

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

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

H. MÖHRLE, H. BREVES

Eingegangen am 28. August 2002, angenommen am 21. Oktober 2002

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

Pharmazie 58: 181–191 (2003)

Eine Reihe verschieden substituierter 1-Phenyl-3,4-dihydroisochinolinium-Verbindungen wurde hergestellt, um ihre Reaktion mit Hydroxid-Ionen im Hinblick auf eine Ring-Ketten-Isomerie der Produkte zu untersuchen. Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit der Pseudobasenbildung von der Elektrophilie des C-1 und eine Ringöffnungstendenz zur Aminoketonform bei elektronenziehenden Stickstoffsubstituenten. Darüber hinaus erwiesen sich auch sterische Effekte durch raumerfüllende Substituenten in 1- und 2-Stellung als wesentlich für die Isomerenverteilung. So kommt es bei den *N*-Ethyl-Derivaten zu einer verstärkten Dissoziation des Carbinolamins zur quartären Iminiumbase. Aus einer Lösung des Dihydroisochinoliniumsalzes **35** in [D₆]DMSO resultierte nach Zugabe von NaOD bis pH 10 ein Gleichgewicht von quartärer Iminiumbase **36q**, Pseudobase **36a** und Aminoketon **36b**. Diese Spezies konnten durch NMR-Messungen nachgewiesen und zugeordnet werden.

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

Variously substituted 1-phenyl-3,4-dihydroisoquinolinium compounds were prepared, in order to study their reactions with hydroxide ions concerning ring-chain isomerism of their products. Thereby was observed a dependence on the electrophilic properties of C-1 for forming the pseudo-bases and a ring opening tendency to the amino ketones by electron-withdrawing substituents at the nitrogen atom. Moreover steric effects caused by voluminous substituents in 1- and 2-positions also importantly affected the isomeric distribution. So the *N*-ethyl derivatives showed an enhanced dissociation of the hemiaminal to the quaternary iminium base. From a solution of the dihydroisoquinolinium salt **35** in [D₆]DMSO after addition of NaOD until pH 10 resulted an equilibrium of the quaternary iminium base **36q**, the pseudo-base **36a** and the amino ketone **36b**. These species were detected and assigned by NMR measurements.

1. Einleitung

Quartäre Ammoniumverbindungen haben aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften nur sehr begrenzt in die Pharmakotherapie Eingang gefunden. Durch die permanente Ladung und hohe Polarität kann die Blut-Hirn-Schranke kaum überwunden werden und die Resorption aus dem Magendarmkanal ist meist schlecht, sodass Vertreter dieser Substanzklasse lediglich bei den Parasympatholytika, Muskelrelaxantien und Desinfektionsmitteln Verwendung finden [1].

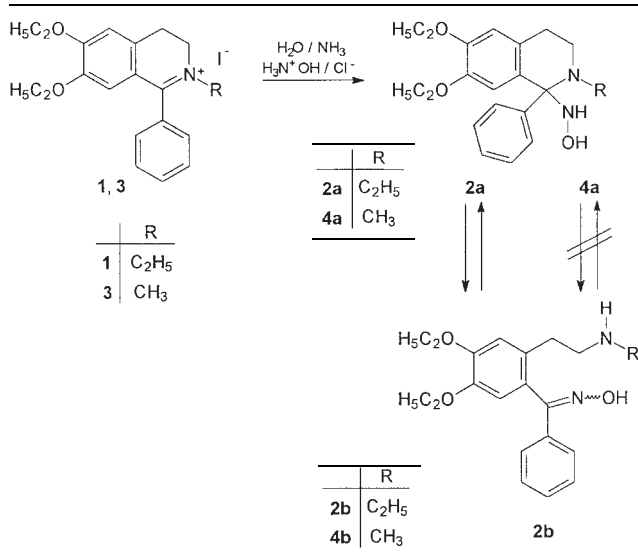
Andere Verhältnisse liegen bei quartären Iminiumsalzen vor, die durch Reaktion mit Nucleophilen unter schonenden Bedingungen in ungeladene Moleküle übergehen können, weshalb sie grundsätzlich als "Prodrugs" anzusehen sind. In diesem Zusammenhang interessierten uns Untersuchungen von Gardent [2] an 3,4-Dihydroisochinolininen. Dieser beschrieb bei der Umsetzung des quartären *N*-Ethyl-Salzes **1** mit Hydroxylamin in wässrig-ammoniakali-

scher Lösung ein Produkt, das er aufgrund von Folgereaktionen nur durch die alternativen Strukturen **2a** und **2b** charakterisieren konnte.

Gardent nahm deshalb in Lösung ein Gleichgewicht zweier isomerer Formen, des ringgeschlossenen *N*-substituierten Hydroxylamins **2a** und des ringoffenen Oxims **2b**, an. Dagegen sollte es bei dem analogen quartären *N*-Methyl-Salz **3** unter gleichen Bedingungen mit Hydroxylamin [3] zu keiner Ringöffnung kommen und allein das Produkt **4a** entstehen.

Abgesehen davon, dass eine Prototropie in dieser Substanzklasse der Hydroxylamine bisher nur bei einem 3,4-Dihydroisochinolin [4] bewiesen wurde, das jedoch in 1-Stellung noch ein Wasserstoffatom besaß, kamen auch Zweifel an dem postulierten Gleichgewicht von **2a/2b** auf, weil keine physikalischen Analysemethoden für den Nachweis eingesetzt wurden. Lediglich aus chemischen Reaktionen und deren Produkten erfolgte der Rückschluss auf die postulierten Strukturen der Ausgangssubstanzen.

Schema 1



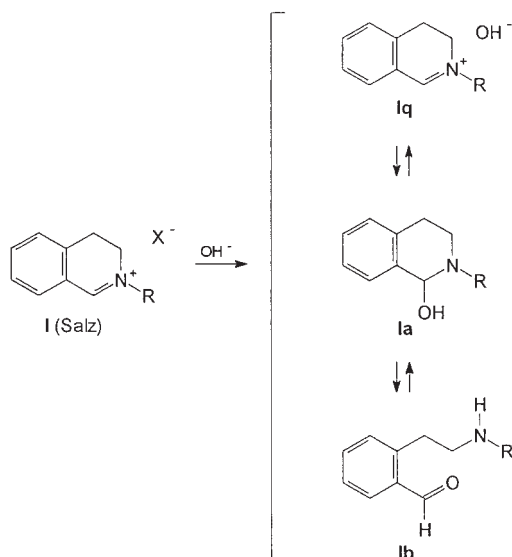
Auffällig erschien auch, dass offensichtlich ein prinzipieller Unterschied in der Reaktionsweise zwischen den N-homologen Verbindungen **2** und **3** bestand.

Es war deshalb notwendig, diese 1-substituierten 3,4-Dihydroisochinolin-Strukturtypen genauer zu untersuchen. Um bei einer Ring-Ketten-Tautomerie die Möglichkeit einer zusätzlichen *E/Z*-Isomerie der Oximgruppe zu vermeiden, sollte zunächst anstelle von Hydroxylamin das Hydroxid-Ion als Nucleophil eingesetzt werden.

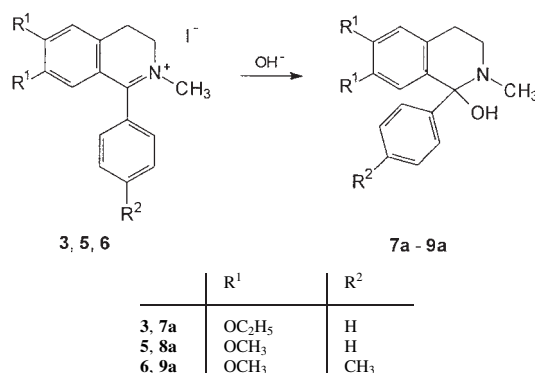
2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Als Modellsubstanzen wurden eine Reihe von 3,4-Dihydroisochinolinium-Salzen mit aromatischen 1-Substituenten dargestellt. Bereits Gadamer [5, 6] hatte bei der Umsetzung des unsubstituierten Strukturtyps **I** mit Hydroxid-Ionen Produkte beschrieben, die grundsätzlich durch eine Ring-Ketten-Isomerie in drei Formen auftreten können. Diese Gleichgewichte waren von Beke [7] untersucht worden. Dabei wurde der Übergang von quartärer Base **Iq** und Pseudobase **Ia** ineinander als Anionotropie gewertet,

Schema 2



Schema 3



während das Gleichgewicht der Pseudobase **Ia** mit der offenkettigen Aminocarbonyl-Verbindung **Ib** durch eine Prototropie gekennzeichnet war. Daraus folgte Beke, dass immer nur das Gleichgewicht zweier Formen realisiert sein könnte, da sich eine gleichzeitige Anionotropie und Prototropie ausschließen und deshalb eine Existenz aller drei Spezies nebeneinander unmöglich sei.

2.1. Reaktion von Iminiumsalzen mit Hydroxid-Ionen

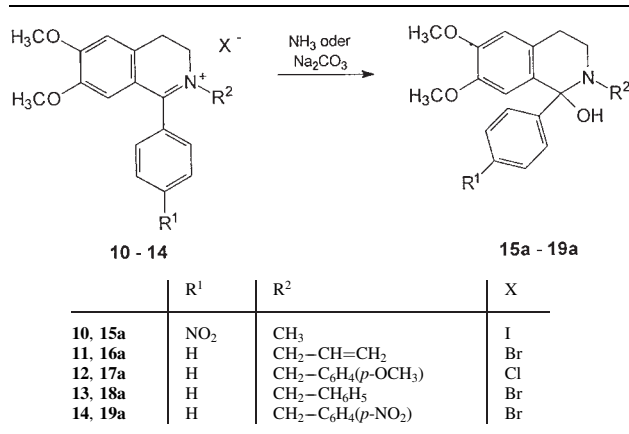
Wie schon von Gardent [2] beschrieben, fällt bei Zugabe von Natriumcarbonat- oder Ammoniaklösung zu einer wässrigen Lösung des Iminiumsalzes **3** kein Niederschlag aus. Dies trifft auch für die Iminiumsalze **5** und **6** zu.

Offensichtlich ist hier das C-1 wenig elektrophil und die Hydroxidionkonzentration zu gering, denn mit Natronlauge kommt es jeweils sofort zur Bildung und zum Ausfall der Pseudobasen **7a-9a**, was spektroskopisch eindeutig belegt ist. Dies steht im Widerspruch zu Gardent, der für **7a** die Struktur einer quartären Iminiumbase angenommen hatte (Schema 3).

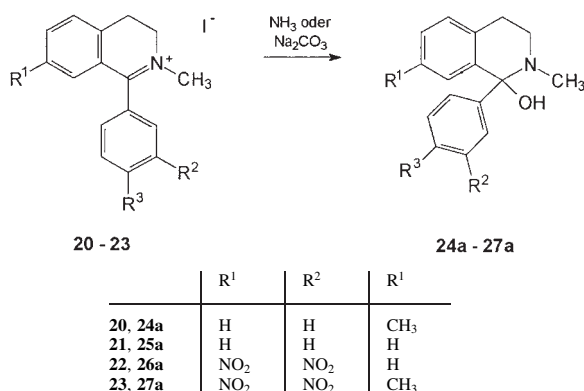
Indessen genügt schon ein Elektronenakzeptor am 1-Phenylsubstituenten oder am Stickstoffatom, um die Elektrophilie an C-1 so zu erhöhen, dass aus den 3,4-Dihydroisochinoliniumsalzen **10-14** mit Ammoniak- oder Soda-lösung die entsprechenden Carbinolamine **15a-19a** zugänglich sind (Schema 4).

