

**Literatur**

- 1 A. Kreuzberger und U. Rose, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 1048 (1984).
- 2 A. Kreuzberger und M. Loch, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., im Druck.
- 3 A. Kreuzberger und A. Tantawy, Chem. Ztg. 107, 206 (1983).
- 4 R. Mecke jr. und R. Mecke sen., Chem. Ber. 89, 343 (1956).
- 5 D.H. Williams und I. Fleming, Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung, 4. Aufl., S. 91, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979.
- 6 I.G. Farbenindustrie AG (Erf. H. Günzler, F. Heckmanns und E. Urbschat), D.R.P. 642532 (30. Juni 1934); C.A. 31, 5934<sup>5</sup> (1937).
- 7 Rohm and Haas Co. (Erf. F.W. Hester), US-Pat. 2317765 (20. Aug. 1941); C.A. 37, 6082<sup>4</sup> (1943).
- 8 A. Kreuzberger, H.-H. Schröders und J. Stratmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 767 (1984).

[Ph 98]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 774-787 (1986)

## Cyclisierung von $\alpha$ -Iminiumketon-Oximen

Hans Möhrle\* und Barbara Grimm

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,  
4000 Düsseldorf 1  
Eingegangen am 11. Juli 1985

---

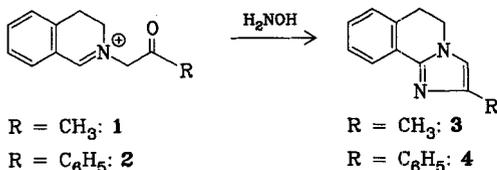
Durch Umsetzung von  $\alpha$ -Aminoketonen zu entsprechenden *E/Z*-Oximen und anschließende Dehydrierung zu  $\alpha$ -Iminiumketoximen werden je nach pH die offenkettigen Derivate oder die cyclischen Nitrone bzw. Dihydrooxadiazine erhalten. Hieraus entstehen beim Erwärmen mit Essigsäure/Natriumacetat die anellierte Imidazole.

### Cyclization of $\alpha$ -Iminium Ketone Oximes

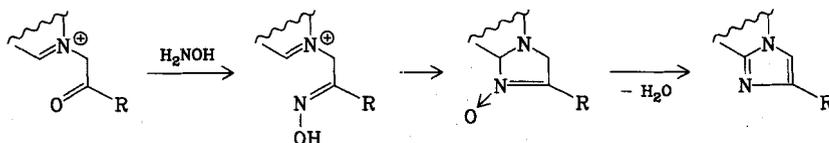
Reactions of  $\alpha$ -aminoketones to the *E/Z* oximes and subsequent dehydrogenation to iminiumketoximes yield, depending on pH, the open chain derivatives, the cyclic nitrones or dihydrooxadiazines. Heating these with acetic acid/sodium acetate yields fused imidazoles.

---

Wie wir vor kurzem berichtet hatten<sup>1)</sup>, entstehen aus den  $\alpha$ -Iminiumketonen **1** und **2** bei der Umsetzung mit Hydroxylamin bei pH 4-5 die anellierte Imidazole **3** und **4**.



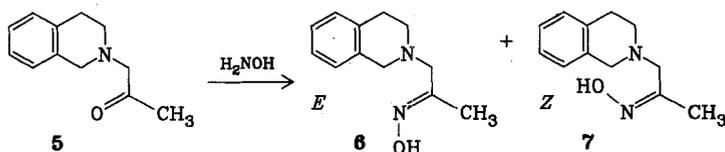
Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus wurde ein primärer Angriff des Hydroxylamins an der Carbenium-Iminium-Struktur unter Bildung des *N*-substituierten Hydroxylamins entsprechend *Schneider* und *Müller*<sup>2)</sup> ausgeschlossen. Das Acetal von **1** ergab nämlich bei der Umsetzung mit Hydroxylamin das ringoffene Oxim<sup>1)</sup>. Deshalb wurde nunmehr zuerst ein nucleophiler Angriff des Hydroxylamins am Carbonylsauerstoff angenommen.



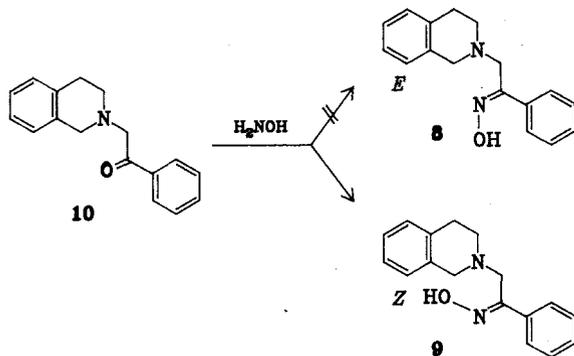
Das gebildete Oxim würde, nach intramolekularem Ringschluß zum Nitron, schließlich zum Imidazol dehydratisiert werden. Um diese Hypothese zu überprüfen, sollte die Reaktionsfolge quasi stufenweise durchgeführt werden.

### Aminoketon-Oxime

Das Hydrochlorid der Acetylverbindung **5** wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Natriumcarbonat bei pH 6 umgesetzt<sup>3)</sup>.



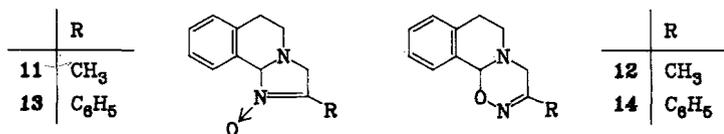
Das Reaktionsprodukt erwies sich als Gemisch der *E*- und *Z*-Oxime **6** und **7**, wobei der Anteil an *E*-Oxim etwa 60% betrug. Eine Trennung der Isomere gelang nicht. Zur Darstellung der analogen Phenacyl-oxime **8** und **9** wurde **10** mit Hydroxylaminhydrochlorid in ethanol. Lösung rückfließend erhitzt.



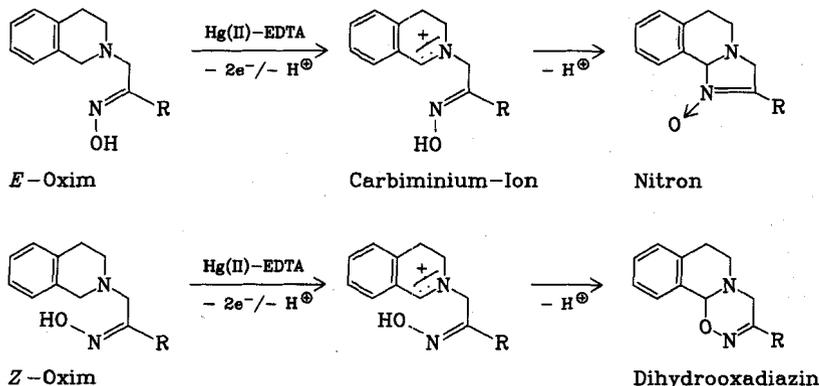
Hierbei entstand reines *Z*-Oxim **9**, dessen spektrale Daten mit denen eines Oxims von Chow und Colon<sup>4,5)</sup> aus alkalisch-methanol. Lösung übereinstimmen, dem aber ursprünglich die *E*-Konfiguration zugeschrieben worden war. Erst die Umsetzung von  $\omega$ -Bromacetophenonoxim mit Tetrahydroisochinolin führte zu einem Oximgemisch, woraus das *E*-Oxim **8** durch Auslese und fraktionierte Kristallisation rein erhalten werden konnte. Die Zuordnung der Oxime zur *Z*- und *E*-Reihe erfolgte durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie<sup>5-9)</sup>.

