-MODEL^[12] berechnet. Mit Hilfe von PC-DISPLAY^[13] wurden die Atomabstände in den drei Konformeren von **13a** ermittelt. Die beobachteten NOEs sind mit den entsprechenden Atomabständen in Tab. 1 zusammengefaßt. Beim Einstrahlen auf die Signale von 5-H^B, 6-H^A, 6-H^B, 8-H^A und 8-H^B wurden die angrenzenden Signale ebenfalls erfaßt, so daß diese Messungen nicht auswertbar waren. In den meisten Experimenten ließen sich die gefundenen NOEs an Hand der Atomabstände durch alle drei Konformationen erklären. Nur beim Einstrahlen auf 14a-H erga-

ben sich Unterschiede. So wurde bei den Protonen 6-H^A und 8-H^A eine Signalverstärkung beobachtet. Ein NOE auf 8-H^A ist aber bei einer *cis*-B-Konformation nicht möglich. Des weiteren ist ein Effekt auf 6-H^A in der *cis*-A-Konformation unwahrscheinlich. Beide NOEs gemeinsam lassen sich nur mit der *trans*-Konformation erklären. Auf Grund der experimentellen Ergebnisse ist allerdings auch ein Gemisch aus *cis*-A- und *cis*-B-Konformation bzw. aus allen drei Konformeren nicht auszuschließen.

Da die NOE-Messungen nur schwer zu interpretieren waren, wurde zusätzlich ein ROESY-Experiment durchgeführt, welches jedoch das gleiche Ergebnis wie die NOE-Untersuchungen lieferte.

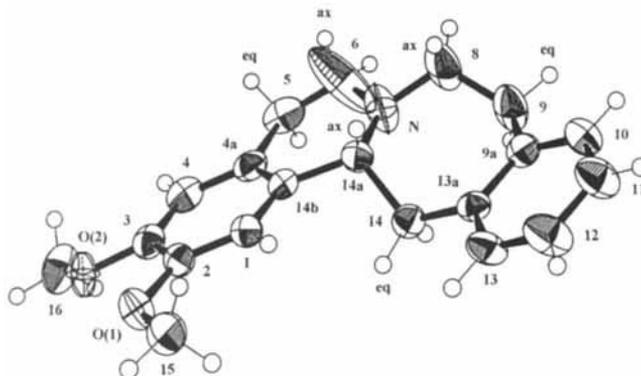
Die Röntgenstrukturanalyse zeigt, daß **13a** im Kristall überwiegend in der *trans*-Anordnung vorliegt (s. Abb. 2). Die trotz der Meßtemperatur von 223 K auffällige Größe der Temperaturfaktoren des Stickstoffatoms sowie der beiden benachbarten Kohlenstoffatome C-6 und C-8 und die fast planare Umgebung des Stickstoffatoms können auf eine statistische Fehlordnung der Moleküle im Kristall zurückgeführt werden. Neben der hauptsächlich vorliegenden *trans*-Konformation wird **13a** auch in der *cis*-A-Konformation in den Kristall eingebaut. Während die *cis*-B-Konformation eine stark abgewinkelte Geometrie aufweist, bleibt die Molekülebene, die die Stapelung im Kristall bestimmt, in diesen beiden Konformationen weitgehend erhalten (s. Abb. 1). Sie unterscheiden sich im wesentlichen nur durch die Position der Atome C-6, N und C-8 einmal oberhalb, in der anderen Konformation unterhalb dieser Ebene, so daß eine Anordnung beider Konformeren auf identischen Positionen im Kristallgitter möglich wird.

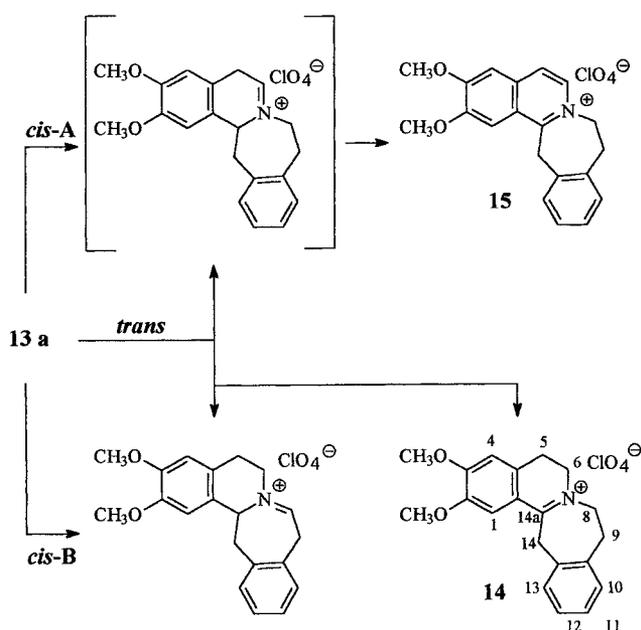
Mit Hilfe der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung kann Wasserstoff in *trans*-diaxialer Position zum freien Elektronenpaar am Stickstoff entfernt werden (vgl. Abb. 1 und Schema 3). Aus der *cis*-A-Konformation sollte folglich nur eine Eliminierung des axial-ständigen Wasserstoffs an C-6 zum 1,4-Dihydroisochinolinium-Salz erfolgen, das als starkes Reduktionsmittel zum Isochinolinium-Salz **15** aromatisieren dürfte. Bei der *cis*-B-Konformation kommt nur eine Abspaltung des axialen Wasserstoffs an C-8 in Frage; das sich dabei bildende 5,6,14,14a-Tetrahydro-9*H*-2,3-dimethoxyisochino[1,2-*b*][3]benzazepinium-Salz sollte relativ stabil

Tab. 1. Ergebnisse der NOE-Experimente und Atomabstände in den drei möglichen Konformationen von **13a**

Bestrahltes Proton	Beobachtete NOEs	Intensität [%]	Atomabstände [Å]		
			<i>cis</i> -A	<i>cis</i> -B	<i>trans</i>
1	14a	2	2.481	3.040	2.752
	14-H ^B	4	2.478	2.233	2.160
4	kein NOE	-	-	-	-
5-H ^A	4	21	2.824	2.808	3.021
9-H ^A	14-H ^A	6	2.506	2.385	2.398
9-H ^B	10	16	2.325	2.328	2.327
13	14-H ^B	6	2.296	2.354	2.329
14-H ^A	9-H ^A	1	2.506	2.385	2.398
14-H ^B	1	33	2.478	2.233	2.160
	13	12	2.298	2.357	2.328
14a	6-H ^A	2	3.731	2.282	2.596
	8-H ^A	4	2.481	3.760	2.418

Abb. 2. Molekülplot von **13a** aus der Kristallstrukturanalyse



Schema 3. Mögliche Produkte der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung von **13a**

und isolierbar sein. Aus der *trans*-Konformation kann zusätzlich zu den beiden oben erwähnten Produkten durch Eliminierung des Wasserstoffs an C-14a Substanz **14** entstehen.

Die Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung von **13a** lieferte einen gelben Niederschlag, bei dem es sich nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum um ein Gemisch der beiden Substanzen **14** und **15** im Verhältnis 18:1 handelt. **14** kann nur aus der *trans*-Konformation entstehen, **15** sowohl aus der *cis-A*- als auch aus der *trans*-Konformation. Aus dem Mengenverhältnis folgt, daß **13a** in heißer, essigsaurer Lösung überwiegend aus der *trans*-Konformation – eventuell zu einem geringen Teil aus der *cis-A*-Konformation – reagiert. Für die *cis-B*-Konformation wurden keine Hinweise gefunden.