Dies wird bestätigt durch ein gleichartiges Verhalten von **20-23**, in denen einerseits das Fehlen des Elektronendonatorsystems der 6/7-Alkoxygruppen und andererseits die elektronenziehende Nitrofunktion in 7-Position und in

Schema 4



Schema 5



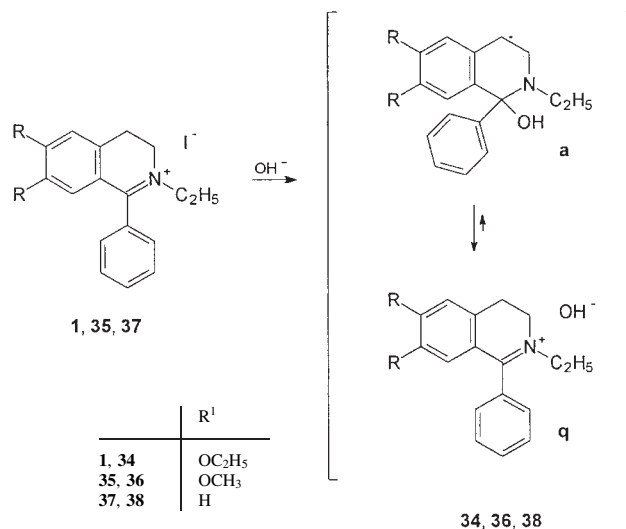
meta-Stellung am 1-Phenyl-Substituenten zu einer Elektronenverarmung an C-1 führen und deshalb schon bei geringer Hydroxidionenkonzentration die Carbinolamine **24a–27a** ergeben.

Überraschend war die Tatsache, dass aus den Verbindungen **28–30**, die einen aromatischen Rest am Isochinolinstickstoffatom besitzen, mit Ammoniak oder Sodalösung keine Pseudobasen, sondern unter Ringöffnung ausschließlich die Aminoketone **31b–33b** entstehen. Dabei reicht bei der Dinitroverbindung **33** bereits die Anwesenheit von Wasser aus, um **33b** zu erhalten (Schema 6).

Es liegt nahe, das Reaktionsverhalten von **28–30** auf die Verminderung der Nucleophilie des Stickstoffatoms in den intermediär auftretenden – aber nicht fassbaren – Pseudobasen **31a–33a** zurückzuführen. Diese ist jedoch sicher nicht allein ausschlaggebend, denn sonst ließe die dramatische Nucleophilie-Differenz, zum Beispiel zwischen **31a** und **33a**, auch einen qualitativen Unterschied der Umsetzung, etwa ein Isomeren-Gleichgewicht aus **31a** und **31b**, erwarten. Deshalb muss gefolgert werden, dass die sterische Wechselwirkung der raumfüllenden Substituenten in 1- und 2-Stellung für die Ringöffnung ebenfalls eine wesentliche Rolle spielt.

Die *N*-Ethyl-Iminiumsalze **1**, **35** und **37** zeigen im Gegensatz zu entsprechenden *N*-Methylverbindungen ein anderes Reaktionsverhalten. So kommt es erst nach Zugabe von überschüssiger Natronlauge auch zu einem Angriff des Hydroxidions unter Bildung der Pseudobasen **34a**, **36a** und **38a** wie durch UV-spektroskopische Untersuchungen (Zusammenbruch des Iminiumchromophors) nachgewiesen werden konnte. Diese Spezies fallen aber nicht aus dem wässrigen Milieu aus. Vielmehr bilden sich unfilterbare milchartige Suspensionen, aus denen keine Reaktionsprodukte kristallin darstellbar sind und die amorphen Stoffe

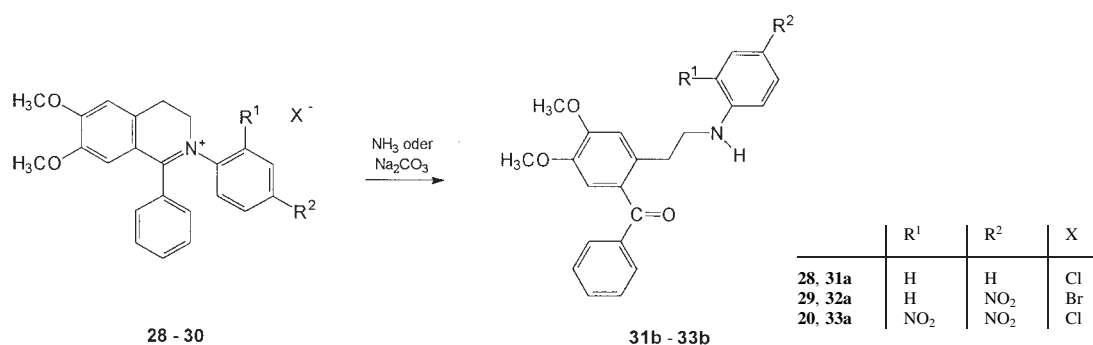
Schema 7



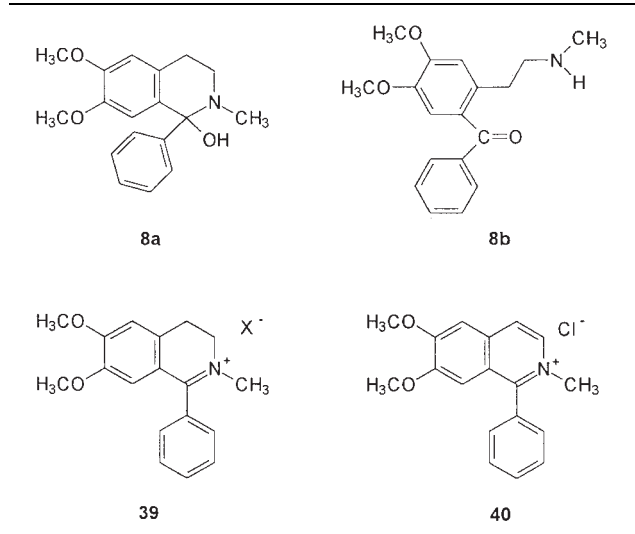
sofort an der Luft zerfließen. NMR-spektroskopische Untersuchungen weisen diese Verbindungen – selbst in Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel – ausschließlich als Iminium-Strukturen aus. Daraus wird deutlich, dass die Dissoziationstendenz der Pseudobasen **34a**, **36a** und **38a** zu den quartären Iminiumbasen **34q**, **36q** und **38q** hier aufgrund der sterisch anspruchsvolleren Ethylgruppe am Stickstoff stark erhöht ist. Elektronische Effekte scheinen dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen, denn der induktive Effekt der Methyl- und Ethylgruppe unterscheidet sich nur geringfügig und auch die Alkoxygruppen in 6- und 7-Stellung sind offenbar ohne wesentliche Bedeutung. Aus der alkalischen Lösung lässt sich mit Methylenechlorid oder Chloroform jeweils das eingesetzte 3,4-Dihydroisochinoliniumiodid, wahrscheinlich als Ionenpaar, unverändert extrahieren.

Allgemein bereitet bei den isolierbaren Pseudobasen die Darstellung und Herstellung ihrer Messlösungen teilweise Schwierigkeiten. Alle Pseudobasen werden aus wässrigem Milieu gefällt und aus Ether umkristallisiert. Bei Verbindungen mit zu geringer Löslichkeit in diesem Medium muss auf das Lösungsmittelgemisch Methylenechlorid/Ether oder Chloroform/Ether ausgewichen werden. Hierbei ist zügig und möglichst ohne Anwendung von Wärme umzukristallisieren, da es in den halogenierten Lösungsmitteln zu Nebenreaktionen kommt. Die Farbe der Lösung schlägt mit fortschreitender Zeit und zunehmender Temperatur von farblos oder blassgelb über rot nach tiefbraun um, wobei dieser Farbwechsel in Chloroform schneller als in

Schema 6



Schema 8



Methylenchlorid auftritt. Aus dieser gefärbten Lösung kann keine Pseudobase mehr kristallin dargestellt werden. Insbesondere die Pseudobasen mit aliphatischen N-Substituenten sind sehr empfindlich gegenüber halogenierten Lösungsmitteln.

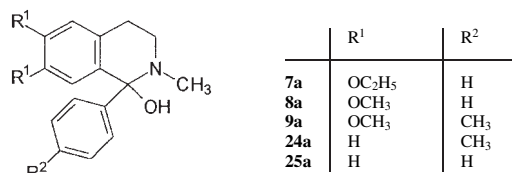
Eine Lösung der Pseudobase **8a** in Chloroform zeigt nach kurzer Messzeit nur ein Gleichgewicht zwischen **8a** und der Aminoketonform **8b**, wobei eindeutig zu erkennen ist, dass **8b** aus **8a** entsteht. Dagegen lassen sich in einer zwei Tage alten Lösung NMR-spektroskopisch vier Verbindungen detektieren, nämlich neben **8a** und **8b**, noch zusätzlich die 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindung **39** und das Isochinoliniums Salz **40**. Nach zweiwöchigem Stehen stellt die dehydrierte Spezies das Hauptprodukt dar und kann als Chlorid **40** kristallin gewonnen werden. Die Struktur wird durch eine unabhängige Synthese gesichert. Die Bildung eines entsprechenden Tetrahydroisochinolinderivats ist durch verschiedene analytische Methoden auszuschließen. Damit scheidet eine Disproportionierung als Mechanismus für die Entstehung von **40** aus, vielmehr muss es sich um eine oxidative Zersetzung handeln. Dies wird durch die Beobachtung bestätigt, dass bei einer Chloroformlösung von **8a** unter Argon keine Isochinoliniumverbindung generiert wird. Allerdings verfärbt sich die Lösung schwach gelb und die Pseudobase kann nicht kristallin wiedergewonnen, wohl aber durch Säurezugabe praktisch quantitativ in das Iminiumsalz überführt werden. Aus nichthalogenhaltigen Lösungsmitteln wird die Pseudobase auch nach Erwärmen oder längerem Stehenlassen unverändert zurückerhalten.

2.2. NMR-Spektroskopische Untersuchung der Pseudobasen und ihrer Produkte

2.2.1. Verbindungen mit aliphatischem Stickstoffsubstituenten und ohne elektronenziehendes Substitutionsmuster (Starke Basen)

2.2.1.1. N-Methyl-Verbindungen

In polaren deuterierten Lösungsmitteln, wie Dimethylsulfoxid und Aceton, liegen **7a–9a**, **24a** und **25a** nur in der Carbinolaminform vor, was durch die chemische Verschiebung für das quartäre C-1 im Erwartungsbereich von $\delta \sim 88$ ppm und charakteristische Signale im ^1H -NMR-Spektrum mit Vergleichssubstanzen bewiesen wird. Auch



nach mehreren Tagen hat sich kein Gleichgewicht mit einer isomeren Form eingestellt.

In Chloroform, Methylenchlorid und Acetonitril tritt jedoch ein Isomeriegleichgewicht zwischen Aminoketon- und Carbinolaminspezies auf, das sich aber so schnell einstellt, dass eine Konzentrationsverschiebung nicht beobachtet werden kann. Die Größenordnung Carbinolamin zu Aminoketon beträgt in Acetonitril 80:20, in Chloroform und Methylenchlorid 50:50. Der höhere Anteil der Aminoketonform in den unpolaren chlorierten Lösungsmitteln scheint von der geringeren Gesamtpolarität dieser Form gegenüber derjenigen der Carbinolaminspezies her zu rühren.