### Dehydrierung der Oxime

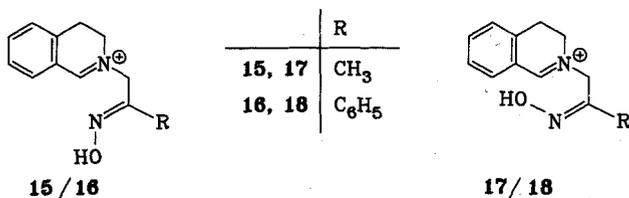
Die Dehydrierung der  $\alpha$ -Aminoketon-oxime **6-9** erfolgte mit zunächst 2.2 Oxid.-Aquiv. Quecksilber(II)-EDTA in 50proz. Ethanol<sup>10)</sup>. Dabei wurden die isomeren Acetonyloxime **6** und **7** als Gemisch eingesetzt. Als Reaktionsprodukte entstanden die entsprechenden Nitrone bzw. Dihydrooxadiazine<sup>11)</sup>.



Aus den als Gemisch anfallenden Methylverbindungen **11** und **12** konnte das Nitron **11** durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol rein erhalten werden. Das Dihydrooxadiazin **12** ließ sich durch SC abtrennen. Der Mechanismus der Dehydrierung läßt sich wie folgt formulieren:

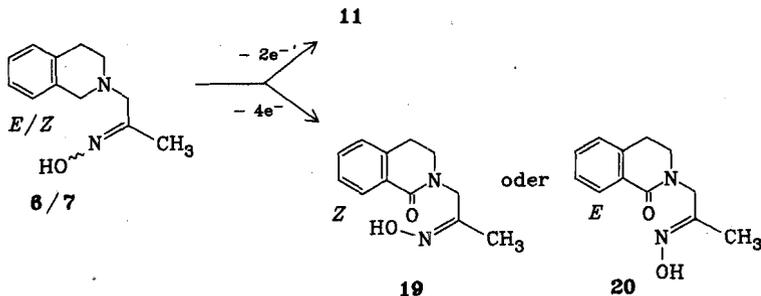


In beiden Fällen wird zunächst durch Entzug von zwei Elektronen das entsprechende Carbenium-Iminiumion gebildet. Das *E*-Iminiumketoxim bildet jetzt in intramolekularer *Mannich*reaktion durch nucleophile Addition des räumlich benachbarten Stickstoffelektronenpaares an das Carbenium-Iminiumion unter Abgabe eines Protons ein Nitron, während beim *Z*-Isomer das räumlich näher stehende Oxim-Hydroxyl unter Ausbildung des Dihydrooxadiazins an das Iminiumion addiert wird. Die letzte Stufe der Reaktion ist reversibel. Die Nitrone und Dihydrooxadiazine **11–14** bilden bei Zugabe von Perchlorsäure bei Raumtemperatur unter Ringöffnung die jeweiligen Iminiumsalze **15–18**.



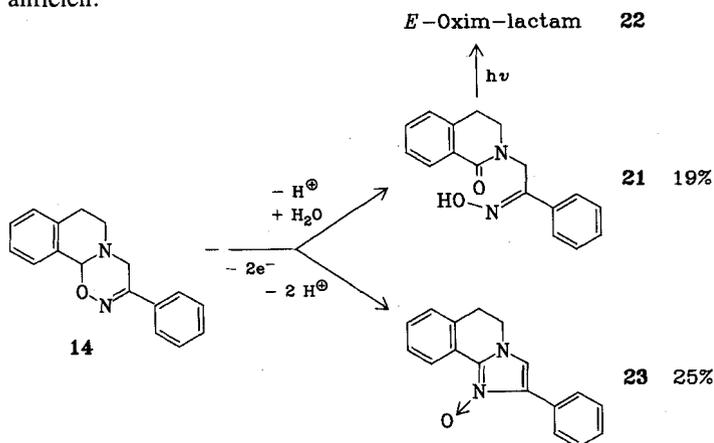
Die Oximkonfiguration bleibt bei der Salzbildung erhalten.

Zur Erweiterung der Kenntnis des Reaktionsverlaufs wurden die Oxime **6–9** erneut einer Oxidation mit nunmehr 6 Oxid.-Äquiv. Hg(II)-EDTA unterworfen. Im Falle der isomeren Acetyl-oxime **6/7** resultierte neben dem Nitron **11** das zu erwartende Oxim-lactam.



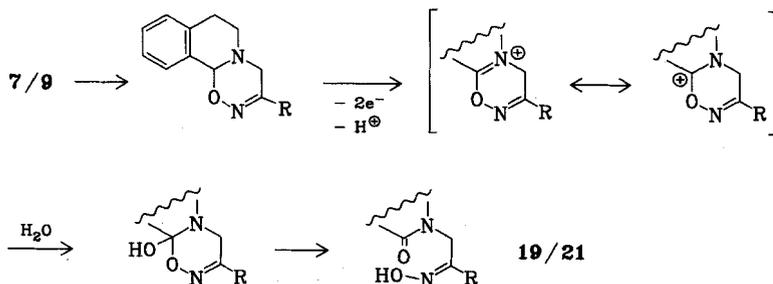
Da es durch doppelte Dehydrierung des *Z*-Oximanteils **7** entstanden ist, handelt es sich vermutlich um das *Z*-Isomer **19**. Eine Bestätigung durch photolytische Isomerisierung zu **20** und anschließende NMR-spektroskopische Zuordnung der Isomere war jedoch nicht möglich, da sich die Substanz während der Bestrahlung zersetzte.

Die Dehydrierung des Phenacyl-*E*-oxims **8** blieb erwartungsgemäß auf der Stufe des unter Zweielektronenzug gebildeten Nitrons **13** stehen. Bei dem analogen *Z*-Oxim **9** entstand ebenfalls überwiegend die einfach dehydrierte Verbindung, das Dihydrooxadiazin **14**. Dies ist darauf zurückzuführen, daß das in 50proz. Ethanol schwer lösliche **14** aus dem Reaktionsansatz ausfiel und sich damit einer Weiterreaktion entzog. Erst die Dehydrierung von **14** selbst, als 5proz. Lösung in heißem 60proz. Ethanol, führte zum gewünschten Erfolg. Nach Erhöhung der Reaktionszeit auf 9 h zeigte das DC kein **14** mehr, dafür waren neben Zersetzungsprodukten und Spuren des Imidazols **4** hauptsächlich zwei neue Substanzen entstanden, die bei der Aufarbeitung in der Neutralphase anfielen.