Abschließend läßt sich feststellen: Alle eingesetzten Methoden liefern Belege für das Vorliegen der *trans*-Konformation von **13a**. Einige Untersuchungen wie z.B. die Kristallstrukturanalyse der Base **13a** und die NMR-Messungen der Hydrochloride von **13a** und **13c** legen zusätzlich die *cis-A*-Konformation nahe. Bei Raumtemperatur und in der Hitze (Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung) läßt sich die *cis-B*-Konformation nicht nachweisen. Die Messung des Hydrochlorids von **13c** bei -50°C zeigt schließlich die Existenz aller drei Konformer nebeneinander.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Gallenkamp-Apparat. – IR-Spektren: Perkin-Elmer IR 298. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: XL 300 Fa. Varian (300 MHz), AMX 500 Fa. Bruker (500 MHz). – $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: XL 300 Fa. Varian (75 MHz), AMX 500 Fa. Bruker (125 MHz). – MS: Massenspektrometer Kratos MS-50. – Elementaranalysen: Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Perkin-Elmer DIA-CHN RS, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg, sowie Analytische

Laboratorien Prof. Dr. H. Malissa und G. Reuter GmbH, Gummersbach.

(4,5-Dimethoxy-1,2-phenylen)bis(essigsäure-methylester) (**2**): 10.80 g (0.05 mol) 1,2-Bis(cyanomethyl)-4,5-dimethoxybenzol (**1**)^[7] werden in einem Gemisch von 32 g (1.0 mol) Methanol und 25.5 g (0.25 mol) konz. Schwefelsäure gelöst und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 200 ml Wasser und extrahiert fünfmal mit je 40 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 60 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Man trocknet mit Magnesiumsulfat, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und erhält 12.13 g (81% d.Th.) Rohprodukt, das aus *tert*-Butylmethylether/Petroläther 40/60 umkristallisiert wird. Ausb. 10.80 g (77%), Schmp. 66°C . – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3020, 2990, 2950\text{ cm}^{-1}$ (CH), 2830 (OCH₃), 1725 (C=O), 1600, 1520 (CH). – $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ s. Tab. 2. – C₁₄H₁₈O₆ (282.3): ber. C 59.57, H 6.43; gef. C 59.58, H 6.51.

[4,5-Dimethoxy-2-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]essigsäure (**3**): 28.20 g (0.1 mol) **2** werden in 600 ml Methanol gelöst und innerhalb von 90 min mit einer Lösung von 5.6 g (0.1 mol) Kaliumhydroxid in 40 ml Wasser versetzt. Man rührt ca. 12 h bei Raumtemp. und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Nach Zugabe von 400 ml Wasser extrahiert man dreimal mit je 70 ml Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Man erhält 5.82 g (21%) des Edukts **2** zurück. Die Wasserphase wird mit 2 N HCl angesäuert und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 18.45 g (69%) Rohprodukt, das aus Toluol umkristallisiert wird. Ausb. 17.42 g (65%), Schmp. $120\text{--}121^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3300\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ (COOH), 1730, 1690 (C=O), 1600, 1520 (CH). – $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ s. Tab. 2. – C₁₃H₁₆O₆ (268.3): ber. C 58.20, H 6.01; gef. C 57.96, H 6.14.

[2-(2-Hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]essigsäure-methylester (**4**): Alle Glasgeräte werden vor Gebrauch im Trockenschrank getrocknet, zusammengebaut und unter Stickstoffatmosphäre abgekühlt. 13.40 g (0.05 mol) **3** werden in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert und in der Wärme gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Methanol/Trockeneis auf -18°C abgekühlt, wobei das Edukt fein verteilt ausfällt. 50 ml (0.05 mol) 1 M Boranlösung in Tetrahydrofuran werden innerhalb von 1.5 h zugetropft. Man läßt auf Raumtemp. erwärmen, rührt weitere 6 h unter Stickstoff und anschließend ca. 12 h unter Normalatmosphäre. Die Reaktionsmischung wird mit 30 ml Eiswasser versetzt und das Tetrahydrofuran i. Vak. entfernt. Man fügt weitere 100 ml Wasser zu und schüttelt die wäßrige Phase viermal mit je 50 ml Dichlormethan aus, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml 2 N NaOH und dreimal mit Wasser. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Ausbeute 11.09 g (87%) eines gelblichen Öls, das im Kühlschrank langsam durchkristallisiert. Für Analyse und Spektren wird aus Diethylether umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. $45\text{--}46^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3440\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3000, 2950 (CH), 2880, 2840 (OCH₃), 1730 (C=O), 1610, 1520 (CH). – $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ s. Tab. 2. – C₁₃H₁₈O₅ (254.3): ber. C 61.41, H 7.13; gef. C 61.34, H 7.28.

Hydroxyamide **7a–f**. – Allgemeine Herstellungsverfahren: 0.024 mol des entsprechenden Phenylethylamins **5a–c** und 0.02 mol des Hydroxyesters **4** bzw. **6** werden gemäß den angegebenen Reaktionsbedingungen im Ölbad erwärmt. Nach dem Abkühlen löst man das Gemisch in 100 ml Chloroform, wäscht zweimal mit je 20 ml 2 N HCl und einmal mit Wasser. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft.

Tab. 2. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen **2**, **3** und **4** in CDCl_3 , δ -Werte, Multiplizität, J [Hz]

	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
1	---	124.95	---	124.97	---	124.55
2	---	124.95	---	124.30	---	129.29
3	6.74 s	113.56	6.74 s	113.58	6.70 s	112.92
4	---	147.87	---	148.01	---	147.97
5	---	147.87	---	147.91	---	147.26
6	6.74 s	113.56	6.74 s	113.58	6.70 s	113.44
a	3.62 s	38.27	3.62 s	38.29	3.61 s	37.94
b	---	---	3.64 s	38.20	2.81 t 6.6	35.71
c	---	---	---	---	3.75 t 6.6	63.17
COOR	---	171.61	---	171.76	---	172.43
CH₃	3.66 s	51.98	3.64 s	52.04	3.66 s	52.06
OCH₃	3.84 s	55.82	3.84 s	55.80	3.82 s	55.83
						55.80
COOH	---	---	10.5-11.0 br [a]	177.12	---	---
OH	---	---	---	---	2.15-2.35 br [a]	---

[a] H/D-Austausch mit D_2O möglich.

a) *N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-[2-(2-hydroxyethyl)phenyl]acetamid (**7a**): Darstellung aus **5a** und **6**, 2 h bei 120°C Ölbadtemp., Rohprodukt 7.77 g, nach dem Umkristallisieren aus Essigsäure-ethylester Ausb. 4.81 g (70%), Schmp. 94°C . – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3450, 3320\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3280 (NH), 2940 (CH), 1655 (C=O), 1620 (NH), 1265 (OH), 1050 (C–O), 800, 755 (CH). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 3. – $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343.4): ber. C 69.95, H 7.34, N 4.08; gef. C 70.01, H 7.35, N 4.12.

b) [2-(2-Hydroxyethyl)phenyl]-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]acetamid (**7b**): Aus **5b** und **6**, 3 h bei 120°C , Rohprodukt 7.33 g, nach dem Umkristallisieren aus Toluol Ausb. 4.49 g (72%), Schmp. $64\text{--}65^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3390\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3280 (NH), 2960 (CH), 1640 (C=O), 1260 (OH), 1040 (C–O), 780, 745, 696 (CH). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 3. – $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (313.4): ber. C 72.82, H 7.40, N 4.47; gef. C 72.59, H 7.53, N 4.42.

c) [2-(2-Hydroxyethyl)phenyl]-*N*-(2-phenylethyl)acetamid (**7c**): Aus **5c** und **6**, 3 h bei 140°C , Rohprodukt 5.17 g, nach dem Umkristallisieren aus Toluol Ausb. 4.05 g (72%), Schmp. $84\text{--}85^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430, 3340\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3280 (NH), 2940 (CH), 1645 (C=O), 1620 (NH), 1255 (OH), 1040 (C–O), 755, 695 (CH). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 3. – $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (283.4): ber. C 76.30, H 7.47, N 4.94; gef. C 76.17, H 7.80, N 5.20.