Die Lösung von **8a** in reinem Acetonitril zeigt nur das Gleichgewicht von Carbinolamin/Aminoketon. Bei steigendem Zusatz von Wasser verschwindet zunächst die Aminoketon-Form, um dann ein Gleichgewicht Carbinolamin/Iminiumhydroxid zu generieren. Das Verhältnis von Acetonitril/Wasser kann jedoch nur auf maximal 8/7 gesteigert werden, da bei höherem Wassergehalt Auskristallisation in Form der Pseudobase **8a** erfolgt.

Vergleichbare Versuche in Dimethylformamid und in Dioxan, in denen jeweils zu Beginn nur die Carbinolaminform vorliegt, führen nach D₂O-Zusatz zu keinen Veränderungen der Spektren. Allerdings kann der Wasseranteil bis zum Ausfallen der Pseudobase in Dimethylformamid nur auf 33% und in Dioxan nur auf 20% gesteigert werden.

Tabelle 1: Prozentualer Anteil der isomeren Formen der Pseudobase **8a in Acetonitril/Wasser im ^1H -NMR-Spektrum**

	8a	8b	8q
CD ₃ CN	87	13	0
CD ₃ CN/D ₂ O (2/1)	100	0	0
CD ₃ CN/D ₂ O (8/7)	83	0	17
CD ₃ CN/D ₂ O (8/7) nach 16 h	67	0	33

Tabelle 2: Existenz von Carbinolamin **8a, Aminoketon **8b** und O-Methylcarbinolamin **41** in Chloroform und Dimethylsulfoxid in Abhängigkeit von der zugesetzten Methanolmenge**

	8a	8b	41	Verhältnis
CDCl ₃	×	×	0	8a = 8b
CDCl ₃ /CD ₃ OD (8/1)	0	0	×	
[D ₆]DMSO	×	0	0	
[D ₆]DMSO/CD ₃ OD (8/1)	×	0	0	
[D ₆]DMSO/CD ₃ OD (8/1) nach 3 h	×	0	×	8a > 41
[D ₆]DMSO/CD ₃ OD (8/3)	×	0	×	8a < 41
[D ₆]DMSO/CD ₃ OD (8/3) nach 24 h	0	0	×	

Bei ^{13}C -NMR-spektroskopischen Messungen mit der Pseudobase **8a** in $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ fällt auf, dass immer nur eine Form im Spektrum zu erkennen ist. Dabei erscheint aber beispielsweise die Resonanz für C-1, gegenüber der Lage dieses Signals in der Carbinolaminform in anderen Lösungsmitteln, um ~ 6 ppm bei tieferem Feld. Der Grund dafür ist ein nucleophiler Austausch am C-1; die OH-Funktion des Carbinolamins wird durch die OCD_3 -Gruppe des $[\text{D}_4]\text{Methanols}$ zu **41** ersetzt, wie durch die unabhängige Synthese des entsprechenden O-Methylcarbinolamins und den NMR-spektroskopischen Vergleich in $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ bewiesen werden kann. Aus diesem Ether ist dann keine Bildung eines offenkettigen Isomers mehr möglich (Tabelle 2).

Dieser quantitative nucleophile Austausch lässt sich auch bei Zugabe von $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ zu einer Lösung von **8a** in Deuteriochloroform oder in $[\text{D}_6]\text{Dimethylsulfoxid}$ beobachten; er ist durch einen Überschuss an D_2O wieder reversibel.

2.2.1.2. N-Ethyl-Verbindungen

Da aus den 3,4-Dihydroisochinolinium-Verbindungen **1**, **35** und **37** die N-ethylierten Pseudobasen **34a**, **36a** und **37a** nicht kristallin dargestellt werden können (vgl. Schema 7), und aus der wässrigen Lösung der quartären Salze mit Natronlauge keine klaren Lösungen resultieren, wird versucht, in anderen Lösungsmitteln den Angriff des Hydroxidions NMR-spektroskopisch nachzuweisen.

Dazu wird das Iminiumsalz **35** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ gelöst und vermessen, wobei die Signale im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum eindeutig zuzuordnen sind. Anschließend führt die sukzessive Zugabe von NaOD in D_2O (10 Gew.%) zur Ausbildung eines Gleichgewichts, was durch zusätzliche Signale der Carbinolamin-Form **36a** und des Aminoketons **36b** belegt wird, wobei anfangs die Iminium-Spezies noch überwiegt. Dabei ist bemerkenswert, dass die Einstellung

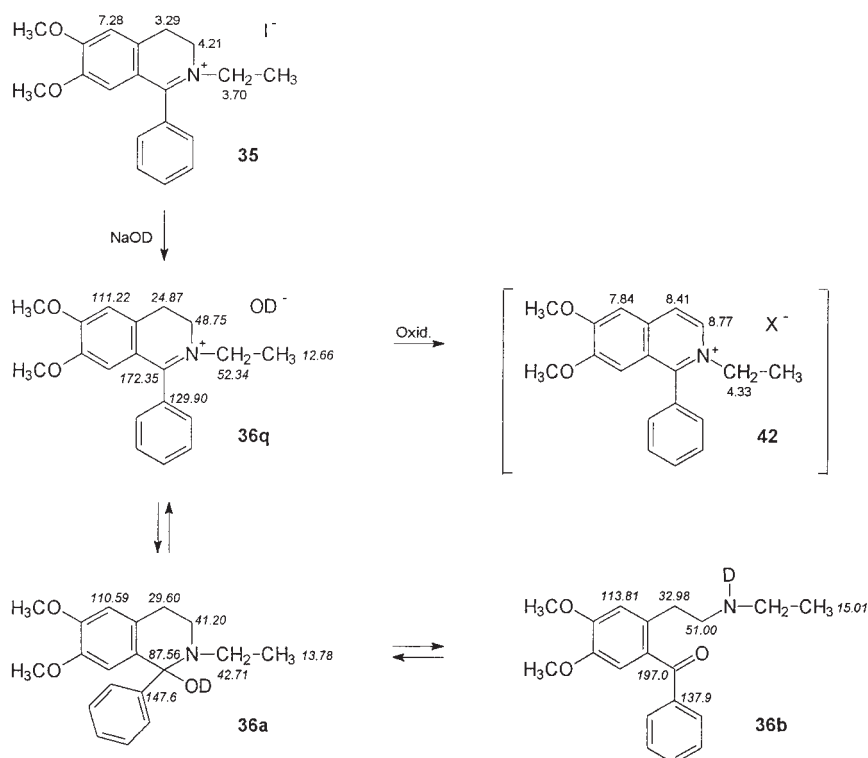
des Gleichgewichts zeitabhängig ist. So bedarf es etwa einer Stunde bis das stationäre Gleichgewicht erreicht ist. Bei einem *großen* Überschuss an NaOD ist innerhalb der Messgenauigkeit der NMR-Methode keine Iminiumform mehr zu erkennen, wohl aber noch das Gleichgewicht Carbinolamin/Aminoketon, in dem die Carbinolamin-Form vorherrscht.

Die NMR-Messung des Gleichgewichts der drei verschiedenen Spezies erfolgt bei einem Verhältnis von ungefähr 19% Iminium-Form, 65% Carbinolamin und 16% Aminoketon, wobei die Messlösung gegenüber Universalindikatorpapier eine deutlich alkalische Reaktion von ungefähr pH 10 aufweist. Aufgrund der hohen Messfrequenz – 500 MHz für ^1H - und 125 MHz für ^{13}C -NMR-Spektren – ist die Durchführung von verschiedenen 2D-Experimenten möglich, wodurch es gelingt, die drei verschiedenen Spezies eindeutig nachzuweisen. Andererseits ist durch die relativ kurzen Messzeiten eine Oxidation zur Isochinolinium-Verbindung praktisch auszuschließen.

Im ^1H -NMR-Spektrum sind von allen drei Formen lediglich die Signale von 5-H, 6- OCH_3 , 7- OCH_3 und den (Ethyl)-Methyl-Gruppen separiert. Über verschiedene Korrelationsexperimente können aber die überlappten ^1H -NMR-Signale interpretiert werden. Andererseits lassen sich die ^{13}C -NMR-Signale mit Ausnahme einiger quartärer C-Atome praktisch vollständig zuordnen. Eine Auswahl der entscheidenden Signalangaben ist in dem Formelschema 9 gegeben.

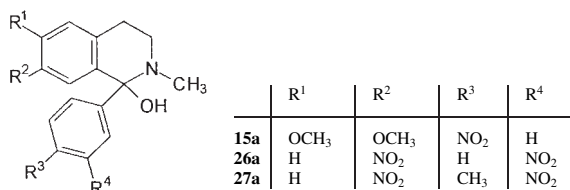
Nach etwa 24 Stunden weist eine NMR-Kontrolluntersuchung der Messlösung bereits Spuren der Isochinoliniumverbindung **42** aus, die aufgrund folgender ^1H -NMR-Signale erkannt werden können: Zwei Dubletts bei $\delta = 8.77$ und $\delta = 8.41$ mit jeweils einer Kopplung von $J = 6.8$ Hz, die zweifelsfrei den Protonen von 3-H und 4-H zuzuordnen sind. Weiterhin ist das Quartett bei $\delta = 4.33$ und das Triplet bei $\delta = 1.37$ mit Kopplungen von $J = 7.2$ Hz, für die Ethylgruppe charakteristisch.

Schema 9



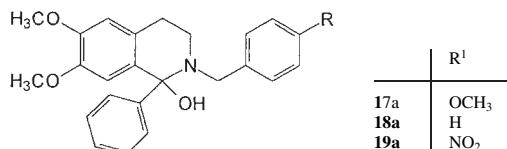
2.2.2. Verbindungen mit aliphatischem Stickstoffsubstituenten und elektronenziehendem Substitutionsmuster (Starke Basen)

Bei **15a**, **26a** und **27a** ist in allen verwendeten Lösungsmitteln in den NMR-Spektren nur die Carbinolamin-Spezies nachweisbar und auch so stabil, dass innerhalb von 2 Tagen keine Veränderung eintritt. Durch die stärkere Elektronenverarmung an C-1 wird die OH-Gruppe offensichtlich fester gebunden und daher die Bildung der Iminiumform weiter zurückgedrängt. Auch die Entstehung der Aminoketonform ist benachteiligt, weil in ihr der stark elektrophile C-1-Kohlenstoff mit dem stark nucleophilen Stickstoffatom unter Ringschluss reagiert.



2.2.3. Verbindungen mit araliphatischem Stickstoffsubstituenten (Mittelstarke Basen)

Die Pseudobasen **17a–19a** liegen in [D₆]DMSO ebenfalls nur in der ringgeschlossenen Carbinolaminform vor. In anderen Lösungsmitteln stellt sich sofort ein stabiles Gleichgewicht zwischen Aminoketon und Carbinolamin ein (Tabelle 3).



Wie aufgrund des schwächer basischen Stickstoffs in dieser Gruppe erwartet, liegt das Gleichgewicht mit 2:1 in Chloroform weiter auf der Seite der ringoffenen Form als bei den Verbindungen mit einem Methylsubstituenten am Stickstoff. Der Grund dafür ist die Tatsache, dass der Ringschluss der Carbonylfunktion mit abnehmender Nucleophilie des Stickstoffatoms erschwert wird. In [D₄]Methanol erscheint auch hier wiederum nur der *O*-Methylether anstelle des Carbinolamins im Spektrum.