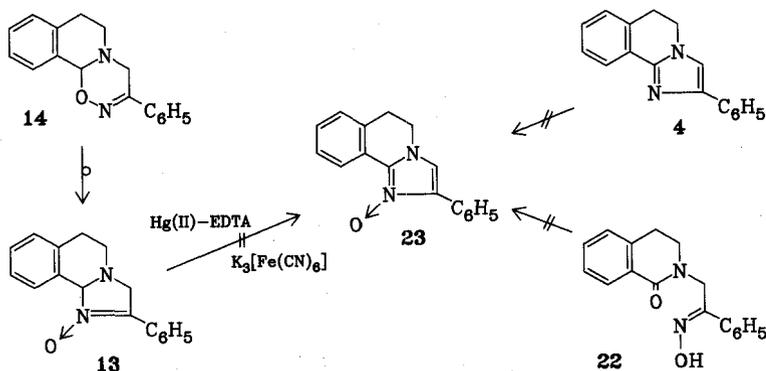


Sie erwiesen sich nach *sc* Trennung als das *Z*-Oxim-lactam **21** neben dem in etwa gleicher Ausbeute anfallenden Imidazol-*N*-oxid **23**.

Die Photolyse des *Z*-Oxim-lactams **21** führte partiell zum *E*-Oxim-lactam **22**. Die Isomere konnten durch  $^1H$ -NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen und zugeordnet werden. Die Bildung der *Z*-Oxim-lactame **19** und **21** verläuft nach dem Mechanismus einer einfachen Hydrolyse<sup>12,13</sup>:



Das primär entstehende Dihydrooxadiazin wird durch Zweielektronenentzug zum Oxadiazinium-Kation dehydriert. Nun erfolgt nucleophile Addition von Wasser bzw. des Hydroxidions aus dem Wasser an das Carbenium-Iminiumion zum „Carbinolamin“, das sich unter Ringöffnung zum *Z*-Oxim-lactam umlagert. Die Bildung des Imidazol-*N*-oxids **23** war unerwartet. Die Annahme, daß der Dehydrierung zum *N*-Oxid eine Isomerisierung von **14** zu **13** vorangeht, konnte durch Oxidation von **13** unter gleichen Bedingungen ausgeschlossen werden. Auch die Einwirkung von alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung auf **13** führte nicht zum *N*-Oxid **23**<sup>14</sup>.



Die *N*-Oxidbildung als direkte Oxidation eines intermediär entstandenen Imidazols oder als Folgereaktion eines eventuell durch Dehydrierung gebildeten *E*-Oxim-lactams aufzufassen, konnte experimentell ebenfalls ausgeschlossen werden. Deshalb ist für die Entstehung von **23** eine Ringverengung aus der Oxadiazinium-Stufe heraus zu diskutieren.

### Dehydratisierung zum Imidazol

Der letzte Schritt im Rahmen der Aufklärung des Mechanismus der Imidazolsynthese sollte die Dehydratisierung des als Zwischenprodukt postulierten Nitrons zum Imidazol sein.

#### Umsetzung in 50proz. Essigsäure/Natriumacetat

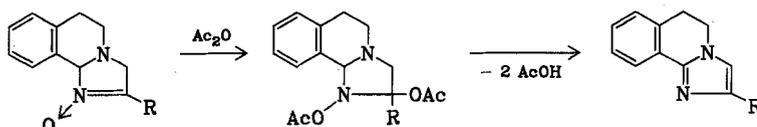
Die Nitrone **11** und **13** wurden in Form ihrer Iminium-Salze **15** und **16** unter den Bedingungen der Imidazolsynthese<sup>1)</sup> in 50proz. Essigsäure unter Zusatz von Natriumacetat rückfließend erhitzt. Nach 2 h konnten die Imidazole **3** und **4** in 35- bzw. 38proz. Ausbeute neben Zersetzungsprodukten aus den jeweiligen Ansätzen isoliert werden. Der Einsatz der Nitrone selbst ergab das gleiche Ergebnis. Erstaunlicherweise führt jedoch auch die Umsetzung der Dihydrooxadiazine **12** und **14** bzw. die ihrer Salze zu den Imidazolen **3** und **4**, und zwar in einer Ausbeute von 38 bzw. 45%. Da bisher eine

Isomerisierung von Dihydrooxadiazinen zu Nitronen nicht beobachtet wurde, liegt die Vermutung nahe, daß die Reaktion aus den offenkettigen Formen erfolgt.

Grundsätzlich ist aber die Ausbeute bei der direkten Umsetzung des Ketons mit Hydroxylamin deutlich höher als die aus den angenommenen Zwischenprodukten. Das läßt darauf schließen, daß diese unter den Reaktionsbedingungen nicht beständig sind und sehr schnell durchlaufen werden.

#### Umsetzung in Acetanhydrid

Nach *Gnichte*<sup>15)</sup> lassen sich Nitrone auch durch Acetanhydrid zu Imidazolen dehydratisieren. Die Umsetzung der Nitrone **11** und **13** erfolgte bei Raumtemperatur durch Stehenlassen in Acetanhydrid. Es resultierten die erwarteten Imidazole **3** und **4** in 70- bzw. 65proz. Ausbeute.



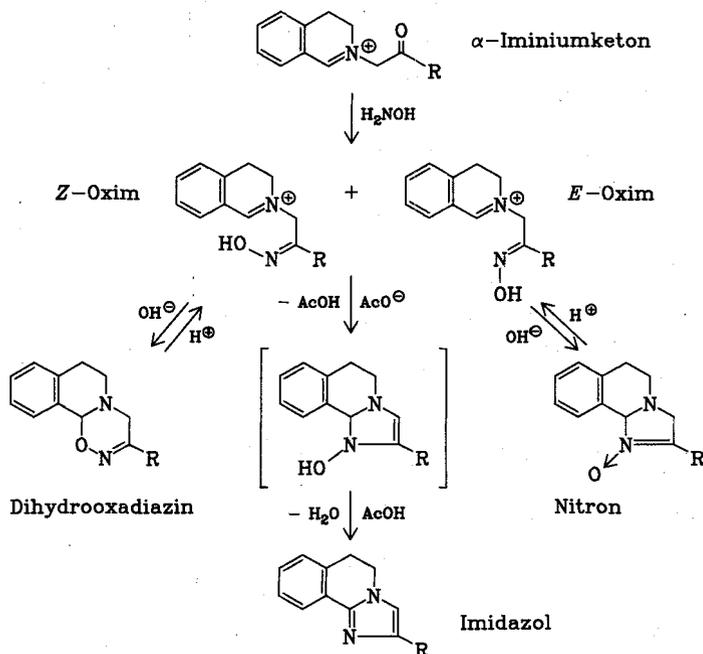
Allgemein wird als Mechanismus im ersten Schritt die Addition von Acetanhydrid an die Nitrongruppe angenommen, gefolgt von der Abspaltung zweier Moleküle Essigsäure zum energieärmeren Imidazolsystem<sup>15)</sup>. Allerdings konnte auch hier wiederum eine Reaktion der Dihydrooxadiazine **12** und **14** beobachtet werden. Ihre Umsetzung in Acetanhydrid führte ebenfalls in 56- bzw. beim Phenylderivat sogar in 75proz. Ausbeute zu den Imidazolen. Deshalb erscheint ein aus offenkettigen Äquivalenten formulierter Mechanismus auch hier wahrscheinlicher.