d) *N*-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-[2-(2-hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]acetamid (**7d**): Aus **5a** und **4**, 2 h bei 140°C , Rohprodukt 8.33 g, nach dem Umkristallisieren aus Toluol Ausb. 5.85 g (73%), Schmp. $112\text{--}114^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3500, 3330\text{ cm}^{-1}$ (OH, NH), 3000, 2960, 2920 (CH), 2870, 2830 (OCH_3), 1640 (C=O), 1600, 1510 (CH), 1100 (C–O). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 4. – $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (403.5): ber. C 65.49, H 7.24, N 3.47; gef. C 65.51, H 7.35, N 3.22.

e) [2-(2-Hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]-*N*-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]acetamid (**7e**): Aus **5b** und **4**, 2 h bei 140°C , Rohprodukt 8.24 g, nach dem Umkristallisieren aus Toluol Ausb. 5.12 g (69%), Schmp. $113\text{--}114^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3380, 3270\text{ cm}^{-1}$ (OH, NH), 2990, 2950 (CH), 2860 (OCH_3), 1640 (C=O), 1600, 1510 (CH), 1100 (C–O). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 4. – $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (373.4): ber. C 67.54, H 7.29, N 3.75; gef. C 67.59, H 7.42, N 3.55.

f) [2-(2-Hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]-*N*-(2-phenylethyl)acetamid (**7f**): Aus **5c** und **4**, 2 h bei 140°C , Rohprodukt 8.00

g, nach dem Umkristallisieren aus Toluol Ausb. 4.15 g (60%), Schmp. $122\text{--}123^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3380\text{ cm}^{-1}$ (OH, NH), 3000, 2940 (CH), 2850 (OCH_3), 1640 (C=O), 1600, 1510 (CH), 1100 (C–O). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 4. – $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343.4): ber. C 69.95, H 7.34, N 4.08; gef. C 70.11, H 7.44, N 3.80.

[2-(2-Chlorethyl)phenyl]-*N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]acetamid (**8a**): Die Lösung von 1.03 g (3 mmol) **7a** in 15 ml Chloroform wird mit 10 ml Thionylchlorid versetzt und 30 min gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak., nimmt noch dreimal in je 30 ml Chloroform auf und entfernt jeweils das Lösungsmittel i. Vak. Umkristallisation aus Ethanol liefert 0.74 g (69%), farblose Kristalle, Schmp. $119\text{--}120^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3320\text{ cm}^{-1}$ (NH), 2970, 2920 (CH), 1645 (C=O), 1640 (NH), 815, 765 (CH), 755 (CCl). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 3. – $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$ (361.9): ber. C 66.38, H 6.68, Cl 9.80, N 3.87; gef. C 66.32, H 6.90, Cl 9.80, N 4.17.

3,4-Dihydroisochinolin-hydrochloride **9a–f**. – Allgemeine Herstellungsvorschrift: Eine Lösung von 0.01 mol (bzw. 3.3 mmol) des entsprechenden Hydroxyamids **7a–f** in 100 ml Acetonitril wird mit 10 ml Phosphorylchlorid versetzt und die angegebene Zeit unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Zur Entfernung des Phosphorylchlorids wird i. Vak. eingedampft, zweimal mit je 60 ml (bzw. 30 ml) Chloroform versetzt und jeweils erneut eingedampft. Man nimmt den Rückstand in 180 ml (bzw. 100 ml) 2 N HCl auf und schüttelt zweimal mit je 30 ml Essigsäure-ethylester und viermal mit je 60 ml Chloroform. Nach Trocknen der vereinigten Chloroform-Phasen mit Magnesiumsulfat und Eindampfen i. Vak. erhält man ein schaumiges Rohprodukt, das aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert wird.

a) 1-[2-(2-Chlorethyl)benzyl]-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid (**9a**): Darstellung aus 3.34 g **7a**, Reaktionszeit 2 h. Ausb. 2.13 g (56%), gelbliche Kristalle, Schmp. $179\text{--}180^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3000\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$ (CH, NH), 1650 (C=N), 760 (CH). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 5. – $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (380.3): ber. C 63.16, H 6.10, Cl 18.64, N 3.68; gef. C 62.90, H 6.14, Cl 19.01, N 4.01.

b) 1-[2-(2-Chlorethyl)benzyl]-3,4-dihydro-6-methoxyisochinolin-hydrochlorid (**9b**): Aus 3.13 g **7b**, Reaktionszeit 6 h. Ausb. 2.05 g (59%), farblose Kristalle, Schmp. $189\text{--}191^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3000\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ (CH, NH), 1660 (C=N), 750 (CH). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 5. – $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}$ (350.3): ber. 65.15, H 6.04, Cl 20.24, N 4.00; gef. C 64.78, H 6.15, Cl 20.42, N 3.76.

c) 1-[2-(2-Chlorethyl)benzyl]-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid (**9c**): 1.) Aus **7c**: 0.94 g **7c**, Reaktionszeit 24 h. Ausb. 0.29 g (27%), farblose Kristalle, Schmp. $167\text{--}169^\circ\text{C}$.

2.) Aus **12**: 0.60 g (2 mmol) **12** werden mit 5 ml Phosphorylchlorid 15 min auf 60°C erwärmt. Nach dem Abkühlen digeriert man einmal mit 25 ml und viermal mit je 10 ml Petrolether. Der Rückstand wird in 50 ml 2 N HCl aufgenommen und fünfmal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen trocknet man mit Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt (0.55 g, 86%) wird aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Ausb. 0.46 g (72%), farblose Kristalle, Schmp. $172\text{--}176^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2900\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ (CH, NH), 1655 (C=N), 755, 740 (CH). – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR s. Tab. 5. – $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}$ (320.3): ber. C 67.51, H 5.98, Cl 22.14, N 4.37; gef. C 67.23, H 6.19, Cl 22.38, N 4.72.

d) 1-[2-(2-Chlorethyl)-4,5-dimethoxybenzyl]-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisochinolin-hydrochlorid (**9d**): Aus 4.03 g **7d**, Reaktionszeit 2 h. Ausb. 2.73 g (62%), gelbliche Kristalle, Schmp. $184\text{--}188^\circ\text{C}$. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3600\text{--}3250\text{ cm}^{-1}$ (NH), 3000, 2940 (CH), 2830

Tab. 3. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **7a–c** und **8a** in CDCl₃, δ-Werte, Multiplizität, *J* [Hz]