Tabelle 3: Anteil der Aminoketon- und Carbinolamin-Spezies in verschiedenen Lösungsmitteln in Prozent

Lösungsmittel	Aminoketon	Carbinolamin
1,4-Dioxan	25	75
Methylenchlorid, Chloroform	67	33
Acetonitril, Aceton	33	67

2.2.4. Verbindungen mit aromatischem Stickstoffsubstituenten (Schwache Basen)

In fester Form und in allen Lösungsmitteln, auch in DMSO und Methanol, treten die Verbindungen **31b–33b** (vgl. Schema 6) nur in der Aminoketonform auf. Auch nach mehreren Tagen tritt keine Veränderung in den Spektren ein.

Als Ergebnis der Untersuchungen lässt sich festhalten: Im Hinblick auf die Ausbildung und die Lage des Isomerie-Gleichgewichts von Pseudobasen lassen sich aufgrund

von elektronischen und sterischen Substituenten-Effekten orientierende Vorhersagen machen, da aber durch die Wechselwirkungen mit den Lösungsmitteln noch ein weiterer schwer kalkulierbarer Parameter hinzukommt, erlaubt nur das Einzelexperiment eine sichere Aussage.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Schmp.: Linström-Apparatur, unkorrigiert in °C. Elementaranalysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer; die Ergebnisse lagen bei den beschriebenen Verbindungen innerhalb der üblichen analytischen Grenzen. IR-Spektren: Perkin-Elmer IR-Spektralphotometer 177 und 881, Perkin-Elmer FT-IR-Spektralphotometer 1600. "KBr" (Pressling), "CHCl₃" (Lösung), "Nujol" (Verreibung). MS: Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV, Verdampfungstemperatur in Klammern. ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Varian FT-80A; Bruker AC 200F, Bruker AMX 500; chemische Verschiebungen in ppm – sofern nichts anderes angegeben – nach der δ_{TMS}-Skala; * Zuordnung austauschbar; Kopplungskonstanten in Hz. UV-Spektren: UV/VIS-Spektralphotometer Perkin-Elmer 554. Weitere experimentelle Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit. [8].

3.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

3.2.1. Darstellung der Phenethylamide (AV 1)

Zu einer Lösung des entsprechenden Phenethylamins in 2N KOH wird das Säurechlorid langsam unter Eiskühlung zugegeben [9]. Nach 3 h Rühren bei RT wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit H₂O gewaschen und aus EtOH umkristallisiert.

3.2.2. Darstellung der 3,4-Dihydroisochinoline (AV 2)

Das Phenethylamidderivat wird mit dem dreifachen Überschuss POCl₃ in trockenem Toluol 3 h unter Rückfluss erhitzt [2]. Nach Abkühlen wird die Lösung in die doppelte Menge Petroläther 60/80 °C gegossen, 30 min später die überstehende Lösung abdekantiert und der ölige Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Aus den entstandenen Hydrochloriden können aus wässriger Lösung nach Alkalisierung die Basen mit CH₂Cl₂ extrahiert werden. Nach Trocknung der organischen Phase über Na₂SO₄, Filtration und Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand aus Et₂O umkristallisiert.

3.2.3. Darstellung der 2-alkylierten 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindungen (AV 3)

Das 3,4-Dihydroisochinolin-Derivat wird mit dem Alkyl- bzw. Aralkylhalogenid im angegebenen Lösemittel 3 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend das Lösemittel abgezogen und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

3.2.4. Darstellung der Pseudobasen (AV 4)

Zu einer gesättigten wässrigen Lösung der quartären 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindung wird eine NaOH-Lösung (10%) zugegeben. Der sofort ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit H₂O gewaschen und im angegebenen Lösemittel aufgenommen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und anschließend weitgehend eingengt. Die ausfallenden Kristalle werden erneut aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert.

3.3. 6,7-Diethoxy-2-ethyl-1-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (1)

Nach AV 3: Aus 1.18 g (4 mmol) 6,7-Diethoxy-1-phenyl-3,4-dihydroisochinolin [2], 15 ml Toluol, 2.5 ml C₂H₅I. Ausb. 79%. Gelbe Plättchen (Aceton). Schmp. 185–186 °C (Lit. [2] 185–187 °C). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1620 (C=N⁺). MS (180 °C): m/z (%) = 324 (6; M⁺ Kation), 295 (8), 294 (8), 246 (60), 218 (17), 156 (100), 127 (52), 77 (23), 51 (17). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.28 (t, ³J = 7.0, 3H, ⁺N-CH₂-CH₃), 1.43/1.50 (2t, ³J = 7.3, 6H, 7-/6-OCH₂-CH₃), 3.52 ('t', 'J' = 7.6, 2H, 4-H₂), 3.78/4.04 (2q, ³J = 7.3, 4H, 7-/6-OCH₂-CH₃), 4.26 (q, ³J = 7.0, 2H, ⁺N-CH₂-CH₃), 4.46 ('t', 'J' = 7.6, 2H, 3-H₂), 6.32 (s, 1H, 8-H), 6.98 (s, 1H, 5-H), 7.64 ('s', 5H, C₆H₅). C₂₁H₂₆NO₂⁺ I⁻ (451.3)

3.4. 6,7-Diethoxy-2-methyl-1-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (3)

Analog Darstellung **1** mit 2.0 ml CH₃I. Ausb. 90%. Gelbe Täfelchen (Aceton). Schmp. 230–232 °C (Lit. [2] 231–233 °C). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1630 (C=N⁺). MS (210 °C): m/z (%) = 311 (3; [M + 1]⁺ Kation), 310 (10; M⁺ Kation), 295 (5), 281 (1), 234 (48), 232 (40), 156 (100), 142 (19), 127 (33), 77 (5). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.27/1.51 (2t, ³J = 6.6, 6H, 7-/6-OCH₂-CH₃), 3.53 ('t', 'J' = 8.3, 2H, 4-H₂), 3.73 (s, 3H, ⁺N-CH₃), 3.76/4.05 (2q, ³J = 6.6, 4H, 7-/6-OCH₂-CH₃), 4.45 ('t', 'J' = 8.3, 2H, 3-H₂), 6.32 (s, 1H, 8-H), 6.95 (s, 1H, 5-H), 7.68 ('s', 5H, C₆H₅). C₂₀H₂₄NO₂⁺ I⁻ (437.3)

3.5. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumdiod (5)

Nach AV 3: Aus 1.07 g (4 mmol) 6,7-Dimethoxy-1-phenyl-3,4-dihydroisochinolin (**43**) [9], 15 ml Toluol, 2.0 ml CH₃I. Ausb. 93%. Gelbe Täfelchen (Aceton). Schmp. 196–197 °C (Lit. [10] 197–198 °C). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1625 (C=N⁺). MS (180 °C): m/z (%) = 296 (1), 282 (2; M⁺ Kation), 267 (11), 204 (29), 142 (100), 127 (57), 77 (14), 51 (7). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.51 ('t', 'J' = 8.0, 2H, 4-H₂), 3.71 (s, 3H, ⁺N-CH₃), 3.55/4.00 (2s, 6H, 7-/6-OCH₃), 4.49 ('t', 'J' = 8.0, 2H, 3-H₂), 6.33 (s, 1H, 8-H), 7.02 (s, 1H, 5-H), 7.40–7.80 (m, 5H, C₆H₅). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO; APT): δ (ppm) = 24.55 (C-4), 45.51 (N-CH₃), 51.81 (C-3), 55.57/56.56 (7-/6-OCH₃), 111.37 (C-5), 114.76 (C-8), 119.32 (C-8a), 128.41 (C-2'/6'), 128.96 (C-3'/5'), 129.81 (C-1'), 131.70 (C-4'), 134.01 (C-4a), 147.34 (C-7), 155.92 (C-6), 171.85 (C-1). C₁₈H₂₀NO₂⁺ I⁻ (409.3)
Über die Pseudobase wird das entsprechende Chlorid vom Schmp. 202–203 °C dargestellt.
C₁₈H₂₀NO₂⁺ Cl⁻ (317.9)

3.6. N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-methylbenzamid

Nach AV 1: Aus 0.90 g (5 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin, 100 ml 2 N KOH und 1.5 g 4-Methylbenzoylchlorid. Ausb. 72%. Weiße Kristalle (EtOH). Schmp. 88–89 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3320 (NH), 1640 (N=C=O). MS (140 °C): m/z (%) = 299 (1; M⁺), 164 (100), 119 (53), 91 (47). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.37 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.86 (t, ³J = 6.9, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.67 ('q', 'J' = 6.9, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N), 3.82/3.85 (2s, 6H, 3'-/4'-OCH₃), 5.95–6.03 (br, 1H, NH), 6.73–6.79 (m, 3H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 7.19 ('d', ³J = 8.2, 2H, 3-/5-H), 7.59 ('d', ³J = 8.2, 2H, 2-/6-H). C₁₈H₂₁NO₃ (299.3)

3.7. 6,7-Dimethoxy-1-(4-methylphenyl)-3,4-dihydroisochinoliniumchlorid

Nach AV 2: Aus 1.50 g (5 mmol) N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-4-methylbenzamid, 100 ml Toluol, Überschuss POCl₃. Ausb. 85%. Beigefarbene Kristalle (EtOH). Schmp. 196–197 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2800–2300 br (H⁺NR₃), 1630 (C=N⁺). MS (170 °C): m/z (%) = 281 (91; M⁺ Base), 280 (100), 266 (39), 250 (40), 91 (21), 77 (30). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.48 (s, 3H, C-CH₃), 3.12 ('t', 'J' = 8.0, 2H, 4-H₂), 3.78/4.05 (2s, 6H, 7-/6-OCH₃), 3.9–4.1 (m, 2H, 3-H₂, teilweise überlagert von OCH₃), 6.95/6.99 (2s, 2H, 8-H, 5-H), 7.43 ('d', ³J = 7.9, 2H, 3'-/5'-H), 7.77 ('d', ³J = 7.9, 2H, 2'-/6'-H). C₁₈H₁₉NO₂ HCl (317.8)

3.8. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(4-methylphenyl)-3,4-dihydroisochinoliniumdiod (6)

Nach AV 3: Aus 1.13 g (4 mmol) 6,7-Dimethoxy-1-(4-methylphenyl)-3,4-dihydroisochinolin, 15 ml Toluol, 2.0 ml CH₃I. Ausb. 86%. Gelbe Plättchen (Aceton). Schmp. 200–201 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1625 (C=N⁺). MS (180 °C): m/z (%) = 310 (0.3), 296 (1; M⁺ Kation), 281 (10), 219 (5), 205 (33), 142 (100), 127 (57), 77 (4). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.46 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.30 ('t', 'J' = 7.8, 2H, 4-H₂), 3.48 (s, 3H, ⁺N-CH₃), 3.51/3.96 (2s, 6H, 7-/6-OCH₃), 4.22 ('t', 'J' = 7.8, 2H, 3-H₂), 6.37 (s, 1H, 8-H), 7.28 (s, 1H, 5-H), 7.53 ('s', 4H, ar H [C₆H₄]). C₁₉H₂₂NO₂⁺ I⁻ (423.3)

3.9. 6,7-Diethoxy-1-hydroxy-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (7a)