#### Umsetzung mit Perchlorsäure

Abschließend sollte untersucht werden, ob auch die Reaktion der Nitrone und Dihydrooxadiazine mit Perchlorsäure unter Dehydratisierung zu den Imidazolen führt. Nitron **13** und Dihydrooxadiazin **14** wurden zunächst in der Kälte mit 70proz. Perchlorsäure versetzt. Nach 24 h konnten nur die unter Salzbildung entstandenen Iminiumverbindungen **16** und **18** isoliert werden. Das Imidazol **4** war nicht nachzuweisen. Nach vierstg. Erhitzen des Reaktionsansatzes war keine Ausgangssubstanz mehr vorhanden. Das in beiden Fällen in etwa 70proz. Ausbeute anfallende Reaktionsprodukt enthielt jedoch hauptsächlich das durch Hydrolyse des Oxims entstandene Iminiumketon **2**. Daneben war in maximal 30proz. Ausbeute auch das Imidazol **4** entstanden, das NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde. Dieser Reaktionsverlauf erhärtet die Notwendigkeit einer Base für die glatte Dehydratisierung zum Imidazol.

### Mechanismus der Imidazolbildung

Zusammenfassend läßt sich der Mechanismus der neuen Imidazolsynthese<sup>1)</sup> wie folgt erklären:



Durch Angriff des Hydroxylamins auf die Seitenkette des  $\alpha$ -Iminiumketons entsteht primär ein Gemisch von Oximen, wobei je nach Konfiguration grundsätzlich eine Cyclisierung zum Nitron oder zum Dihydrooxadiazin eintreten kann. Unter den Reaktionsbedingungen liegen aber überwiegend die offenkettigen Oxime vor. Aus diesen wird durch basische Agentien ein Proton aus der aciden Methylengruppe eliminiert, wonach durch Ringschluß ein cyclisches Hydroxylamin entsteht, das schließlich zum Imidazol dehydratisiert wird.

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

### Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>1)</sup> Weitere exp. und spektroskop. Daten s.<sup>16)</sup>

(E)-1-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinoly)-2-propanonoxim (**6**) und (Z)-1-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinoly)-2-propanonoxim (**7**)

In Anlehnung an<sup>3)</sup> werden 2,8 g Hydroxylamin-HCl und 4,5 g (20 mmol) 1-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinoly)-2-propanon-HCl<sup>16)</sup> in 15 ml Wasser gelöst (pH  $\sim$  3). Unter Rühren wird eine Lösung

von 2.1 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 20 ml Wasser dazugetropft (pH ~ 6). Nach 30 min Rühren bei RT wird das Oxim durch Zugabe von 5proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gefällt. Farblose glänzende Plättchen vom Schmp.: 96–97° (Ethanol/Wasser). Ausb.: 3,5 g (86 %). RF: 0,42 (**6**) und 0,35 (**7**) [FM III]. <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 10.51 (s, 0.6 H, aust., OH (*E*)); 10.42 (s, 0.4 H, aust., OH (*Z*)); 7.07 (mc, 4H, arom. H, *E* und *Z*); 3.59 (s, 2H, 1(1)-H<sub>2</sub>, *E* und *Z*); 3.34 (s, 0.8H, 1-H<sub>2</sub> (*Z*)); 3.09 (s, 1.2H, 1-H<sub>2</sub> (*E*)); 3.0–2.5 (m, 4H, 1(3)-H<sub>2</sub> und 1(4)-H<sub>2</sub>, *E* und *Z*); 1.84 (s, 1.2H, CH<sub>3</sub>(*Z*)), 1.80 (s, 1.8H, CH<sub>3</sub>(*E*)). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 156.3 (C-2(*E*)); 155.8 (C-2(*Z*)); 134.4, 134.1, 134.0 und 133.7 (C-1(4a) und C-1(8a), *E* und *Z*); 128.5, 126.4, 126.2, 126.0, 125.6 und 125.5 (C-1(5) – C-1(8), *E* und *Z*); 61.8 (C-1(*E*)); 56.1 (C-1(1) (*Z*)); 55.8 (C-1(1) (*E*)); 54.7 (C-1 (*Z*)); 50.9 (C-1(3) (*Z*)); 50.4 (C-1(3) (*E*)); 28.8 (C-1(4), *E* und *Z*); 18.9 (C-3(*Z*)); 12.4 (C-3(*E*)). MS (35°): m/z (rel. Int./%) = 205 (M + 1; 0.7), 204 (M<sup>+</sup>; 4), 203 (3), 187 (100), 185 (4), 146 (90), 132 (30), 130 (55), 117 (30), 115 (10), 105 (10), 104 (25), 103 (10), 91 (10), 78 (10), 77 (10), 42 (20). C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (204.3) Ber. C 70.6 H 7.90 N 13.7 Gef. C 70.3 H 7.77 N 13.9.

*α*-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinoly)-acetophenon (**10**)

Darstellung nach <sup>17)</sup>. Schmp.: 77–79° (Ethanol); Lit.<sup>17)</sup>: 63.5–64.5°; Lit.<sup>18)</sup>: 75–76°. Ausb.: 17.5 g (79 %). Hydrochlorid: Schmp. 168–169°; Lit.<sup>17)</sup>: 168–169°. Perchlorat: Schmp. 215–216°.

(*Z*)-*α*-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinoly)-acetophenonoxim (**9**)

5 g **10** werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 2.5 g Hydroxylamin-HCl 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird stark eingengt, mit Wasser verdünnt und unter Eiskühlung mit 5proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung die Base freigesetzt. Weiße glänzende Plättchen vom Schmp.: 138–139° (50proz. Ethanol); Lit.<sup>17)</sup>: 136.5°; Lit.<sup>4)5)</sup>: 135–136.5°. Ausb.: 3.9 g (74 %).

(*E*)-*α*-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinoly)-acetophenonoxim (**8**)

5.32 g (40 mmol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin in 100 ml Ether werden unter Eiskühlung und Rühren langsam mit 4.26 g (20 mmol) *ω*-Bromacetophenonoxim<sup>19)</sup> in 50 ml Ether versetzt. Sofortige Abscheidung von Tetrahydroisochinolin-HBr. Es wird über Nacht stengelassen, dann vom Niederschlag abfiltriert. Das etherische Filtrat wird mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. DC (FM I) zeigt eine Mischung aus *Z*- und *E*-Oxim. Beim Stehenlassen kristallisiert das *E*-Oxim in quadratischen Kristallen aus, während das *Z*-Oxim in feinen glänzenden Plättchen ausfällt. Das *E*-Oxim **8** läßt sich durch Aussieben und Auslese grob abtrennen. Durch Umkristallisieren aus Ethanol erhält man es in einer Ausb. von 1.7 g dc rein. Schmp.: 133–134° (Ethanol). Ausb.: 1.7 g (32 %). RF: 0.29 (FM I); 0.50 (FM II). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 10.93 (s, 1H, aust., OH); 7.8–7.5 (m, 2H, Phenyl-*o*-Protonen); 7.5–7.3 (m, 3H, Phenyl-*m*- und *p*-Protonen); 7.06 (s, 4H, arom. H, 5-H – 8-H); 3.58 (s, 2H, 1-H<sub>2</sub>), 3.51 (s, 2H, *α*-CH<sub>2</sub>); 2.72 („s“, 4H, 3-H<sub>2</sub>, 4-H<sub>2</sub>). MS (100°): m/z (rel. Int./%) = 266 (M<sup>+</sup>; 0.8), 265 (2), 249 (100), 146 (63), 130 (29), 117 (17), 104 (13), 103 (14), 91 (10), 77 (13), 42 (17). C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (266.3) Ber. C 76.7 H 6.81 N 10.5 Gef. C 76.8 H 6.86 N 10.4. Es verbleiben insgesamt 2.8 g Oximgemisch, das überwiegend aus dem *Z*-Isomer neben geringen Mengen weiterem *E*-Oxim besteht. Es wird in Methanol aufgenommen und mit Wasser angefällt. Das *Z*-Oxim **9** kristallisiert zuerst aus.