	7 a		8 a		7 b		7 c	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	---	133.53	---	133.08	---	133.48	---	133.47
2	---	137.67	---	136.72	---	137.63	---	137.66
3	7.10–7.27 m	127.64	7.00–7.30 m	127.75	7.05–7.30 m	127.65	6.98–7.03 m	127.66
4	7.10–7.27 m	130.20	7.00–7.30 m	130.11	7.05–7.30 m	130.23	7.12–7.36 m	130.25
5	7.10–7.27 m	126.86	7.00–7.30 m	127.44	7.05–7.30 m	126.89	7.12–7.36 m	126.89
6	7.10–7.27 m	130.42	7.00–7.30 m	130.79	7.05–7.30 m	130.46	6.98–7.03 m	130.40
1'	---	131.01	---	130.73	---	140.15	---	138.52
2'	6.59 d 2.0	111.20	6.58 d 2.0	111.13	6.55–6.63 m	114.30	7.12–7.36 m	128.39
3'	---	148.80	---	148.75	---	159.51	7.12–7.36 m	128.54
4'	---	147.43	---	147.37	6.55–6.63 m	111.60	7.12–7.36 m	126.22
5'	6.70 d 8.0	111.71	6.70 d 8.0	111.48	7.05–7.30 m	29.40	7.12–7.36 m	128.54
6'	6.52 dd 8.0; 2.0	120.42	6.53 dd 8.0; 2.0	120.29	6.73 ddd 8.0; 2.5; 1.0	120.85	7.12–7.36 m	128.39
a	3.58 s	41.01	3.56 s	43.95	3.59 s	40.98	3.59 s	40.80
b	2.79 t 7.0	35.77	2.97 t 7.5	35.65	2.80 t 6.5	35.77	2.80 t 6.5	35.72
c	3.77 dt 7.0; 5.5	63.04	3.62 t 7.5	41.12	3.77 t 6.5	63.04	3.76 t 6.5	63.08
d	3.41 dt 7.0; 6.0	40.75	3.43 dt 7.0; 7.0	40.67	3.43 dt 6.0; 7.0	40.59	3.43 dt 7.0; 6.5	40.74
e	2.65 t 7.0	34.93	2.66 t 7.0	34.85	2.69 t 7.0	35.40	2.71 t 7.0	35.30
C=O	---	171.12	---	170.28	---	171.16	---	171.41
OCH₃	3.80 s 3.83 s	55.90 55.82	3.84 s 3.80 s	55.84 55.75	3.76 s	55.13	---	---
NH	5.73 t 6.0 [b]	---	5.42 br [b]	---	5.74 t 6.0 [b]	---	6.07 br [b]	---
OH	2.51 t 5.5 [a]	---	---	---	2.47 br [a]	---	3.28 br [a]	---

[a] H/D-Austausch mit D₂O möglich. – [b] H/D-Austausch mit CF₃COOD möglich.Tab. 4. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **7d–f** in CDCl₃, δ-Werte, Multiplizität, *J* [Hz]

	7 d		7 e		7 f	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	---	125.29	---	125.24	---	125.36
2	---	129.73	---	129.71	---	129.70
3	6.59 s	112.95	6.59 s	112.95	6.60 s	112.95
4	---	148.07	---	148.03	---	148.05
5	---	147.34	---	147.40	---	147.44
6	6.68 s	113.12	6.68 s	113.04	6.69 s	113.04
1'	---	130.84	---	140.05	---	138.47
2'	6.59 d 2.0	111.54	6.71 dd 2.2; 1.1	111.44	6.98 dd 7.8; 2.0	128.29
3'	---	148.71	---	159.43	7.1–7.25 m	128.46
4'	---	147.44	6.57 d 8.0	114.22	7.1–7.25 m	126.17
5'	6.66 d 8.1	110.93	7.10 dd 8.0; 8.0	129.26	7.1–7.25 m	128.46
6'	6.48 dd 8.1; 2.0	120.34	6.57 d 8.0	120.74	6.98 dd 7.8; 2.0	128.29
a	3.48 s	40.65	3.48 s	40.47	3.48 s	40.56
b	2.70 t 6.6	35.50	2.70 t 6.4	35.49	2.70 t 6.4	35.46
c	3.73 t 6.6	63.09	3.72 t 6.4	63.06	3.71 t 6.4	63.08
d	3.39 dt 6.9; 5.8	40.48	3.40 dt 6.9; 6.9	40.43	3.40 dt 6.6; 6.1	40.44
e	2.64 t 6.9	34.79	2.67 t 6.9	35.23	2.68 t 6.6	35.21
C=O	---	171.46	---	171.49	---	171.48
OCH₃	3.84 s 3.82 s 3.78 s 3.77 s	55.83 55.80 55.77 55.74	3.84 s 3.77 s 3.72 s	55.81 55.78 55.01	3.85 s 3.77 s	55.84 55.84
OH	2.65–2.80 br [a]	---	2.80–3.00 br [a]	---	2.75–2.90 br [a]	---
NH	5.87 br [b]	---	5.92 br [b]	---	5.94 br [b]	---

[a] H/D-Austausch mit D₂O möglich. – [b] H/D-Austausch mit CF₃COOD möglich.Tab. 5. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **9a–c** in CDCl₃, δ-Werte, Multiplizität, *J* [Hz]

	9 a		9 b		9 c	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	---	174.51	---	174.49	---	176.19
3	3.94 dt 8.0; 3.0	41.00	3.95 dt 7.5; 3.0	40.91	4.07 br	41.30
4	3.06 t 8.0	25.19	3.09 t 7.5	25.78	3.17 br	25.15
4a	---	133.54	---	140.54	---	137.42
5	6.80 s	110.75	6.82 d 2.5	114.22	7.38 d 7.5	128.74
6	---	155.92	---	166.03	7.61 dd 7.5; 7.5	130.23
7	---	148.21	6.73 dd 9.0; 2.5	113.87	7.32 dd 7.5; 7.5	128.42
8	6.90 s	111.97	7.50 d 9.0	133.06	7.61 d 7.5	136.68
8a	---	117.11	---	117.55	---	124.87
1'	---	132.68	---	132.57	---	132.12
2'	---	135.88	---	135.78	---	135.85
3'	6.94 d 7.5	128.77	6.88 d 7.5	128.33	6.92 d 7.0	128.33
4'	7.17 ddd 7.5; 6.5; 1.0	127.56	7.16 ddd 7.5; 7.5; 2.0	127.56	7.22 dd 7.5; 7.5	127.64
5'	7.08 ddd 7.5; 6.5; 2.5	127.85	7.07 ddd 7.5; 7.0; 2.0	127.75	7.11 dd 7.5; 6.5	127.93
6'	7.20 d 7.5	130.11	7.19 dd 7.5; 2.0	130.10	7.23 d 6.5	130.23
a	4.72 s	35.61	4.67 s	35.45	4.79 s	35.56
b	3.16 t 7.0	36.19	3.18 t 7.0	35.76	3.23 t 7.0	35.79
c	3.72 t 7.0	44.49	3.74 t 7.0	44.27	3.79 t 7.0	44.26
OCH₃	3.90 s 3.53 s	56.48 56.00	3.82	55.95	---	---
NH	14.93 br [a]	---	14.97 br [a]	---	15.67 br [a]	---

[a] H/D-Austausch mit D₂O möglich.

(440.4); ber. C 60.01, H 6.18, Cl 16.10, N 3.18; gef. C 59.72, H 6.27, Cl 16.10, N 3.12.

(OCH₃), 2800–2500 (NH), 1640 (C=N), 1600, 1515 (CH), 715 (CCl). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 6. – C₂₂H₂₇Cl₂NO₄**e**) *1*-[2-(2-Chlorethyl)-4,5-dimethoxybenzyl]-3,4-dihydro-6-methoxyisoquinolin-hydrochlorid (**9e**): Aus 3.73 g **7e**, Reaktionszeit 6 h.

Ausb. 2.19 g (53%), farblose Kristalle, Schmp. 157–160°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600–3300 cm^{-1} (NH), 3000, 2930, 2900 (CH), 2830 (OCH₃), 2800–2300 (NH), 1645 (C=N), 1600, 1510 (CH), 655 (CCl). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 6. – C₂₁H₂₅Cl₂NO₃ (410.3): ber. C 61.47, H 6.14, Cl 17.28, N 3.41; gef. C 61.25, H 6.28, Cl 17.09, N 3.31.

f) 1-[2-(2-Chlorethyl)-4,5-dimethoxybenzyl]-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid (9f): Aus 1.14 g (3.3 mmol) 7f, Reaktionszeit 24 h. Rohprodukt 0.75 g (59%), hellbraune Kristalle, die ohne Reinigung weiterverarbeitet werden. Für Analyse und Spektren wird aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert, Schmp. 134–136°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600–3300 cm^{-1} (NH), 2920 (CH), 2830 (OCH₃), 2800–2300 (NH), 1655 (C=N), 1600, 1510 (CH), 655 (CCl). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 6. – C₂₀H₂₃Cl₂NO₂ (380.3): ber. C 63.16, H 6.10, Cl 18.64, N 3.68; gef. C 62.78, H 6.10, Cl 18.45, N 3.73.