Nach AV 4: Aus 2.19 g (5 mmol) **3**, 250 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 87%. Weiße Kristalle (Et₂O). Schmp. 109–110 °C (Lit. [2] 110–111 °C). IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3080 br (OH). MS (140 °C): m/z (%) = 327 (0.3; M⁺), 310 (4), 283 (5), 250 (5), 232 (16), 77 (16), 44 (100). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.11 (t, ³J = 7.1, 3H, 7-OCH₂-CH₃), 1.28 (t, ³J = 7.1, 3H, 6-OCH₂-CH₃), 2.04 (s, 3H, N-CH₃), 2.55–3.10 (m, 4H, 4-H₂, 3-H₂), 3.61 (q, ³J = 7.1, 2H, 7-OCH₂-CH₃), 3.95 (q, ³J = 7.1, 2H, 6-OCH₂-CH₃), 5.64 (s, 1H, OH), 6.24 (s, 1H, 8-H), 6.65 (s, 1H, 5-H), 7.10–7.25 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.30–7.55 (m, 2H, 2'-H, 6'-H). In CDCl₃: Gemisch von **7a** und **7b**. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.15–1.60 (m, 6H, OCH₂-CH₃ [**7a** + **7b**]), 2.20 (s, 1.35H, N-CH₃ [**7a**]), 2.37 (s, 1.65H, N-CH₃ [**7b**]), 2.65–3.15 (m, 1.8H, 4-H₂, 3-H₂ [**7a**]), 2.82 ('s', 2.2H, 4-H₂, 3-H₂ [**7b**]), 3.60–4.30 (m, 4H, OCH₂-CH₃ [**7a** + **7b**]), 6.43 (s, 0.45H, 8-H [**7a**]), 6.55 (s, 0.45H, 5-H [**7a**]), 6.83 ('s', 1.1H, 5-H, 8-H [**7b**]), 7.15–7.85 (m, 5H, C₆H₅ [**7a** + **7b**]). C₂₀H₂₅NO₃ (327.4)

3.10. 1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (8a)

Nach AV 4: Aus 2.05 g (5 mmol) **5**, 200 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 81%. Weiße Kristalle (CH₂Cl₂/Et₂O). Schmp. 110–111 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3080 br (OH). IR (CHCl₃): ν (cm⁻¹) = 3400–2700 br (OH, NH), 1655 (C=O). MS (140 °C): m/z (%) = 299 (0.7; M⁺), 282 (9),

281 (11), 255 (9), 204 (100), 44 (80). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.02 (s, 3H, N-CH₃), 2.60–3.15 (m, 4H, 4-H₂, 3-H₂), 3.41 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.70 (s, 3H, 6-OCH₃), 5.65 (s, 1H, OH), 6.26 (s, 1H, 8-H), 6.65 (s, 1H, 5-H), 7.15–7.35 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.40–7.60 (m, 2H, 2'-H, 6'-H). In [D₇]DMF und in [D₈]Dioxan: Nur Carbinolaminform **8a**. In [D₆]DMSO + CF₃COOD: Nur Iminiumsalz [8]. In CDCl₃: Gemisch von **8a** und **8b**. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.7–1.1 (br, 0.5H, NH [**8b**]), 2.19 (s, 1.5H, N-CH₃ [**8a**]), 2.37 (s, 1.5H, N-CH₃ [**8b**]), 2.6–3.1 (br, 2H, OH [**8a**]), 2.65–3.15 (m, 4H, 4-H₂, 3-H₂ [**8a** + **8b**]), 3.61 (s, 1.5H, 7-OCH₃ [**8a**]), 3.78 (s, 1.5H, 7-OCH₃ [**8b**]), 3.85 (s, 1.5H, 6-OCH₃ [**8a**]), 3.94 (s, 1.5H, 6-OCH₃ [**8b**]), 6.42 (s, 0.5H, 8-H [**8a**]), 6.54 (s, 0.5H, 5-H [**8a**]), 6.83 (s, 1H, 5-H, 8-H [**8b**]), 7.15–7.80 (m, 5H, C₆H₅ [**8a** + **8b**]). In CD₃CN: Gemisch aus **8a** und **8b** [8]; in CD₃CN + D₂O (8:7): **8a** und **8q**. ¹H-NMR (CD₃CN/D₂O, 8:7 nach 16 h): δ (ppm) = 2.12 (s, 2H, N-CH₃ [**8a**]), 2.75–2.90 (br, 2.7H, 4-H₂, 3-H₂ [**8a**]), 3.38 ('t', 0.66H, 4-H₂ [**8q**]), 3.48 (s, 1H, ⁺N-CH₃ [**8q**]), 3.56 (s, 1H, 7-OCH₃ [**8q**]), 3.59 (s, 2H, 7-OCH₃ [**8a**]), 3.86 (s, 2H, 6-OCH₃ [**8a**]), 3.98 (s, 1H, 6-OCH₃ [**8q**]), 4.15 (m, 0.66H, 3-H₂ [**8q**]), 6.46 (s, 0.33H, 8-H [**8q**]), 6.59 (s, 0.67H, 8-H [**8a**]), 6.85 (s, 0.67H, 5-H [**8a**]), 7.13 (s, 0.33H, 5-H [**8q**]), 7.30–7.80 (m, 5H, C₆H₅ [**8a** + **8q**]). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO; APT): δ (ppm) = 29.07 (C-4), 37.26 (N-CH₃), 45.65 (C-3), 55.35 (6-/7-OCH₃), 86.81 (C-1), 110.53 (C-5), 113.03 (C-8), 126.37 (C-4'), 126.73 (C-4a), 127.14 (C-2'/6' + C-3'/5'), 134.04 (C-8a), 146.59 (C-7), 146.90 (C-1'), 147.75 (C-6). In CD₃OD-haltigen Lösungsmitteln entsteht zusätzlich der Trideuteromethylether **41** (kursiv nachgesetzt): ¹³C-NMR ([D₆]DMSO + CD₃OD [8:1], nach 3 h): δ (ppm) = 29.23/28.58 (C-4), 37.38/36.70 (N-CH₃), 45.84/48.00 (C-3), 55.42/55.32 (6-/7-OCH₃), 86.96/91.45 (C-1), 110.59/110.40 (C-5), 113.10/110.94 (C-8), 126.54/126.73 (C-4'), 126.93/129.11 (C-4a), 127.03/127.28 (C-2'/6'), 127.30/127.46 (C-3'/5'), 134.14/129.76 (C-8a), 146.76/147.47 (C-7), 147.00/142.98 (C-1'), 147.93/148.36 (C-6). C₁₈H₂₁NO₃ (299.4)

3.11. 1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-(4-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (9a)

Nach AV 4: Aus 2.11 g (5 mmol) **6**, 200 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 77%. Weiße Kristalle (Et₂O). Schmp. 92 °C. IR (CHCl₃): (Gemisch **9a** + **9b**) ν (cm⁻¹) = 3130, (3350–2400 br) [NH, OH], 1655 (C=O). IR (Nujol): ν (cm⁻¹) = 3350–2400 br (OH), 1600, 1510. MS (110 °C): m/z (%) = 313 (1; M⁺), 296 (6), 204 (83), 160 (9), 91 (21), 44 (100). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.02 (s, 3H, N-CH₃), 2.26 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.60–3.10 (m, 4H, 4-H₂, 3-H₂), 3.42 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.70 (s, 3H, 6-OCH₃), 5.56 (s, 1H, OH), 6.29 (s, 1H, 8-H), 6.64 (s, 1H, 5-H), 7.05 ('d', ³J = 8.2, 2H, 3'-/5'-H), 7.38 ('d', ³J = 8.2, 2H, 2'-/6'-H). In CDCl₃: Gemisch von **9a** und **9b** (1:2). C₁₉H₂₃N₃O₃ (313.4)

3.12. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-3,4-dihydroisochinoliniumdiod (10)

Nach AV 3: Aus 1.25 g (4 mmol) 6,7-Dimethoxy-1-(4-nitrophenyl)-3,4-dihydroisochinolin [11], 30 ml Nitromethan, 2.0 ml CH₃I. Ausb. 72%. Orangefarbene Plättchen (EtOH). Schmp. 227–229 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1635 (C=N⁺). MS (250 °C): m/z (%) = 327 (0.1; M⁺ Kation), 326 (1), 310 (2), 295 (1), 204 (14), 142 (100), 127 (57). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.30 ('t', 'J' = 7.8, 2H, 4-H₂), 3.42 (s, 3H, ⁺N-CH₃), 3.51/3.96 (2s, 6H, 7-/6-OCH₃), 4.23 ('t', 'J' = 7.8, 2H, 3-H₂), 6.28 (s, 1H, 8-H), 7.28 (s, 1H, 5-H), 7.95 ('d', ³J = 8.7, 2H, 2'-/6'-H), 8.53 ('d', ³J = 8.7, 2H, 3'-/5'-H). C₁₈H₁₉NO₄⁺ I⁻ (454.3)

3.13. 2-Allyl-6,7-dimethoxy-1-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumbromid (11)

Nach AV 3: Aus 1.07 g (4 mmol) **43**, 15 ml Toluol, 1.5 ml Allylbromid. Ausb. 67%. Hellgelbe Kristalle (Aceton). Schmp. 160–163 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1650 (CH=CH₂), 1620 (C=N⁺). MS (250 °C): m/z (%) = 308 (<1; M⁺ Kation), 293 (5), 292 (6), 266 (2), 252 (3), 96 (96), 94 (100), 82 (13), 81 (14), 80 (13), 79 (14), 41 (21). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.31 ('t', 'J' = 8, 2H, 4-H₂), 3.46/3.95 (2s, 6H, 7-/6-OCH₃), 4.17 ('t', 'J' = 8, 2H, 3-H₂), 4.34 (d, 2H, ⁺N-CH₂-CH=CH₂ [überlagert von 3-H₂]), 5.20–6.00 (m, 3H, ⁺N-CH₂-CH=CH₂), 6.28 (s, 1H, 8-H), 7.28 (s, 1H, 5-H), 7.65 ('s', 5H, C₆H₅). C₂₀H₂₂NO₂⁺ Br⁻ (388.3)

3.14. 6,7-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-1-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumchlorid (12)

Nach AV 3: Aus 1.07 g (4 mmol) **43**, 15 ml Toluol, 1.9 ml 4-Methoxybenzylchlorid. Ausb. 59%. Hellgelbe Kristalle (Aceton). Schmp. 233–234 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1630 (C=N⁺). MS (150 °C): m/z (%) = 388 (1; M⁺ Kation), 311 (6), 266 (8), 156 (11), 121 (100), 77 (10). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.18 ('t', 'J' = 8, 2H, 4-H₂), 3.48/3.95 (2s, 6H,

7-/6-OCH₃), 3.69 (s, 3 H, OCH₃ [Bzl]), 4.08 ('t', 'J' = 8, 2 H, 3-H₂), 4.90 (s, 2 H, CH₂ [Bzl]), 6.32 (s, 1 H, 8-H), 6.91 ('d', 'J' = 8, 2 H, 3'-/5'-H), 7.25 (s, 1 H, 5-H), 7.32 ('d', 'J' = 8, 2 H, 2'-/6'-H), 7.70 ('s', 5 H, C₆H₅ [Ph]). Kristallaceton ist nachzuweisen. C₂₅H₂₆NO₃⁺ Cl⁻ 0.5 C₃H₆O (453.0)

3.15. 2-Benzyl-6,7-dimethoxy-1-phenyl-3,4-dihydroisochinolinumbromid (13)

Nach AV 3: Aus 1.07 g (4 mmol) **43**, 15 ml Toluol, 2.0 g Benzylbromid. Ausb. 73%. Gelbe Kristalle (Aceton). Schmp. 174–175 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1620 (C=N⁺). MS (180 °C): m/z (%) = 358 (2; M⁺ Kation), 356 (2), 281 (15), 266 (4), 91 (100), 81 (10), 79 (10), 77 (4). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.21 ('t', 'J' = 7.8, 2 H, 4-H₂), 3.50/3.97 (2s, 6 H, 7-/6-OCH₃), 4.10 ('t', 'J' = 7.8, 2 H, 3-H₂), 5.00 (s, 2 H, CH₂ [Bzl]), 6.37 (s, 1 H, 8-H), 7.30 (s, 1 H, 5-H), 7.41 (s, 5 H, C₆H₅ [Bzl]), 7.72 ('s', 5 H, C₆H₅ [Ph]). C₂₄H₂₄NO₂⁺ Br⁻ (438.4)