2-Methyl-5,6-dihydro-3H-imidazo[2,1-*a*]isochinolin-1-oxid (**11**)

3 g des Oximgemisches **6/7** wird mit 2.2 Oxid.-Äquiv. (3.49 g HgO/6.02 g EDTA) dehydriert. Nach Aufarbeitung verbleiben 2.5 g eines dunkelgelben Öles, das mit wenig Ether versetzt und kaltgestellt wird. Über Nacht fallen 1.4 g eines weißen Niederschlages aus, der nach DC aus zwei Substanzen besteht (FM II, Rf 0.02 und 0.33). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ethanol kann das Nitron

**11** (Rf 0.02) dc rein erhalten werden. Schmp.: 157–158° (Ethanol). Ausb.: 500 mg (17 %). RF: 0.02 (FMII); 0.05 (FMIV). Abgesch. Hg-Menge: für 2 Oxid.-Äquiv. Ber. 29.41 ml 0.1 N  $\text{NH}_4\text{SCN} \triangleq 2.941 \text{ g Hg}$ ; Gef. 30.00 ml 0.1 N  $\text{NH}_4\text{SCN} \triangleq 3.000 \text{ g Hg} = 102 \%$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.0–7.7 (m, 1H, arom. H, 10-H); 7.4 – 6.9 (m, 3H, arom. H, 7-H – 9-H); 5.55 (s, angespalten, 1H, 10b-H, A-Teil eines  $\text{AMNX}_3$ -Spektrums); 3.9 (Zentrum des MN-Teils des  $\text{AMNX}_3$ -Systems, 2H, 3- $\text{H}_2$ ); 3.1–2.6 (m, 4H, 5- $\text{H}_2$ , 6- $\text{H}_2$ ); 2.04 (s, angespalten, 3H,  $\text{X}_3$ -Teil des  $\text{AMNX}_3$ -Systems,  $\text{CH}_3$ ). MS (150°):  $m/z$  (rel. Int./%) = 202 ( $\text{M}^+$ ; 56), 185 (33), 184 (36), 183 (37), 145 (100), 130 (28), 117 (81), 115 (17), 103 (14), 91 (10), 77 (14).  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (202.3) Ber. C 71.3 H 6.98 N 13.9 Gef. C 71.1 H 7.07 N 13.6.

*(E)*-2-(2-Hydroximinopropyl)-3,4-dihydroisocholininiumperchlorat (**15**)

Aus **11**: Farblose Nadeln vom Schmp. 191° (Ethanol).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.29 (s, 1H, aust., OH); 9.34 (s, 1H, 1-H); 8.1–7.4 (m, 4H, arom. H, 5-H – 8-H); 4.78 (s, 2H,  $\text{N}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$ ); 4.03 („t“, 2H, 3- $\text{H}_2$ ); 3.23 („t“, 2H, 4- $\text{H}_2$ ), 1.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). MS (200°):  $m/z$  (rel. Int./%) = 202 (11), 185 (13), 184 (37), 183 (35), 145 (32), 131 (85), 130 (100), 117 (23), 104 (35), 103 (45), 102 (15), 89 (11), 78 (29), 77 (35).  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^{\oplus}\text{ClO}_4^{\ominus}$  (302.8) Ber. C 47.6 H 4.99 N 9.3 Gef. C 47.6 H 5.00 N 9.2.

2-Methyl-6,7-dihydro-4H-isochino[2,1-e]-1,2,5-oxadiazin (**12**)

1 g **6/7** wird mit 2 Oxid.-Äquiv. (1.06 g  $\text{HgO}/1.83 \text{ g EDTA}$ ) dehydriert. Nach Aufarbeitung verbleiben 900 mg eines braunen Öles, dessen DC neben Zersetzungsprodukten zwei Flecke zeigt (FMII, Rf 0.02 **11** und 0.33). Die Substanz mit dem Rf 0.33 wird sc abgetrennt. Es erweist sich als zweckmäßig, sehr schnell und mit kurzen Säulen zu arbeiten, da beide Substanzen sehr empfindlich sind. Das Nitron **11** zersetzt sich auf der Säule bereits so stark, daß es nicht mehr eluiert werden kann. Säule: Kieselgel 0,063–0.2 mm Merck (ca. 40 g);  $2 \times 38 \text{ cm}$ ; FMII; Fraktionen ca. 15 ml (1 Tropfen/3–4 s). Fraktionen 6–7: **12**: farbloses Öl, das bei Zugabe von wenig Ether durchkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp.: 77–78° (Ether/Petrolether). Ausb.: 180 mg (18 %). RF: 0.33 (FM II); 0.43 (FMIV). Abgesch. Hg-Menge: für 2 Oxid.-Äquiv. Ber. 9.80 ml 0.1 N  $\text{NH}_4\text{SCN} \triangleq 980 \text{ mg Hg}$ ; Gef. 9.65 ml 0.1 N  $\text{NH}_4\text{SCN} \triangleq 965 \text{ mg Hg} = 98.5 \%$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.5–7.0 (m, 4H, arom. H, 8-H–11-H); 5.35 (s, 1H, 11b-H); 3.91 und 3.12 (2d, 2H, AB-System,  $|J_{\text{AB}}| = 19 \text{ Hz}$ , 4- $\text{H}_2$ ); 3.6–3.2 (m, 4H, 6- $\text{H}_2$ , 7- $\text{H}_2$ ); 1.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). MS (60°):  $m/z$  (rel. Int./%) = 202 ( $\text{M}^+$ ; 60), 185 (23), 145 (100), 130 (19), 117 (57), 115 (13), 104 (5), 103 (10), 102 (3), 91 (6), 77 (11).  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  (202.3) Ber. C 71.3 H 6.98 N 13.9 Gef. C 71.2 H 7.02 N 13.8.