Tab. 6. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen 9d–f in CDCl₃, δ -Werte, Multiplizität, J [Hz]

	9 d		9 e		9 f	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	---	174.59	---	174.57	---	176.23
3	3.85-3.93 m	40.95	3.93 t 7.5	40.88	4.05 t 7.7	41.39
4	3.01 t 8.1	25.22	3.04 t 7.5	25.85	3.13 t 7.7	25.43
4a	---	133.52	---	140.58	---	123.65
5	6.76 s	111.81	6.79 d 2.2	113.76	7.38 d 7.5	128.45
6	---	155.79	---	165.94	7.64 dd 7.5; 7.5	136.68
7	---	148.26	6.76 dd 8.8; 2.2	114.19	7.66 dd 7.5; 7.5	130.08
8	7.00 s	113.02	7.58 d 8.8	132.84	7.38 d 7.5	128.83
8a	---	117.09	---	117.54	---	137.63
1'	---	124.23	---	124.09	---	128.42
2'	---	128.19	6.65 s	128.14	---	125.17
3'	6.63 s	110.64	---	112.31	6.67 s	112.62
4'	---	148.01	---	148.01	---	148.71
5'	---	148.15	6.61	148.27	---	148.35
6'	6.67 s	112.53	---	113.08	6.71 s	113.34
a	4.62 s	35.70	4.56 s	35.19	4.69 s	35.39
b	3.07 t 7.1	35.78	3.10 t 7.2	35.75	3.17 t 7.2	35.99
c	3.60 t 7.1	44.45	3.64 t 7.2	44.43	3.79 t 7.2	44.48
OCH ₃	3.88 s	56.42	3.82 s	56.18	3.84 s	56.42
	3.76 s	56.12	3.78 s	55.92	3.75 s	55.97
	3.67 s	56.02	3.69 s	55.79		
	3.62 s	55.77				
NH	14.75	---	14.87	---	15.5-16.0	---
	br [a]		br [a]		br [a]	

[a] H/D-Austausch mit D₂O möglich.

2-[2-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl]phenyl-N-(2-phenylethyl)-acetamid (10c): 2.83 g (0.01 mol) 7c werden in 20 ml Chloroform und 40 ml Pyridin gelöst; man läßt 3.26 g (0.03 mol) Chlorameisensäure-ethylester in 20 ml Chloroform zutropfen. Nach 30 min Rühren wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand in 50 ml Chloroform aufgenommen. Man wäscht zweimal mit je 10 ml 2 N HCl, zweimal mit je 10 ml 2 N NaOH und mit Wasser. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i.Vak. eingedampft: 3.45 g (97%) Rohprodukt. Für Spektren und Analyse wird eine Probe aus *tert*-Butylmethylether umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 66–67°C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3300 cm^{-1} (NH), 2980 (CH), 1740, 1640 (C=O), 1540 (NH), 1260 (C–O), 750, 700 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 7. – C₂₁H₂₅NO₄ (355.4): ber. C 70.96, H 7.09, N 3.94; gef. C 70.97, H 7.17, N 3.91.

1-[2-(2-Ethoxycarbonyloxyethyl)benzyl]-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid (11e): Die Lösung von 1.78 g (5 mmol) 10c in 150 ml Acetonitril wird mit 15 ml Phosphorylchlorid versetzt und 15 h

unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird i.Vak. eingedampft, zweimal mit je 50 ml Chloroform versetzt und jeweils erneut eingedampft. Man nimmt den Rückstand in 150 ml 2 N HCl auf und schüttelt zweimal mit je 50 ml Essigsäure-ethylester sowie viermal mit je 75 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft: 1.51 g (81%) DC-reines gelbliches Öl. Für Analyse und Spektren wird aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 133–134°C, die sich beim Absaugen leicht zersetzen und dabei gelblich verfärben. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3000–2300 cm^{-1} (CH, NH), 1740 (C=O), 1660 (C=N), 1540 (NH), 1270 (C–O), 790, 750, 740 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 7. – C₂₁H₂₄ClNO₃ (373.9): ber. C 67.46, H 6.47, Cl 9.48, N 3.75; gef. C 67.24, H 6.53, Cl 9.38, N 3.62.

1-[2-(2-Hydroxyethyl)benzyl]-3,4-dihydroisochinolin-hydrochlorid (12c): 2.41 g (6.5 mmol) 11c werden in 190 ml 20proz. ethanolischer KOH (70proz. Ethanol) 24 h gerührt. Man entfernt das Ethanol i.Vak., versetzt mit 300 ml Wasser und extrahiert viermal mit je 70 ml Diethylether. Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat, Filtrieren, Versetzen mit 50 ml etherischer HCl und Eindampfen i.Vak. liefert das rohe Hydrochlorid, das aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert wird. Ausb. 1.21 g (55%), farblose Kristalle (kristallisieren mit ca. 1 Mol Ethanol), Schmp. 139–142°C. Nach Umkristallisation aus Chloroform/Petrolether Schmp. unverändert. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3600–3500 cm^{-1} (OH), 3100–2500 (CH, NH), 1655 (C=N), 1570 (NH), 1285 (C–O), 790, 760, 745 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 7. – C₁₈H₂₀ClNO (301.8): ber. C 71.63, H 6.68, Cl 11.75, N 4.64; gef. C 71.70, H 6.71, Cl 11.66, N 4.62.

Hexahydro-isochino[1,2-b][3]benzazepine 13a–f. – Allgemeine Herstellungsverfahren: 5 mmol des entsprechenden Dihydroisochinolin-hydrochlorids 9 werden in 100 ml Methanol gelöst. Unter Eiskühlung gibt man innerhalb von 20 min portionsweise 2.0 g (53 mmol) Natriumborhydrid hinzu. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend bis zur Trockne eingengt. Man nimmt in 100 ml Wasser auf und extrahiert dreimal mit je 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft.

a) 5,6,8,9,14,14a-Hexahydro-2,3-dimethoxyisochino[1,2-b][3]benzazepin (13a): 1.) Aus 9a: 1.85 g 9a, Rohprodukt 1.41 g (91%), Umkristallisation aus Essigsäure-ethylester/Petrolether 40/60. Ausb. 0.76 g (49%), farblose Kristalle, Schmp. 144–145°C (Lit.^[3]: 141–143.5°C).

2.) Aus 7a: Die Lösung von 3.43 g (0.01 mol) 7a in 100 ml Acetonitril wird mit 10 ml Phosphorylchlorid versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird i.Vak. eingedampft, zweimal mit je 60 ml Chloroform versetzt und jeweils erneut eingedampft. Man nimmt den Rückstand in 200 ml Methanol auf und versetzt unter Eiskühlung portionsweise mit 4.0 g (0.11 mol) Natriumborhydrid. Nach 1 h Erhitzen unter Rückfluß wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt. Man schüttelt dreimal mit je 100 ml Dichlormethan aus, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet mit Magnesiumsulfat. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.Vak. erhält man 2.22 g (72%) Rohprodukt, das aus 2-Propanol umkristallisiert wird. Ausb. 0.62 g (20%), farblose Kristalle, Schmp. 140–141°C (Lit.^[3]: 141–143.5°C). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2910 cm^{-1} (CH), 2790, 2760 („Bohlmann-Bande“), 1610 (CH), 740 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 8. – MS (70 eV): *m/z* (%) = 309 [M⁺] (82), 308 [M⁺ – 1] (100), 294 (8), 218 (4), 191 (21), 176 (12), 119 (38), 91 (8). – C₂₀H₂₃NO₂ (309.4): ber. C 77.64, H 7.49, N 4.53; gef. C 77.61, H 7.27, N 4.77 (Lit.^[3]: keine Elementaranalyse).