3.16. 6,7-Dimethoxy-2-(4-nitrobenzyl)-1-phenyl-3,4-dihydroisochinolinumbromid (14)

Nach AV 3: Aus 1.07 g (4 mmol) **43**, 15 ml Toluol, 2.2 g 4-Nitrobenzylbromid. Ausb. 78%. Orangefarbene Kristalle (Aceton). Schmp. 183–185 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1625 (C=N⁺), 1535 (NO₂). MS (200 °C): m/z (%) = 403 (<1; M⁺ Kation), 326 (1), 266 (7), 136 (26), 96 (92), 94 (100), 81 (12), 79 (13), 77 (22). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.26 ('t', 'J' = 7.0, 2 H, 4-H₂), 3.50/3.98 (2s, 6 H, 7-/6-OCH₃), 4.15 ('t', 'J' = 7.0, 2 H, 3-H₂), 5.15 (s, 2 H, CH₂ [Bzl]), 6.36 (s, 1 H, 8-H), 7.32 (s, 1 H, 5-H), 7.69 ('s', 5 H, C₆H₅ [Ph]), 7.73 ('d', 'J' = 8.8, 2 H, 2'-/6'-H [Bzl]), 8.23 ('d', 'J' = 8.8, 2 H, 3'-/5'-H [Bzl]). C₂₄H₂₃N₂O₄⁺ Br⁻ (483.4)

3.17. 1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (15a)

Nach AV 4: Aus 2.27 g (5 mmol) **10**, 500 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 68%. Weiße Kristalle (CH₂Cl₂/Et₂O). Schmp. 117–118 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3500 (OH), 1520 (NO₂). MS (140 °C): m/z (%) = 344 (1; M⁺), 327 (12), 311 (3), 222 (24), 204 (67), 31 (100). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.15 (s, 3 H, N-CH₃), 2.85–3.10 (m, 4 H, 4-H₂, 3-H₂), 3.34 (s, 1 H, OH), 3.61 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.86 (s, 3 H, 6-OCH₃), 6.34 (s, 1 H, 8-H), 6.54 (s, 1 H, 5-H), 7.70 ('d', 'J' = 8.9, 2 H, 2'-/6'-H), 8.15 ('d', 'J' = 8.9, 2 H, 3'-/5'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 28.78 (C-4), 37.39 (N-CH₃), 46.92 (C-3), 55.78/55.92 (6-/7-OCH₃), 87.95 (C-1), 110.25 (C-5), 111.85 (C-8), 122.69 (C-3'/5'), 127.14 (C-4a), 128.78 (C-2'/6'), 131.85 (C-8a), 147.21 (*C-7), 147.75 (C-1'), 148.91 (*C-6), 151.27 (C-4'). In CD₃OD-haltigen Lösungsmitteln entsteht der Trideuteromethylether [8]. C₁₈H₂₀N₂O₅ (344.4)

3.18. 2-Allyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (16a)

Nach AV 4: Aus 1.94 g (5 mmol) **11**, 200 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 65%. Weiße Kristalle (Et₂O). Schmp. 85–87 °C. IR (Nujol): ν (cm⁻¹) = 3600–2500 br (OH), 1650 (olef. C=C). MS (200 °C): m/z (%) = 308 (11), 266 (21), 230 (32), 77 (79), 70 (25), 68 (43), 41 (100). ¹H-NMR (CDCl₃): [Gemisch **16a** + **16b**] δ (ppm) = 2.80–3.10 (m, 0.72 H, 4-H₂, 3-H₂ [16a]), 2.83 (s, 3.28 H, 4-H₂, 3-H₂ [16b]), 3.18 ('d', 2 H, N-CH₂-CH=CH₂ [16a + 16b]), 3.58 (s, 0.54 H, 7-OCH₃ [16a]), 3.78 (s, 2.46 H, 7-OCH₃ [16b]), 3.83 (s, 0.54 H, 6-OCH₃ [16a]), 3.94 (s, 2.46 H, 6-OCH₃ [16b]), 4.80–5.25 (m, 2 H, N-CH₂-CH=CH₂ [16a + 16b]), 5.50–6.10 (m, 1 H, N-CH₂-CH=CH₂ [16a + 16b]), 6.41 (s, 0.18 H, 8-H [16a]), 6.54 (s, 0.18 H, 5-H [16a]), 6.85 (s, 1.64 H, 8-H + 5-H [16b]), 7.20–7.85 (m, 5 H, C₆H₅ [Ph] [16a + 16b]). C₂₀H₂₃NO₃ (325.4)

3.19. 1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (17a)

Nach AV 4: Aus 2.12 g (5 mmol) **12**, 200 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 64%. Weiße Kristalle (Et₂O). Schmp. 92–94 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3530 (OH). MS (150 °C): m/z (%) = 387 (1), 266 (13), 251 (7), 121 (100), 77 (70). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.50–3.00 (m, 4 H, 4-H₂, 3-H₂), 3.30 (s, 2 H, CH₂ [Bzl]), 3.43 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.70 (s, 6 H, 6-OCH₃ + OCH₃ [Bzl]), 5.95 (s, 1 H, OH), 6.31 (s, 1 H, 8-H), 6.65 (s, 1 H, 5-H), 6.81 ('d', 'J' = 8.6, 2 H, 3'-/5'-H [Bzl]), 7.00–7.40 ('d', 'J' = 15, 3'-/4'-/5'-H [Ph] + 2'-/6'-H [Bzl]), 7.50–7.75 (m, 2 H, 2'-/6'-H [Bzl]). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 33.67 (Ar-CH₂-CH₂-N), 50.83 (N-CH₂-C₆H₄[p-OCH₃]), 53.09 (Ar-CH₂-CH₂-N), 55.20 (N-CH₂-C₆H₄[p-OCH₃]), 55.98/56.08 (6-/7-OCH₃) (C-8), 113.48 (C-5), 113.70 (C-3'/5') [4-H₃CO-Bzl]), 127.09 (*C-8a), 128.35 (C-3'/5'), 128.92 (C-4'), 129.19 (C-2'/6')

[4-H₃CO-Bzl]), 130.10 (C-2'/6'), 132.55 (*C-4a), 132.82 (C-1' [4-H₃CO-Bzl]), 138.51 (C-1'), 146.42 (C-7), 150.76 (C-6), 158.54 (C-4' [4-H₃CO-Bzl]), 197.60 (C=O). In CDCl₃: Fast ausschließlich Aminoketonform **17b** (Nummerierung entsprechend **17a**), neben Spuren von **17a**, dessen Signale aufgrund der geringen Intensität nicht durchgehend zuzuordnen sind. C₂₅H₂₇NO₄ (405.5)

3.20. 2-Benzyl-1-hydroxy-6,7-dimethoxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (18a)

Nach AV 4: Aus 2.19 g (5 mmol) **13**, 200 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 73%. Weiße Kristalle (CH₂Cl₂/Et₂O). Schmp. 102–103 °C. IR (Nujol): ν (cm⁻¹) = 3540 (OH). MS (120 °C): m/z (%) = 375 (<1; M⁺), 357 (5), 356 (7), 280 (7), 266 (4), 91 (100), 65 (17). ¹H-NMR (CD₃CN): [Gemisch **18a** + **18b**] δ (ppm) = 1.20–1.60 (br, 1H [18b]), 2.60–3.10 (m, 4 H, 4-H₂, 3-H₂ [18a + 18b]), 3.61 (s, 2 H, CH₂ [Bzl] [18a + 18b]), 3.48 (s, 1.8 H, 7-OCH₃ [18a]), 3.69 (s, 1.2 H, 7-OCH₃ [18b]), 3.75 (s, 1.8 H, 6-OCH₃ [18a]), 3.85 (s, 1.2 H, 6-OCH₃ [18b]), 3.80–4.40 (br, OH [18a]), 6.36 (s, 0.6 H, 8-H [18a]), 6.64 (s, 0.6 H, 5-H [18a]), 6.84 (s, 0.4 H, 8-H [18b]), 6.94 (s, 0.4 H, 5-H [18b]), 7.10–7.80 (m, 10 H, C₆H₅ [Ph] + C₆H₅ [Bzl] [18a + 18b]). In CDCl₃: Gemisch von **18a** und **18b** (3:7) [8]. ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 29.21 (C-4), 41.54 (C-3), 52.63 (N-CH₂-C₆H₅), 55.39 (6-/7-OCH₃), 87.38 (C-1), 110.59 (C-5), 113.23 (C-8), 126.38 (*C-4'), 126.53 (*C-4' [Bzl]), 126.85 (*C-4a), 127.17 (*C-2'/6' [Bzl]), 127.33 (*C-2'/6'), 127.75 (*C-3'/5'), 128.02 (*C-3'/5' [Bzl]), 134.05 (C-8a), 140.26 (C-1' [Bzl]), 146.69 (C-7), 147.31 (*C-1' [Bzl]), 147.82 (*C-6). In D₆DMSO: Nur **18a**. ¹³C-NMR (CD₃CN): [Gemisch **18a** + **18b**] δ (ppm) = 30.29 (C-4 [18a]), 34.10 (C-4 [18b]), 43.08 (C-3 [18a]), 51.64 (N-CH₂-C₆H₅ [18b]), 53.89 (N-CH₂-C₆H₅ [18a]), 54.02 (C-3 [18b]), 56.26/56.29/56.48 (6-/7-OCH₃ [18a + 18b]), 89.50 (C-1 [18a]), 111.59 (C-5 [18a]), 113.88 (C-8 [18a] + C-5 [18b]), 114.83 (C-8 [18b]), 131.58 (C-8a [18b]), 133.90 (C-4' [18b]), 134.58 (*C-4a [18b]), 134.76 (*C-8a [18a]), 139.51 (*C-1' [18b]), 141.51 (*C-1' + *C-1' [18a]), 142.09 (C-1' [18b]), 147.43 (C-7 [18b]), 148.07 (C-7 [18a]), 149.40 (C-6 [18a]), 151.79 (C-6 [18b]), 198.49 (C=O [18b]). Zuordnung im Bereich von 130–127 ppm ist wegen hoher Signaldichte nicht möglich. C₂₄H₂₅NO₃ (375.5)

3.21. 1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-(4-nitrobenzyl)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (19a)