*(Z)*-2-(2-Hydroximinopropyl)-3,4-dihydroisocholininiumperchlorat (**17**)

Aus **12**: Farblose Kristalle vom Schmp.: 180–181° (Ethanol).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.41 (s, 1H, aust., OH); 9.33 (s, 1H, 1-H); 8.0–7.3 (m, 4H, arom. H, 5-H–8-H); 4.87 (s, 2H,  $\text{N}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$ ); 4.04 („t“, 2H, 3- $\text{H}_2$ ); 3.24 („t“, 2H, 4- $\text{H}_2$ ); 2.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). MS (150°):  $m/z$  (rel. Int./%) = 202 (1), 200 (3), 198 (4), 184 (100), 183 (72), 131 (33), 130 (47), 116 (11), 115 (13), 104 (21), 103 (22), 102 (10), 89 (11), 78 (13), 77 (22).  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}]^{\oplus}\text{ClO}_4^{\ominus}$  (302.8) Ber. C 47.6 H 4.99 N 9.3 Gef. C 47.7 H 5.02 N 9.2.  $^{13}\text{C-NMR}$  von **15/17** als Gemisch ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 168.3 und 168.6 (C-1, Z und E); 149.1 (C=N (E)); 147.1 (C=N (Z)); 138.2 (C-5 oder C-8, Z und E); 136.9 (C-4a (E)); 136.7 (C-4a (Z)); 134.0 (C-5 oder C-8, Z und E); 128.5 (C-6 und C-7, Z und E); 124.7 (C-8a, Z und E); 62.9 ( $\text{N}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$  (E)); 56.5 ( $\text{N}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$  (Z)); 48.8 (C-3 (Z)); 48.6 (C-3 (E)); 24.6 (C-4, Z und E); 18.3 ( $\text{CH}_3$ , (Z)); 12.2 ( $\text{CH}_3$  (E)). Aus der Intensität der Signale geht hervor, daß überwiegend E-Oxim vorliegt.

**2-Phenyl-5,6-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isochinolin-1-oxid (13)**

1 g **8** wird mit 2.2 Oxid.-Äquiv. (0.89 g HgO/1.54 g EDTA) dehydriert. Sofortige Hg-Abscheidung, außerdem ein weißer Niederschlag, der neben Ethylendiamintetraessigsäure auch das Nitron **13** enthält. Nach dem Erkalten wird filtriert, der Niederschlag mit Wasser, dann mit Chloroform behandelt. Die Chloroform-Phase enthält etwa 450 mg reines **13**, das bei Abziehen des Lösungsmittels auskristallisiert. Das Filtrat enthält neben **13** Spuren der isomeren Verbindung **14** und etwas Dihydroisochinolin. Nach Abziehen des Chloroforms und Umkristallisieren aus Ethanol verbleiben etwa 350 mg dc reines Nitron. Farblose Nadeln vom Schmp.: 164–165°. Ausb.: 800 mg (81 %). RF: 0.40 (FM I); 0.34 (FM II). Abgesch. Hg-Menge: für 2 Oxid.-Äquiv. Ber. 7.52 ml 0.1 N NH<sub>4</sub>SCN  $\triangleq$  752 mg Hg; Gef. 7.50 ml 0.1 N NH<sub>4</sub>SCN  $\triangleq$  750 mg Hg = 99.8 %. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 8.4–8.2 (m, 2H, Phenyl-o-Protonen); 8.0–7.7 (m, 1H, arom. H, 10-H); 7.6–7.0 (m, 6H, arom. H, Phenyl-m- und p-Protonen, 7-H–9-H) 5.76 (t, 1H, X-Teil eines ABX-Systems, |J<sub>AX</sub> + J<sub>BX</sub>| = 5 Hz, 10b-H); 4.58 und 4.20 (2H, A- und B-Teil eines ABX-Systems, |J<sub>AB</sub>| = 16 Hz, J<sub>AX</sub> =  $\pm$  3,3 Hz, J<sub>BX</sub> =  $\pm$  1.7 Hz, 3-H<sub>2</sub>); 3.2–2.7 (m, 4H, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>). MS (80°): m/z (rel.Int./%) = 264 (M<sup>+</sup>; 78), 247 (45), 145 (100), 130 (16), 117 (61), 103 (20), 77 (20). C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (264.3) Ber. C 77.3 H 6.10 N 10.6 Gef. C 77.3 H 6.19 N 10.7.

**(E)-2-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-3,4-dihydroisochinolinium-perchlorat (16)**

Aus **13**: Farblose Plättchen vom Schmp.: 203–204° (Ethanol). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$ (ppm) =  $\sim$  12.0–10.5 (breit 1H, aust., OH); 9.29 (s, 1H, 1-H); 8.1–7.3 (m, 9H, 9 arom. H); 5.20 (s, 2H,  $\rightleftharpoons$ N-CH<sub>2</sub>-C=N); 4.20 („t“, 2H, 3-H<sub>2</sub>); 3.17 („t“, 2H, 4-H<sub>2</sub>). MS (200°): m/z (rel.Int./%) = 264 (11), 262 (5), 247 (21), 246 (68), 245 (20), 145 (31), 131 (52), 130 (63), 122 (10), 117 (19), 116 (11), 115 (11), 105 (56), 104 (33), 103 (100), 89 (13), 78 (20), 77 (94), 76 (25), 51 (40), 50 (26). C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>⊕</sup>ClO<sub>4</sub><sup>⊖</sup> (364.8) Ber. C 56.0 H 4.70 N 7.7 Gef. C 55.8 H 4.75 N 7.6.

**2-Phenyl-6,7-dihydro-4H-isochino[2,1-e]-1,2,5-oxadiazin (14)**

2 g **9** werden mit 2.2 Oxid.-Äquiv. (1.79 g HgO/3.08 EDTA) dehydriert. Sofortige Hg-Abscheidung, außerdem weißer Niederschlag, der neben Ethylendiamintetraessigsäure das Dihydrooxadiazin **14** enthält. Nach dem Erkalten wird abfiltriert, der Niederschlag erst mit Wasser, dann mit Chloroform behandelt. Die Chloroform-Phase enthält etwa 1.2 g reines **14**, das beim Einengen auskristallisiert. Die Aufarbeitung des Filtrates ergibt weitere 450 mg **14**. Lange farblose Nadeln vom Schmp.: 150–151° (Ethanol). Ausb.: 1.65 g (83 %). RF: 0.58 (FM I); 0.60 (FM II). Abgesch. Hg-Menge: für 2 Oxid.-Äquiv.: Ber. 15.04 ml 0.1 N NH<sub>4</sub>SCN  $\triangleq$  1.504 g Hg; Gef. 14.40 ml 0.1 N NH<sub>4</sub>SCN = 1.440 g Hg = 95.7 %. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.8–7.0 (m, 9H, 9 arom. H); 5.57 (s, 1H, 11b-H); 4.39 und 3.71 (2d, 2H, AB-System, |J<sub>AB</sub>| = 18.5 Hz, 4-H<sub>2</sub>), 3.5–2.7 (m, 4H, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>). MS (120°): m/z (rel.Int./%) = 264 (M<sup>+</sup>; 36), 247 (25), 145 (100), 132 (6), 130 (10), 117 (36), 104 (6), 103 (17), 91 (6), 77 (14). C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (264.3) Ber. C 77.3 H 6.10 N 10.6 Gef. C 77.1 H 6.16 N 10.8.

**(Z)-2-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-3,4-dihydroisochinoliniumperchlorat (18)**

Aus **14**: Glänzende farblose Plättchen vom Schmp.: 173–174° (Ethanol). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$ (ppm) = 12.51 (s, 1H, aust., OH); 9.41 (s, 1H, 1-H); 8.0–7.3 (m, 9H, 9 arom. H); 5.38 (s, 2H,  $\rightleftharpoons$ N-CH<sub>2</sub>-C=N); 3.97 („t“, 2H, 3-H<sub>2</sub>); 3.12 („t“, 2H, 4-H<sub>2</sub>). MS (190°): m/z (rel.Int./%) = 264 (46), 247 (42), 246 (50), 245 (17), 145 (100), 131 (38), 130 (46), 117 (38), 105 (20), 104 (35), 103 (54), 77 (37). C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>⊕</sup>ClO<sub>4</sub><sup>⊖</sup> (364.8) Ber. C 56.0 H 4.70 N 7.7 Gef. C 55.9 H 4.68 N 7.7.