Tab. 7. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **10c**, **11c** und **12c** in CDCl₃, δ-Werte, Multiplizität, *J* [Hz]

	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	---	133.44	---	176.37	---	177.15
2	---	135.67	---	---	---	---
3	7.00–7.50 m	127.64	4.02 td 8.0; 3.0	41.27	4.01 br	41.52
4	7.15–7.30 m	130.16	3.14 t 8.0	25.14	3.11 t 7.5	25.41
4a	---	---	---	137.34	---	138.86
5	7.15–7.30 m	127.32	7.34 d 7.5	128.61	7.36 d 7.5	129.73
6	7.00–7.50 m	130.81	7.57 ddd 7.5; 7.5; 1.0	130.25	7.63 dd 7.5; 7.5	130.57
7	---	---	7.26 ddd 7.5; 7.5; 1.0	128.29	7.39 dd 7.5; 7.5	128.75
8	---	---	7.62 d 7.5	136.53	7.90 d 7.5	136.70
8a	---	---	---	124.85	---	125.21
1'	---	138.50	---	132.35	---	131.75
2'	7.15–7.30 m	128.34	---	135.25	---	137.74
3'	7.15–7.30 m	128.44	6.84 d 7.5	128.16	7.05–7.25 m	128.39
4'	7.15–7.30 m	126.19	7.15 ddd 7.5; 7.5; 1.5	127.43	7.05–7.25 m	127.09
5'	7.15–7.30 m	128.44	7.04 ddd 7.5; 7.5; 1.0	127.84	7.05–7.25 m	128.09
6'	7.15–7.30 m	128.34	7.20 dd 7.5; 1.5	130.42	7.05–7.25 m	131.08
a	3.59 s	40.63	4.77 s	31.98	4.79 s	36.56
b	2.90 t 7.0	35.35	3.08 t 7.0	35.48	2.96 t 6.5	36.92
c	4.22 t 7.0	67.20	4.34 t 7.0	67.52	3.85 t 6.5	63.23
d	3.46 td 7.0; 6.0	40.89	---	---	---	---
e	2.72 t 7.0	31.97	---	---	---	---
C=O	---	170.38	---	---	---	---
OCOO	---	154.86	---	154.66	---	---
OCH₂	4.13 q 7.0	63.98	4.10 q 7.0	63.98	---	---
CH₃	1.27 t 7.0	14.27	1.20 t 7.0	14.20	---	---
NH	5.66 br [b]	---	15.63 br [a]	---	14.77 br [a]	---
OH	---	---	---	---	3.77 br [a]	---

[a] H/D-Austausch mit D₂O möglich. – [b] H/D-Austausch mit CF₃COOD möglich.

Kristallstrukturanalyse von 13a: Durch Kristallisation von **13a** aus einem Gemisch von Essigsäure-ethylester und *n*-Hexan (ca. 1:1) wurden nadelförmige Einkristalle gewonnen. Für die Messung wurde unter dem Polarisationsmikroskop ein gleichmäßig auslöschender Kristall mit den Dimensionen 1.48 × 0.21 × 0.12 mm³ ausgewählt. Die Bestimmung der Gitterkonstanten und die Messung der Reflexintensitäten erfolgte mit einem automatischen Vierkreisdiffraktometer (CAD4, Fa. Enraf-Nonius) mit Graphit-monochromatisierter Mo-*K*_α-Strahlung (λ = 71.069 pm). Der Datensatz wurde bei 223 K aufgenommen. Die Struktur wurde mit direkten Methoden (SHELXS-86^[20]) gelöst und nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (SHELXL-93^[21]) verfeinert. Wasserstoffatome wurden mit festgehaltenen Temperaturfaktoren in stereochemisch sinnvollen Positionen konstruiert und isotrop, alle Nicht-Wasserstoffatome anisotrop verfeinert. Die Abbildung der Kristallstruktur von **13a** (Abb. 4) wurde aus den Atomkoordinaten und den anisotropen Temperaturfaktoren mit Hilfe des Programms ORTEP^[22] erstellt. – Kristalldaten: C₂₀H₂₃NO₂, *M* = 309.4 g mol⁻¹; monoklin, *P*₂₁/*n* (Nr. 14); *a* = 1631(1) pm, *b* = 491.2(2) pm, *c* = 2118(1) pm, β = 107.13(3)°, *V* = 1.621(1) nm³; *T* = 223 K, *Z* = 4, *d*_{ber} = 1.27 g cm⁻³; μ (Mo-*K*_α) = 0.08 mm⁻¹. – Strukturverfeinerung: Von 4150 gemessenen Reflexen wurden 1955 symmetrieunabhängige Reflexe zur Strukturlösung (Direkte Methoden) und Strukturverfeinerung (Verfeinerung nach |*F*|²) verwendet, 210 verfeinerte Parameter, *wR*₂ = [Σ|*w*(*F*_o² - *F*_c²)/Σ|*w*(*F*_o²)|]² = 0.1863, dies entspricht einem konventionellen *R* = 0.0988. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fach-

Tab. 8. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **13a** in [D₅]Pyridin, **13b** und **13c** in CDCl₃, δ-Werte, Multiplizität, *J* [Hz]

	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	6.99 s	112.30	7.10–7.30 m	129.22	7.10–7.32 m	127.25
2	---	148.41	6.80 dd 8.5; 3.0	112.34	7.10–7.32 m	125.69
3	---	148.62	---	157.48	7.10–7.32 m	125.87
4	6.70 s	112.67	6.65 d 3.0	112.80	7.10–7.32 m	128.66
4a	---	132.15	---	135.92	---	139.38
5ax	2.94 ddd 15.0; 7.0; 5.0	29.98	3.04 ddd 15.5; 7.0; 5.0	30.03	3.06 ddd 16.0; 6.6; 5.2	29.83
5eq	2.71 ddd 15.0; 6.0; 5.0	---	2.84 ddd 15.5; 7.0; 5.0	---	2.88 ddd 16.0; 6.2; 5.2	---
6ax	2.62 ddd 11.0; 7.0; 5.0	49.70	2.76 ddd 11.0; 7.0; 5.0	48.72	2.77 ddd 11.7; 6.7; 5.1	48.53
6eq	3.17 ddd 11.0; 6.0; 5.0	---	3.31 ddd 11.0; 6.0; 5.0	---	3.34 ddd 11.1; 6.7; 5.0	---
8ax	2.80 dd 14.0; 11.0	57.68	2.94 ddd 13.5; 10.0; 1.0	57.22	2.96 ddd 13.2; 9.3; 0.9	57.29
8eq	3.14 ddd 14.0; 7.0; 2.0	---	3.27 ddd 13.5; 6.0; 1.0	---	3.29 ddd 13.2; 6.5; 1.7	---
9ax	3.30 dd 15.0; 11.0	35.69	3.39 ddd 15.0; 10.0; 1.0	34.89	3.41 ddd 14.9; 11.4; 1.1	34.89
9eq	2.59 dd 15.0; 7.0	---	2.69 dd 15.0; 6.0	---	2.68 dd 15.1; 6.2	---
9a	---	142.85	---	142.05	---	142.10
10	7.10–7.25 m	129.33	7.10–7.30 m	128.24	7.10–7.32 m	128.85
11	7.10–7.25 m	126.74	7.10–7.30 m	126.25	7.10–7.32 m	126.28
12	7.10–7.25 m	126.64	7.10–7.30 m	126.15	7.10–7.32 m	126.18
13	7.30–7.40 m	129.94	7.10–7.30 m	128.79	7.10–7.32 m	129.20
13a	---	141.82	---	141.07	---	141.21
14ax	3.60 dd 15.0; 10.0	44.40	3.58 dd 15.0; 10.0	43.64	3.63 dd 15.1; 9.6	43.69
14eq	3.08 d 15.0	---	2.94 d 15.0	---	2.96 d 15.1	---
14a	3.82 d 10.0	63.77	3.87 d 10.0	62.95	3.92 d 9.5	63.41
14b	---	128.15	---	131.51	---	134.72
OCH₃	3.85 3.76	56.59 56.09	3.81	55.21	---	---

informationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-405571, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