Nach AV 4: Aus 2.42 g (5 mmol) **14**, 400 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 76%. Weiße Kristalle (CH₂Cl₂/Et₂O). Schmp. 96 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3560 (OH), 1520 (NO₂). MS (150 °C): m/z (%) = 403 (1), 325 (1), 266 (100), 77 (18). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.50–3.15 (m, 4 H, 4-H₂, 3-H₂), 3.44 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.60 (s, 2 H, CH₂ [4-Nitro-Bzl]), 3.72 (s, 3 H, 6-OCH₃), 6.16 (s, 1 H, OH), 6.32 (s, 1 H, 8-H), 6.69 (s, 1 H, 5-H), 7.20–7.75 (m, 7 H, 2'-/6'-H [4-Nitro-Bzl] + C₆H₅), 8.13 ('d', 'J' = 8.6, 2 H, 3'-/5'-H [4-Nitro-Bzl]). ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 2.60–3.20 (m, 4 H, 4-H₂, 3-H₂ [19a + 19b]), 3.83 (s, 2 H, CH₂-[4-Nitro-Bzl] [19a + 19b]), 3.49 (s, 2.25 H, 7-OCH₃ [19a]), 3.71 (s, 0.75 H, 7-OCH₃ [19b]), 3.73 (s, 0.25 H, NH [19b]), 3.77 (s, 2.25 H, 6-OCH₃ [19a]), 3.88 (s, 0.75 H, 6-OCH₃ [19b]), 5.02 (s, 0.75 H, OH [19a]), 6.42 (s, 0.75 H, 8-H [19a]), 6.68 (s, 0.75 H, 5-H [19a]), 6.87 (s, 0.25 H, 8-H [19b]), 7.02 (s, 0.25 H, 5-H [19b]), 7.20–7.80 (m, 7 H, 2'-/6'-H [4-Nitro-Bzl] + C₆H₅ [19a + 19b]), 8.13 ('dd', 2 H, 3'-/5'-H [4-Nitro-Bzl] [19a + 19b]). In CDCl₃ und [D₈]1,4-Dioxan: Gemische **19a** + **19b**. ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 30.21 (C-4 [19a]), 34.05 (C-4 [19b]), 43.45 (C-3 [19a]), 51.68 (C-3 [19b]), 53.08 (CH₂-[4-Nitro-Bzl] [19b]), 53.62 (CH₂-[4-Nitro-Bzl] [19a]), 55.95/56.02/56.12/56.22 (6-/7-OCH₃ [19a + 19b]), 88.99 (C-1 [19a]), 111.51 (C-5 [19a]), 113.98 (C-5 [19b]), 114.22 (C-8 [19a]), 114.86 (C-8 [19b]), 123.87 (C-3'/5' [4-Nitro-Bzl] [19b]), 123.98 (C-3'/5' [4-Nitro-Bzl] [19a]), 127.73 (C-4a [19a]), 127.92 (C-2'/6' + C-3'/5' [19b]), 128.36 (C-2'/6' + C-3'/5' [19a]), 129.19 (C-4' [19a]), 129.45 (C-2'/6' [19b]), 129.67 (C-2'/6' [19a]), 130.70 (C-4' [19b]), 131.05 (C-8a [19b]), 131.33 (C-1' [19b]), 133.56 (C-8a [19a]), 134.41 (C-4a [19b]), 134.61 (C-1' [19a]), 139.40 (C-1' [19b]), 147.47 (C-7 [19b]), 147.71 (C-1' [19a]), 148.42 (C-7 [19a]), 149.59 (C-6 [19a]), 149.90 (C-4' [19a]), 150.20 (C-6 [19b]), 151.89 (C-4' [19b]), 197.66 (C=O [19b]). C₂₄H₂₄N₂O₅ (420.5)

3.22. 1-(4-Methylphenyl)-3,4-dihydroisochinoliniumchlorid

Nach AV 2: Aus 1.20 g (5 mmol) *N*-(2-Phenylethyl)-4-methylbenzamid [12], 100 ml Toluol, Überschuss POCl₃. Ausb. 70%. Weiße Kristalle (EtOH). Schmp. 248–249 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 2520 br (H⁺NR₃), 1630 (C=N⁺). MS (180 °C): m/z (%) = 221 (52; M⁺ Base), 220 (100), 206 (54), 178 (33), 128 (17), 77 (24). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.48 (s, 3 H, C-CH₃), 3.20 ('t', 'J' = 7.8, 2 H, 4-H₂), 4.10 (m, 2 H, 3-H₂, nach Aust. t), 7.43 ('d', 'J' = 8.3, 2 H, 3'-/5'-H), 7.50–7.75 (m, 4 H, 5-/6-/7-/8-H), 7.81 ('d', 'J' = 8.3, 2 H, 2'-/6'-H), 14.6–15.2 (br, 1 H, ⁺NH). C₁₆H₁₅N HCl (257.8)

3.23. 2-Methyl-1-(4-methylphenyl)-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (20)

Nach AV 3: Aus 0.89 g (4 mmol) 1-(4-Methylphenyl)-3,4-dihydroisochinolin, 15 ml Toluol, 2.0 ml CH₃I. Ausb. 78%. Gelbe Plättchen (Aceton). Schmp. 189–190 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1635 (C=N⁺). MS (220 °C): m/z (%) = 236 (1; M⁺ Kation), 235 (1), 221 (17), 220 (58), 144 (29), 142 (100), 127 (59), 91 (12). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.45 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.37 (t, 'J' = 7.5, 2 H, 4-H₂), 3.63 (s, 3 H, ⁺N-CH₃), 4.28 (t, 'J' = 7.5, 2 H, 3-H₂), 6.95 (d, 'J' = 8.0, 1 H, 8-H), 7.20–7.75 (m, 7 H, arom. H). C₁₇H₁₈N⁺ I⁻ (363.2)

3.24. 2-Methyl-1-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (21)

Nach AV 3: Aus 0.83 g (4 mmol) 1-Phenyl-3,4-dihydroisochinolin [13], 15 ml Toluol, 2.0 ml CH₃I. Ausb. 84%. Hellgelbe Plättchen (Aceton). Schmp. 184–185 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1635 (C=N⁺). MS (200 °C): m/z (%) = 222 (2; M⁺ Kation), 221 (3), 220 (2), 207 (49), 206 (100), 205 (32), 146 (49), 144 (51), 142 (74), 127 (40), 77 (43), 51 (34). ¹H-NMR ([CDCl₃): δ (ppm) = 3.58 (t, 'J' = 7.7, 2 H, 4-H₂), 3.79 (s, 3 H, ⁺N-CH₃), 4.56 (t, 'J' = 7.7, 2 H, 3-H₂), 6.94–7.84 (m, 9 H, arom. H). C₁₆H₁₆N⁺ I⁻ (349.2)

3.25. 2-Methyl-7-nitro-1-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (22)

Nach AV 3: Aus 1.19 g (4 mmol) 7-Nitro-1-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydroisochinolin [14], 20 ml Nitromethan, 2.0 ml CH₃I. Ausb. 60%. Orangefarbene Kristalle (EtOH). Schmp. 209–211 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1645 (C=N⁺), 1530 (NO₂). MS (200 °C): m/z (%) = 312 (<1; M⁺ Kation), 258 (3), 189 (17), 143 (15), 142 (100), 127 (51), 64 (62). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.55 (t, 'J' = 7.8, 2 H, 4-H₂), 3.60 (s, 3 H, ⁺N-CH₃), 4.40 (t, 'J' = 7.8, 2 H, 3-H₂), 7.61 (d, ⁴J = 2.3, 1 H, 8-H), 7.90 (d, ³J = 8.4, 1 H, 5-H), 8.00–8.20 (d, 2 H, 5'-/6'-H), 8.45–8.75 (m, 3 H, 2'-H, 4'-H, 6-H). C₁₆H₁₄N₃O₄⁺ I⁻ (439.2)

3.26. 1-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-7-nitro-3,4-dihydroisochinolin

1.10 g (5 mmol) 1-(4-Methylphenyl)-3,4-dihydroisochinolin werden analog [13] in 25 ml H₂SO₄, die 7.50 g KNO₃ enthält, gelöst, 20 h gerührt und dann in 300 ml H₂O gegossen. Unter Eiskühlung wird mit Natronlauge alkalisiert, der Niederschlag abfiltriert, mit H₂O gewaschen und aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 90%. Cremeweiße Kristalle. Schmp. 142 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1625 (C=N), 1530 (NO₂). MS (120 °C): m/z (%) = 311 (7; M⁺), 310 (14), 294 (14), 264 (21), 77 (100). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.94 (t, 'J' = 7.0, 2 H, 4-H₂), 3.95 (t, 'J' = 7.0, 2 H, 3-H₂), 7.40 (d, ³J = 8.3, 1 H, 5-H), 7.50 (dd, ³J = 8.0, 1 H, 5'-H), 7.78 (dd, ³J = 8.0, ⁴J = 2.0, 1 H, 6'-H), 8.08 (d, ⁴J = 2.0, 1 H, 8-H), 8.25 (dd, ³J = 8.3, ⁴J = 2.0, 1 H, 6-H), 8.36 (d, ⁴J = 2.0, 1 H, 2'-H). C₁₆H₁₃N₃O₄ (311.3)

3.27. 2-Methyl-1-(4-methyl-3-nitrophenyl)-7-nitro-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (23)

Nach AV 3: Aus 1.25 g (4 mmol) 1-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-7-nitro-3,4-dihydroisochinolin, 20 ml Nitromethan, 2.0 ml CH₃I. Ausb. 64%. Orangefarbene Plättchen (EtOH). Schmp. 237–238 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1645 (C=N⁺), 1530 (NO₂). MS (200 °C): m/z (%) = 326 (0.3; M⁺ Kation), 189 (97), 143 (73), 142 (100), 128 (73), 127 (70). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.71 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.51 (t, 'J' = 7.8, 2 H, 4-H₂), 3.61 (s, 3 H, ⁺N-CH₃), 4.36 (t, 'J' = 7.8, 2 H, 3-H₂), 7.65 (d, ⁴J = 2.0, 1 H, 8-H), 7.88 (d, ³J = 8.4, 1 H, 5-H), 7.92 (s, 2 H, 5'-/6'-H), 8.46 (s, 1 H, 2'-H), 8.60 (dd, ³J = 8.4, ⁴J = 2.0, 1 H, 6-H). C₁₇H₁₆N₃O₄⁺ I⁻ (453.2)

3.28. 1-Hydroxy-2-methyl-1-(4-methylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (24a)

Nach AV 4: Aus 1.82 g (5 mmol) **20**, 200 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 80%. Weiße Kristalle (CH₂Cl₂/Et₂O). Schmp. 90–91 °C. IR (Nujol): ν (cm⁻¹) = 3400–2400 (OH). IR (CHCl₃): ν (cm⁻¹) = 3300–2400 (OH, NH), 1665 (C=O). MS (80 °C): m/z (%) = 253 (<1; M⁺), 236 (1), 235 (4), 144 (100), 91 (5), 77 (7), 44 (21). ¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 2.09 (s, 3 H, N-CH₃), 2.30 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.60–3.30 (m, 4 H, 4-H₂, 3-H₂), 3.40–3.80 (br, 1 H, OH), 6.70–7.60 (m, 8 H, arom. H). C₁₇H₁₉NO (253.3)

3.29. 1-Hydroxy-2-methyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (25a)

Nach AV 4: Aus 1.75 g (5 mmol) **21**, 200 ml H₂O, 20 ml NaOH (10%). Ausb. 76%. Weiße Kristalle (Et₂O). Schmp. 119–120 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3600–2300 (OH). MS (100 °C): m/z (%) = 239 (1; M⁺), 222 (3), 221 (6), 162 (14), 144 (100), 77 (12), 44 (53). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.04 (s, 3 H, N-CH₃), 2.60–3.30 (m, 4 H, 4-H₂, 3-H₂), 5.76 (s,

1 H, OH), 6.65–7.60 (m, 9 H, arom. H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 29.38 (C-4), 37.40 (N-CH₃), 46.50 (C-3), 88.56 (C-1). Wegen geringer Löslichkeit der Substanz und der hohen Signaldichte im Bereich von 126–131 ppm ist eine Zuordnung der aromatischen C-Atome nicht möglich. Signale für eine Aminoketon-Form sind nicht auszumachen. C₁₆H₁₇NO (239.3)

3.30. 1-Hydroxy-2-methyl-7-nitro-1-(3-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (26a)