**Dehydrierung von 6/7 mit 6 Oxidationsäquivalenten**

2 g **6/7** werden 2 h mit 6 Oxid.-Äquiv. (6.36 g HgO/10.94 g EDTA) dehydriert. Sofortige Hg-Abscheidung unter Braunfärbung der Lösung. Das Filtrat wird nach dem Abziehen des Ethanols

direkt mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase mehrmals mit 2 N-HCl ausgeschüttelt. Die verbleibende Methylenchlorid-Phase ist die Neutralphase und enthält etwa 400 mg bräunliches Öl, das im DC neben Zersetzungsprodukten hauptsächlich einen Fleck zeigt (FM II, Rf 0.30). Das Produkt wird sc abgetrennt. *Säule*: neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Akt. I, Woelm (ca. 25 g); 1.5 x 20 cm; Chloroform (FM V); Fraktionen ca. 2 ml (1 Tropfen/3–4 s). Ab Fraktion 16: Oxim-Lactam. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleiben etwa 200 mg schwach gelbliches Öl, das bei Zugabe einiger Tropfen Ethanol durchkristallisiert. Umkristallisation aus Ethanol/Wasser. Farblose Kristalle von

*2-(2-Hydroximinopropyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinon (19 oder 20)*

Schmp.: 155–156° (Ethanol/Wasser). Ausb.: 150 mg (17.5 %, ber. auf den Z-Oximanteil von ca. 40 %). RF: 0.30 (FM II); 0.07 (FM IV).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta(\text{ppm}) = 10.67$  (s, 1H, aust., OH); 8.0–7.7 (m, 1H, 8-H); 7.5–7.1 (m, 3H, arom. H); 4.20 (s, 2H, 2(1)- $\text{H}_2$ ); 3.48 („t“, 2H, 3- $\text{H}_2$ ); 2.96 („t“, 2H, 4- $\text{H}_2$ ); 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). MS (70°): m/z (rel. Int./%) = 218 ( $\text{M}^+$ ; 24), 201 (80), 184 (11), 160 (41), 146 (100), 132 (12), 130 (14), 128 (20), 118 (24), 103 (11), 91 (12), 90 (19), 77 (13), 56 (14).  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (218.3) Ber. C 66.0 H 6.47 N 12.8 Gef. C 66.2 H 6.31 N 13.0. Der wäßrige Rückstand der Methylenchlorid-Phase und der HCl-Auszug werden ammoniakalisch gemacht und wie üblich aufgearbeitet. Das nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende braune Öl enthält neben Spuren **12** und Zersetzungsprodukten das Nitron **11**. Es wird über das Perchlorat **15** (500 mg) isoliert. Abgesch. Hg-Menge: für 4 Oxid.-Äquiv. Ber. 39.22 ml 0.1 N  $\text{NH}_4\text{SCN} \triangleq 3.922$  g Hg; Gef. 30.00 ml 0.1 N  $\text{NH}_4\text{SCN} \triangleq 3.000$  g Hg = 76.5 %.

*Dehydrierung von 14*

1 g **14** wird in 120 ml Ethanol heiß gelöst zu der heißen Lösung von 4 Oxid.-Äquiv. (1.62 g  $\text{HgO}/2.80$  g EDTA) in 80 ml Wasser gegeben und bei 80–90° unter  $\text{N}_2$  dehydriert. Erst nach 9 h ist quantitative Umsetzung erfolgt. Das DC (FMI + II) zeigt hauptsächlich zwei Flecke neben Zersetzungsprodukten und Spuren des Imidazols **4**. Nach Abkühlen, Abfiltrieren des Hg und Abdestillieren des Ethanols wird direkt mit Chloroform extrahiert. Die so gewonnene Neutralphase enthält etwa 700 mg braunes Öl, das nach DC aus zwei Substanzen besteht, die sich sc voneinander trennen lassen. *Säule*: neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Akt. I, Woelm (ca. 25 g); 1.5 x 20 cm; Chloroform (FM V); Fraktionen ca. 2 ml (1 Tropfen/3–4 s). Fraktionen 2–13: Imidazol-N-oxid **23** (250 mg); Fraktionen 14–15: **23** und **21**; ab Fraktion 16: Z-Oximlactam **21** (200 mg).

*(Z)-2-(2-Hydroximino-2-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolinon (21)*

Farbloses Öl, das bei Zugabe von wenig Benzol kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp.: 155–156° (Benzol/Cyclohexan). Ausb.: 19 %. RF: 0.29 (FM I); 0.51 (FM II).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta(\text{ppm}) = 11.67$  (s, 1H, aust., OH), 8.0–7.0 (m, 9H, arom. H), 4.90 (s, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-C}=\text{N}$ ), 3.37 („t“, 2H, 3- $\text{H}_2$ ), 2.65 („t“, 2H, 4- $\text{H}_2$ ). MS (90°): m/z (rel. Int./%) = 280 ( $\text{M}^+$ ; 48), 263 (100), 248 (12), 246 (17), 236 (12), 234 (19), 160 (95), 146 (48), 145 (21), 132 (31), 131 (21), 130 (17), 119 (19), 118 (53), 104 (14), 103 (38), 91 (19), 90 (14), 77 (22), 58 (28), 43 (38), 42 (59).  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (280.3) Ber. C 72.8 H 5.75 N 10,0 Gef. C 72.6 H 5.79 N 9.8.

*2-Phenyl-5,6-dihydro-imidazo[2,1-a]isochinolin-1-oxid (23)*

Schwach gelbliches Öl, das bei Zugabe von wenig Chloroform durchkristallisiert. Farblose Nadeln, die sich an der Luft schnell braun färben, Schmp.: 180–181° (Chloroform/Ether). Ausb.: 25 %. RF: 0.08 (FM I); 0.03 (FM II).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 9.3\text{--}9.0$  (m, 1H, 10-H); 8.3–7.9 (m, 2H, Phenyl-o-Protonen); 7.7–7.1 (m, 6H, arom. H, 7-H-9-H, Phenyl-m- und p-Protonen); 7.09 (s, 1H, 3-H); 4.14 („t“, 2H, 5- $\text{H}_2$ ), 3.13 („t“, 2H, 6- $\text{H}_2$ ). MS (130°): m/z (rel. Int./%) = 262 ( $\text{M}^+$ ; 67), 246

(100), 245 (44), 233 (64), 131 (11), 130 (29), 128 (15), 116 (17), 115 (15), 104 (20), 103 (23), 102 (12), 89 (16), 77 (26).  $C_{17}H_{14}N_2O$  (262.3) Ber. C 77.8 H 5.38 N 10.7 Gef. C 77.5 H 5.44 N 10.6. Der wäßrige Rückstand der Chloroform-Extraktion wird ammoniakalisch gemacht und wie üblich aufgearbeitet. Es verbleiben etwa 150 mg braunes Öl, das dc lediglich Zersetzungsprodukte neben Spuren Imidazol **4** und Dihydroisochinolin zeigt. Abgesch. Hg-Menge: für 2 Oxid.-Äquiv. Ber. 7.58 ml 0.1 N  $NH_4SCN \triangleq$  758 mg Hg; Gef. 7.80 ml 0.1 N  $NH_4SCN \triangleq$  780 mg Hg = 103 %.