5,6,8,9,14,14a-Hexahydro-2,3-dimethoxyisochino[1,2-*b*][3]-benzazepin-hydrochlorid (13a · HCl): 0.07 g (0.2 mmol) **13a** werden unter gelindem Erwärmen in 20 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 20 ml etherischer HCl wird i. Vak. eingedampft und aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Ausb. 0.02 g (29%), farblose Kristalle, Schmp. 217–224 °C (Lit.^[3]; 222–224 °C). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3000, 2950, 2930 cm⁻¹ (CH), 2830 (OCH₃), 1600, 1510 (CH), 755 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 9. – C₂₀H₂₃ClNO₂ (345.9): ber. C 69.45, H 6.99, Cl 10.25, N 4.05; gef. C 69.10, H 7.15, Cl 10.17, N 3.94.

b) 5,6,8,9,14,14a-Hexahydro-3-methoxyisochino[1,2-*b*][3]-benzazepin (13b): Aus 1.75 g **9b**, Rohprodukt 1.33 g (95%), Umkristallisation aus 2-Propanol. Ausb. 1.05 g (75%), Schmp. 81–82 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2900, 2810 cm⁻¹ (CH), 2760 („Bohlmann-Bande“), 1610 (CH), 750 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 8. – C₁₉H₂₁NO (279.4): ber. C 81.68, H 7.58, N 5.01; gef. C 81.50, H 7.53, N 4.84.

c) 5,6,8,9,14,14a-Hexahydroisochino[1,2-*b*][3]-benzazepin (13c): Aus 1.60 g **9c**, Rohprodukt 0.97 g (77%), gelbliches Öl, das zunächst weder direkt noch nach SC zur Kristallisation zu bringen war, jedoch sehr langsam im Gefrierfach erstarrt. Umkristallisation aus *tert*-Butylmethylether/Petrolether 40/60. Ausb. 0.39 g (31%),

Tab. 9. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **13a** · HCl und **13c** · HCl in [D₆]DMSO, δ-Werte, Multiplizität, J [Hz]

	13 a · HCl		13 c · HCl	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	6.92 s	111.35	7.63 d 7.0	127.29
2	---	148.08	7.33 dd 7.0; 7.0	127.55
3	---	148.48	7.28 dd 7.0; 7.0	128.02
4	6.74 s	111.80	6.90–7.15 m	129.29
4a	---	138.98	---	133.27
5ax	3.55–3.65 m	25.58	3.49–3.61 m	26.45
5eq	2.76 d 14.0	---	2.87 d 13.5	---
6ax	3.20–3.35 m	52.69	3.23–3.39 m	52.88
6eq	3.45–3.60 m	---	3.49–3.61 m	---
8ax	3.20–3.35 m	57.44	3.23–3.39 m	57.85
8eq	3.70–3.80 m	---	3.78–3.88 m	---
9ax	3.80–3.90 m	31.42	3.65 d 13.5	31.89
9eq	2.95–3.10 m	---	2.99 dd 13.5; 4.5	---
9a	---	139.15	---	139.60
10	7.60 d 8.0	129.76	7.40 br	129.70
11	7.10–7.28 m	126.99	6.90–7.15 m	127.89
12	7.10–7.28 m	126.63	6.90–7.15 m	127.74
13	7.49 br	131.40	7.53 d 7.0	130.10
13a	---	139.37	---	139.70
14ax	3.86 dd 12.0; 7.9	39.96	3.75 dd 13.5; 9.0	40.14
14eq	3.44 d 12.0	---	3.46 d 13.5	---
14a	4.42 dd 7.9; 7.9 u. 4.88 br	65.18	4.50 dd 9.0; 9.0 u. 4.95 br	65.77
14b	---	147.70	---	133.82
OCH₃	3.77 s 3.70 s	55.89 55.61	---	---
NH	11.95 d 7.9 u. 12.0–12.3 br [a]	---	12.05 d 9.0 u. 11.5–12.5 br [a]	---

[a] H/D-Austausch mit D₂O möglich.

farblose Kristalle, Schmp. 61–64 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3020, 2960, 2920, 2900, 2810 cm⁻¹ (CH), 2770 („Bohlmann-Bande“), 1600, 1490 (CH), 750, 740 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 8. – C₁₈H₁₉N (249.4): ber. C 86.70, H 7.68, N 5.62; gef. C 86.38, H 7.67, N 5.63.

5,6,8,9,14,14a-Hexahydroisochino[1,2-b][3]benzazepin-hydrochlorid (**13c** · HCl): Aus 1.60 g **9c**. Die rohe Base **13c** wird in 5 ml Diethylether gelöst und mit 10 ml etherischer HCl versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Ausb. 1.04 g (73%), farblose Kristalle, Schmp. 258–265 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2950, 2910 cm⁻¹ (CH), 2800–2300 (NH), 1495 (CH), 1430 (CH), 755, 745 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 9. – C₁₈H₂₀ClN (285.8): ber. C 75.64, H 7.05, Cl 12.40, N 4.90; gef. C 75.56, H 7.11, Cl 12.60, N 4.76.

d) 5,6,8,9,14,14a-Hexahydro-2,3,10,11-tetramethoxyisochino[1,2-b][3]benzazepin (**13d**): Aus 2.20 g **9d**, Rohprodukt 1.53 g (83%), Umkristallisation aus 2-Propanol. Ausb. 0.92 g (50%), Schmp. 115 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3020, 3000, 2950, 2920, 2900 cm⁻¹ (CH), 2850 (OCH₃), 1600, 1500 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 10. – C₂₂H₂₇NO₄ (369.5): ber. C 71.52, H 7.37, N 3.79; gef. C 71.46, H 7.37, N 3.77.

e) 5,6,8,9,14,14a-Hexahydro-3,10,11-trimethoxyisochino[1,2-b][3]benzazepin (**13e**): Aus 2.05 g **9e**, Rohprodukt 1.74 g (102%), Umkristallisation aus tert-Butylmethylether. Ausb. 0.78 g (46%), farblose Kristalle, Schmp. 106–108 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3020, 3000, 2950, 2920, 2900 cm⁻¹ (CH), 2850 (OCH₃), 2750 („Bohlmann-Bande“), 1600, 1500 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 10. – C₂₁H₂₅NO₃ (339.4): ber. C 74.31, H 7.42, N 4.13; gef. C 74.43, H 7.44, N 4.13.

f) 5,6,8,9,14,14a-Hexahydro-11,12-dimethoxyisochino[1,2-b][3]benzazepin (**13f**): 0.08 g (0.2 mmol) **9f** werden analog der allge-

Tab. 10. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen **13d–f** in CDCl₃, δ-Werte, Multiplizität, J [Hz]

	13 d		13 e		13 f	
	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1	6.70 s	110.60	7.20 d 8.7	128.20	7.28 dd 5.5; 2.0	127.26
2	---	146.99	6.78 dd 8.4; 2.6	113.18	7.21 ddd 6.8; 5.5; 2.0	125.71
3	---	147.36	---	157.39	7.15 ddd 7.0; 6.8; 2.0	125.97
4	6.57 s	111.01	6.61 d 2.6	112.64	7.00 dd 7.0; 2.0	128.70
4a	---	131.06	---	135.93	---	139.06
5ax	2.76–2.91 m	29.12	3.00 ddd 16.5; 6.5; 5.5	30.03	3.03 ddd 16.5; 6.1; 5.5	29.65
5eq	2.76–2.91 m	---	2.76–2.85 m	---	2.78 ddd 16.5; 6.4; 5.3	---
6ax	2.70–2.76 m	47.88	2.72 ddd 11.6; 6.9; 5.8	48.54	2.82–2.93 m	48.56
6eq	3.23–3.32 m	---	2.81 d 16.5	---	3.25–3.35 m	---
8ax	2.97 dd 13.1; 11.3	56.96	2.91 dd 12.9; 11.5	57.45	2.95 dd 13.0; 11.0	57.40
8eq	3.20 dd 13.1; 6.2	---	3.19–3.25 m	---	3.25 dd 13.0; 6.0	---
9ax	3.28 dd 15.1; 11.3	34.02	3.25–3.35 m	34.42	3.32 dd 15.5; 11.0	34.34
9eq	2.57 dd 15.1; 6.3	---	2.58 dd 16.3; 5.9	---	2.61 dd 15.5; 6.0	---
9a	---	132.77	---	133.06	---	133.04
10	6.74 s	113.42	6.77 s	112.78	6.78 s	113.31
11	---	146.48	---	146.54	---	146.70
12	---	146.70	---	146.62	---	146.80
13	6.65 s	112.89	6.66 s	112.30	6.66 s	112.94
13a	---	134.29	---	134.16	---	134.11
14ax	3.53 dd 15.3; 9.6	42.34	3.49 dd 15.1; 9.7	43.14	3.55 dd 15.0; 9.7	43.02
14eq	2.75 d 15.3	---	2.81 d 15.1	---	2.86 d 15.0	---
14a	3.84–3.90 m	62.60	3.83 d 9.6	63.06	3.92 d 9.7	63.53
14b	---	126.93	---	135.93	---	134.63
OCH₃	3.90 s 3.89 s 3.86 s 3.84 s	56.29 56.18 55.94 55.74	3.91 s 3.87 s 3.79 s	56.06 55.97 55.15	3.92 s 3.87 s	56.17 56.08

meinen Herstellungsvorschrift umgesetzt. Rohprodukt: 0.20 g braunes Öl, welches nur langsam erstarrt. Umkristallisation aus 2-Propanol/Petrolether 40/60 ergibt 0.02 g (33%) bräunliche Kristalle vom Schmp. 139–148 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3000, 2960, 2940, 2910 cm⁻¹ (CH), 2830, 2800 (OCH₃), 2780 („Bohlmann-Bande“), 1600, 1510 (CH). – ¹H-NMR und ¹³C-NMR s. Tab. 10. – C₂₀H₂₃NO₂ (309.4). – MS (70 eV): m/z (%) = 309 [M⁺] (100), 308 [M⁺ – 1] (62), 294 (21), 179 (65), 163 (15), 158 (12), 144 (37), 130 (10), 117 (40), 103 (10), 91 (15).

Gemisch aus 5,6,8,9-Tetrahydro-14H-2,3-dimethoxyisochino[1,2-b][3]benzazepinium-perchlorat (**14**) und 8,9-Dihydro-14H-2,3-dimethoxyisochino[1,2-b][3]benzazepinium-perchlorat (**15**) (18:1): 0.31 g (1 mmol) **13a** werden in 20 ml 5proz. Essigsäure gelöst und mit einer Lösung von 2.55 g (8 mmol) Quecksilber(II)-acetat und 2.98 g (8 mmol) Dinatrium-EDTA · 2 H₂O in 20 ml 5proz. Essigsäure versetzt. Man rührt 4 h in einem Ölbad bei 100 °C. Das abgechiedene elementare Quecksilber wird abfiltriert und mit etwas Wasser gewaschen. Das Filtrat engt man i. Vak. auf ca. die Hälfte des Volumens ein und versetzt mit 1 ml 70proz. Perchlorsäure. Der amorphe Niederschlag wird am nächsten Tag abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.24 g (59%), gelbe Kristalle vom Schmp. 229–231 °C. – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980, 2830 cm⁻¹ (CH), 1630, 1605, 755 (CH), 620. ¹H-NMR und ¹³C-NMR von **14** s. Tab. 11.

Tab. 11. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung **14** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, δ -Werte, Multiplizität, J [Hz]

	^1H	^{13}C
1	7.63 s	112.72
2	---	155.86
3	---	147.85
4	7.15	111.31
4a	---	117.72
5	3.12 t 8.0	25.06
6	4.17 t 8.0	50.51
8	4.62 t 6.0	54.13
9	3.31 t 6.0	28.28
9a	---	133.33
10	7.16–7.30 m	130.62
11	7.16–7.30 m	127.85
12	7.16–7.30 m	126.69
13	7.57 dd 7.0; 1.0	130.22
13a	---	135.57
14	4.81 s	34.33
14a	---	174.98
14b	---	128.82
OCH₃	3.91	56.30
	3.90	56.30

- [1] W. Meise, Ch. Arth, D. Zlotos, M. Jansen, C. Feldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1135–1142.
 [2] W. Meise, D. Zlotos, M. Jansen, N. Zoche, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 567–574.
 [3] D. H. Kim, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 11–16.
 [4] [4a] V. Fajardo, V. Elango, S. Chattopadhyay, L. M. Jackman, M. Shamma, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 155–158. – [4b] S. Sepulveda-Boza, E. Friedrichs, H. Puff, E. Breitmaier, *Planta Med.* **1983**, 49, 32–35. – [4c] R. Hocquemiller, A. Cave, A. Fournet, *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 539–540. – [4d] M. Rahimiza-

- deh, *J. Sci., Islamic Repub. Iran* **1990**, 1, 364–366, [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 231903b]. – [4e] Z. Lou, C. Gao, F. Lin, J. Zang, M. Lin, M. Sharaf, L. K. Wong, D. J. Slatkin, P. L. Schiff, *Planta Med.* **1992**, 58, 114. – [4f] A. L. Okunade, C. D. Hufford, M. D. Richardson, J. R. Peterson, A. M. Clark, *J. Pharm. Sci.* **1994**, 83, 404–406.
 [5] M. Shamma, M. Rahimizadeh, *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 398–405.
 [6] Ch. Arth, M. Clemens, W. Meise, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 259–263.
 [7] J. B. Taylor, J. W. Lewis, M. Jacklin, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 1226–1227.
 [8] W. Meise, Habilitationsschrift, Universität Bonn, **1980**, 56–57.
 [9] H.-J. Mika, W. Meise, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **1985**, 318, 168–174.
 [10] W. Meise, G. Schlüter, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 639–641.
 [11] W. Meise, F. Zymalkowski, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **1971**, 304, 182–188.
 [12] PC-MODEL, Version 4.0, Serena Software.
 [13] PC-DISPLAY, Serena Software.
 [14] F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 2157–2167.
 [15] M. Uskokovic, H. Bruderer, C. von Planta, T. Williams, A. Brossi, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3364–3367.
 [16] B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, R. R. Inners, M. S. Mutter, G. P. Wooden, S. L. Mayo, R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2487–2496.
 [17] T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara, K. Fukumoto, H. Koizumi, *Heterocycles* **1975**, 3, 371–377.
 [18] N. Takao, K. Iwasa, M. Kamigauchi, M. Sugiura, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 1426–1435.
 [19] G. Van Binst, D. Tourwe, *Heterocycles* **1973**, 1, 257–265.
 [20] G. M. Sheldrick, SHELXS-86, Program for Crystal Structure Determination, Universität Göttingen, **1986**.
 [21] G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Program for Crystal Structure Refinement, Universität Göttingen, **1993**.
 [22] C. K. Johnson, ORTEP, Program for Plotting Crystal Structures on a Plotter, Oak Ridge National Laboratory USA, **1970**; modifiziert von R. Hundt, Universität Bonn, **1994**.

[96220]