#### Photolyse von **21**

200 mg **21** werden in 150 ml Methanol 6 h photolysiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Benzol wird ein Oximgemisch erhalten. Eine Abtrennung des *E*-Oxim-lactams **22** wird nicht vorgenommen. Schmp.: 150–151°. RF des *E*-Oxim-lactams: 0.17 (FM I); 0.37 (FM II).  $^1H$ -NMR ( $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$ (ppm) = 11.66 (s, 0.67H, aust., OH (Z)); 11.02 (s, 0.33H, aust., OH (E)); 8.0–7.0 (m, 9H, arom. H); 4.89 (s, 1.33H, N-CH<sub>2</sub>-C=N (Z)); 4.59 (s, 0.67H, N-CH<sub>2</sub>-C=N (E)); 3.36 („t“, 2H, 3-H<sub>2</sub>), 2.64 („t“, 2H, 4-H<sub>2</sub>). Es liegen etwa 33 % *E*-Oxim-lactam vor.  $C_{17}H_{16}N_2O_2$  (280.3) Ber. C 72.8 H 5.75 N 10.0 Gef. C 72.9 H 5.85 N 10.0.

*Dehydratisierung in 50proz. Essigsäure/Natriumacetat*: 500 mg Perchlorat werden in 20 ml 50proz. Essigsäure mit 1 g Na-acetat 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, mit konz.  $NH_3$  alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein braunes Öl, das über das Perchlorat gereinigt wird. Aus **15** bzw. **16**: 35 % bzw. 38 %  $3 \cdot HClO_4$ . Aus **17** bzw. **18**: 38 % bzw. 45 %  $4 \cdot HClO_4$ .

*Dehydratisierung in Acetanhydrid<sup>15)</sup>*: 500 mg der entsprechenden Verbindung werden mit 5 ml Acetanhydrid 12 h bei RT stengelassen. Die schwach gelbe Lösung wird unter Eiskühlung in eine gesättigte  $Na_2CO_3$ -Lösung eingerührt, die alkalische Lösung mit Chloroform extrahiert. Aus dem nach dem Abddestillieren des Lösungsmittels verbleibenden Öl wird das entstandene Imidazol über das Perchlorat isoliert. Aus **11** bzw. **12**: 70 % bzw. 56 %  $3 \cdot HClO_4$ . Aus **13** bzw. **14**: 65 % bzw. 75 %  $4 \cdot HClO_4$ .

*Dehydratisierung mit Perchlorsäure*: 200 mg der entsprechenden Verbindung werden in wenig Ethanol gelöst und mit 2 ml 70proz. Perchlorsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das DC (FM III) zeigt die völlige Umsetzung der Ausgangssubstanz sowie Bildung von Imidazol. Nach dem Erkalten kristallisiert aus der farblosen Lösung bei Zusatz von Ether das jeweilige Reaktionsprodukt aus. Aus **13** bzw. **14** erhält man in 69 % bzw. 76 % Ausb. jeweils ein Gemisch, das nach den  $^1H$ -NMR-Spektren aus dem  $\alpha$ -Iminiumketon **2** und ca. 30 % bzw. 25 %  $4 \cdot HClO_4$  besteht.

#### Literatur

- 1 H. Möhrle und B. Grimm, Arch. Pharm. (Weinheim), 319, 325 (1986).
- 2 W. Schneider und B. Müller, Justus Liebigs Ann.Chem. 615, 34 (1958).
- 3 Weygand-Hilgetag, Organisch-Chemische Experimentierkunst, S. 526, Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1970.
- 4 Y.L. Chow und C.J. Colon, Can.J.Chem. 45, 2559 (1967).
- 5 Y.L. Chow und C.J. Colon, J.Org.Chem. 33, 2598 (1968).
- 6 G.G. Kleinspehn, J.A. Jung und S.A. Studniarz, J.Org.Chem. 32, 460 (1967).
- 7 G.J. Karabatsos, R.A. Taller und F.M. Vane, J.Am.Chem.Soc. 85, 2327 (1963).
- 8 G.J. Karabatsos und R.A. Taller, Tetrahedron 24, 3347 (1968).
- 9 G.E. Hawkes, K. Herwig und J.D. Roberts, J.Org.Chem. 39, 1017 (1974).
- 10 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch.Pharm. (Weinheim) 302, 291 (1969).
- 11 H. Möhrle und R. Engelsing, Chem.Ber. 106, 1172 (1973).

- 12 H. Möhrle und H. Baumann, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 465 (1968).
- 13 S. Winstein und R. Boschan, J. Am. Chem. Soc. 72, 4669 (1950).
- 14 Dissertation B. Schmidt, FU Berlin 1975.
- 15 H. Gnichtel, Chem. Ber. 103, 2411 (1970).
- 16 Dissertation B. Grimm, FU Berlin 1978.
- 17 A.L. Allewelt und A.L. Day, J. Org. Chem. 6, 384 (1941).
- 18 W.E. Goode, J. Am. Chem. Soc. 70, 3946 (1948).
- 19 H. Korten und R. Scholl, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 1901 (1901).

[Ph 121]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 787–790 (1986)

## N-Phenylcarbamoyloxy-isopropylamin: Bildungsmöglichkeit durch Isomerisierung und authentische Synthesen

Gerwalt Zinner\*, Hartmut Grigat und Manfred Psiorz

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig  
Eingegangen am 18. Juli 1985

---

Für die Titelverbindung **2a** werden 2 authentische Synthesen beschrieben, und die Möglichkeit ihrer Bildung durch thermisch induzierte ( $N \rightarrow O$ )-Umlagerung aus *N*-Hydroxy-*N*'-isopropyl-*N*'-phenylharnstoff (**1a**) wird untersucht.

### **1-Methyl-*N*-(phenylaminocarbonyloxy)ethanamine: Authentic Syntheses and Possible Formation by Isomerisation**

The title compound **2a** was synthesized by two authentic methods, and used as reference substance in the investigation of its possible formation in the thermically induced isomerization of *N*-hydroxy-*N*'-isopropyl-*N*'-phenylurea (**1a**).

---

Hydroxyharnstoffe **1**, die am Hydroxylamin-*N*-Atom mit einer sterisch anspruchsvollen Gruppe @ substituiert sind, lagern in die funktionsisomeren *O*-Carbamoylhydroxylamine **2** um. Dies wurde unabhängig voneinander vor rund 12 Jahren in zwei Arbeitskreisen gefunden<sup>1,2)</sup>. Dabei haben Aurich und Scharpenberg<sup>1)</sup> überzeugend dargelegt, daß die ( $N \rightarrow O$ )-Umlagerung über Abspaltung und Readdition von Isocyanat abläuft.