Nach AV 4: Aus 2.20 g (5 mmol) **22**, 600 ml H₂O, 10 ml NaOH (10%). Ausb. 76%. Weiße Kristalle (CH₂Cl₂/Et₂O). Schmp. 129 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3600–2600 (OH), 1530 (NO₂). MS (170 °C): m/z (%) = 329 (1; M⁺), 312 (1), 311 (30), 207 (70), 189 (100), 143 (70), 44 (42). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2.08 (s, 3 H, N-CH₃), 2.80–3.25 (m, 4 H, 4-H₂, 3-H₂), 6.62 (s, 1 H, OH), 7.49 (d, ³J = 7.9, 1 H, 5-H), 7.55 (d, 'J' = 8.6, 1 H, 5'-H), 7.68 (d, 'J' = 7.9, 1 H, 6-H), 7.80–8.00 (m, 2 H, 6'-H, 8-H), 8.16 (ddd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.9, ⁴J = 1.8, 1 H, 4'-H), 8.39 (dd, ⁴J = 1.9, ⁴J = 1.8, 1 H, 2'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 29.52 (C-4), 37.30 (N-CH₃), 45.92 (C-3), 87.88 (C-1), 122.58 (C-2'), 122.64 (C-8), 123.07 (C-4'), 124.44 (C-6), 129.06 (C-5), 129.72 (C-5'), 133.55 (C-6'), 141.46 (*C-8a), 142.03 (C-1'), 145.40 (C-7), 146.80 (*C-4a), 148.25 (C-3'). C₁₆H₁₃N₃O₅ (329.3)

3.31. 1-Hydroxy-2-methyl-1-(4-methyl-3-nitrophenyl)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (27a)

Nach AV 4: Aus 2.27 g (5 mmol) **23**, 600 ml H₂O, 10 ml NaOH (10%). Ausb. 72%. Weiße Kristalle (CH₂Cl₂/Et₂O). Schmp. 130–131 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3600–2400 (OH), 1525 (NO₂). MS (170 °C): m/z (%) = 325 (<1), 189 (8), 143 (7), 77 (10), 44 (100). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.20 (s, 3 H, N-CH₃), 2.60 (s, 3 H, Ar-CH₃), 2.80–3.40 (m, 5 H, 4-H₂, 3-H₂, OH), 7.30 (d, 2 H, 5-H, 5'-H), 7.68 (dd, ³J = 8.0, ⁴J = 1.8, 1 H, 6'-H), 7.80 (d, ⁴J = 2.2, 1 H, 8-H), 8.01 (dd, ³J = 8.4, ⁴J = 2.2, ⁴J = 1.8, 1 H, 6-H), 8.15 (d, ⁴J = 1.8, 1 H, 2'-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 20.18 (Ar-CH₃), 29.43 (C-4), 37.29 (N-CH₃), 45.95 (C-3), 87.70 (C-1), 122.57 (C-2'), 123.69 (C-8), 124.41 (C-6), 129.61 (C-5), 131.92 (C-5'), 132.53 (C-6'), 133.27 (C-4'), 141.60 (C-8a), 141.97 (C-1'), 142.43 (C-7), 146.78 (C-4a), 149.05 (C-3'). C₁₇H₁₇N₃O₅ (343.3)

3.32. 2-Ethenyl-4,5-dimethoxybenzophenon

1.41 g (5 mmol) 6,7-Dimethoxy-1-phenyl-3,4-dihydroisochinolin werden analog [15] in 100 ml NaOH (20%) suspendiert und unter kräftigem Rühren unter Eiskühlung tropfenweise mit Dimethylsulfat im Überschuss versetzt. Anschließend wird 2 h unter Rückfluss erhitzt und 20 h bei RT stehengelassen. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert und aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 72%. Weiße Kristalle. Schmp. 57 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1655 (C=O), 1625 (olef. C=C). MS (50 °C): m/z (%) = 268 (20; M⁺), 163 (20), 105 (40), 77 (100). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.83/3.98 (2s, 6 H, 5-/4-OCH₃), 5.14 (d, ³J_{AX} = 11.7, ²J_{MX} = 0.9, 1 H, Ar-CH=CH₂, AMX), 5.56 (d, ³J_{AM} = 17.1, ²J_{MX} = 0.9, 1 H, Ar-CH=CH₂, AMX), 6.76 (dd, ³J_{AM} = 17.1, ³J_{AX} = 11.7, 1 H, Ar-CH=CH₂, AMX), 6.85–7.79 (m, 7 H, arom. H). C₁₇H₁₆O₃ (268.3)

3.33. 6,7-Dimethoxy-1,2-diphenyl-3,4-dihydroisochinoliniumchlorid (28)

1.07 g (4 mmol) Ethenyl-4,5-dimethoxybenzophenon und 0.56 g Anilin werden zusammen 30 min auf 80 °C erwärmt, die zähe Masse wird HCl (3%) versetzt und mit CHCl₃ extrahiert. Die CHCl₃-Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eintriert; der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 51%. Gelbe Plättchen. Schmp. 208 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1615 (C=N⁺). MS (210 °C): m/z (%) = 344 (3; M⁺ Kation), 342 (25), 266 (50), 77 (100), 51 (37). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.64 (t, 'J' = 8.0, 2 H, 4-H₂), 3.60/4.06 (2s, 6 H, 7-/6-OCH₃), 4.89 (t, 'J' = 8.0, 2 H, 3-H₂), 6.57 (s, 1 H, 8-H), 7.16 (s, 1 H, 5-H), 7.24–7.75 (m, 10 H, arom. H [2 C₆H₅]). C₂₃H₂₂NO₂⁺ Cl⁻ (379.9)

3.34. 6,7-Dimethoxy-2-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

1.35 g (5 mmol) 6,7-Dimethoxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin [16] werden in 10 ml DMSO mit 4-Nitrofluorbenzol analog [17] umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 61%. Hellgelbe Kristalle (Xylol). Schmp. 133–134 °C. IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1515 (NO₂). MS (210 °C): m/z (%) = 390 (5; M⁺), 313 (71), 267 (29), 165 (100), 91 (57), 77 (71). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.89 (t, 'J' = 6.0, 2 H, 4-H₂), 3.40–3.80 (m, 2 H, 3-H₂), 3.87 (s, 3 H, 7-OCH₃), 3.90 (s, 3 H, 6-OCH₃), 5.92 (s, 1 H, 1-H), 6.71 (s, 1 H, 8-H), 6.79 (d, ³J = 9.5, 2 H, 2'-/6'-H), 6.86 (s, 1 H, 5-H), 7.00–7.30 (m, 5 H, arom. H [C₆H₅]), 8.12 (d, 'J' = 9.5, 2 H, 3'-/5'-H). C₂₃H₂₂N₂O₄ · 0.4 C₈H₁₀ [Xylol] (432.9)

3.35. 6,7-Dimethoxy-2-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumbromid (29)

1.95 g (5 mmol) 6,7-Dimethoxy-2-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin werden in 80 ml CHCl_3 mit 1.7 g N-Bromsuccinimid analog [18] dehydriert. Ausb. 60%. Gelbe Kristalle (Aceton). Schmp. 170–173 °C. IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 1620 ($\text{C}=\text{N}^+$), 1530 (NO_2). MS (180 °C): m/z (%) = 387 (2), 374 (1), 149 (11), 96 (14), 94 (17), 81 (9), 79 (9), 44(100). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.53 ('t', 'J' = 7.8, 2H, 4-H₂), 3.55/4.04 (2s, 6H, 7-/6-OCH₃), 4.63 ('t', 'J' = 7.8, 2H, 3-H₂), 6.52 (s, 1H, 8-H), 7.44 (s, 1H, 5-H), 7.50 ('s', 5H, arom. H [C_6H_5]), 7.83 ('d', 3J = 9.0, 2H, 2'-/6'-H), 8.29 ('d', 3J = 9.0, 2H, 3'-/5'-H). Nach Zugabe von D_2O : Gleichgewicht zwischen Iminium- und Aminoketon-Form (1:3). $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+ \text{Br}^-$ (469.3)

3.36. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(phenylamino)ethyl]benzophenon (31b)

Nach AV 4: Aus 1.90 g (5 mmol) **28**, 400 ml H_2O , 20 ml NaOH (10%). Ausb. 47%. Weiße Kristalle (Et_2O). Schmp. 118–119 °C. IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3360 (NH), 1655 ($\text{C}=\text{O}$). MS (160 °C): m/z (%) = 361 (<1; M^+), 342 (1), 256 (18), 179 (5), 106 (100), 77 (32). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.97 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.40 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.79/3.91 (2s, 6H, 5-/4-OCH₃), 4.24 (s, 1H, NH), 6.54 ('d', 'J' = 7.9, 2H, 2''-/6''-H), 6.65 ('t', 'J' = 7.9, 1H, 4''-H), 6.81/6.87 (2s, 2H, 3-H, 6-H), 7.13 ('t', 'J' = 7.9, 2H, 3''-/5''-H), 7.46 ('t', 'J' = 8.1, 2H, 3'-/5'-H), 7.59 ('t', 'J' = 8.1, 1H, 4'-H), 7.79 ('d', 'J' = 8.1, 2H, 2'-/6'-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 32.55 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 45.47 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 55.95/56.06 (5-/4-OCH₃), 112.59 (C-2''/6''), 112.87 (C-6), 113.34 (C-3), 116.83 (C-4''), 128.39 (C-3'/5'), 129.12 (C-3''/5''), 130.27 (C-2'/6'), 130.49 (C-1), 133.01 (C-4'), 133.37 (C-2), 138.22 (C-1'), 146.35 (C-5), 148.09 (C-1''), 150.85 (C-4), 197.57 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (361.4)

3.37. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(4-nitrophenylamino)ethyl]benzophenon (32b)

Nach AV 4: Aus 2.35 g (5 mmol) **29**, 500 ml H_2O , 20 ml NaOH (10%). Ausb. 62%. Gelbe Kristalle (CH_2Cl_2). Schmp. 160–162 °C. IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3380, 3280 (NH), 1660–1640 br ($\text{C}=\text{O}$), 1510 (NO_2). MS (150 °C): m/z (%) = 406 (1; M^+), 388 (1), 387 (2), 255 (39), 151 (33), 105 (100), 77 (56). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.85 ('t', 'J' = 7.6, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.32 ('t', 'J' = 7.6, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.67/3.84 (2s, 6H, 5-/4-OCH₃), 6.54 (d, 3J = 9.3, 2H, 2''-/6''-H), 6.87 (s, 1H, 6-H), 7.06 (s, 1H, 3-H), 7.34 (t, 3J = 6.5, 1H, NH), 7.40–7.80 (m, 5H, arom. H [COC_6H_5]), 7.91 ('d', 3J = 9.3, 2H, 3''-/5''-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 31.86 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 44.25 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 55.62 (4-/5-OCH₃), 110.62 (C-2''/6''), 112.77 (C-6), 114.17 (C-3), 126.13 (C-3''/5''), 128.59 (C-3'/5'), 129.88 (C-2'/6'), 130.01 (C-1), 131.86 (C-4'), 133.15 (C-4''), 135.56 (C-2), 137.74 (C-1'), 146.24 (C-5), 150.55 (C-4), 154.24 (C-1''), 196.79 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (415.4)

3.38. 4,5-Dimethoxy-2-[2-(4-nitrophenylamino)ethyl]benzophenon (33b)

43 wird mit einer äquimolaren Menge von 2,4-Dinitrochlorbenzol 30 min bei 80 °C trocken erhitzt. Dann wird die Schmelze in H_2O aufgenommen, alkalisiert und wiederholt mit Et_2O extrahiert. Die Et_2O -Phasen werden verworfen. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die CH_2Cl_2 -Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. zur Trockne eingengt; der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 66%. Orangefarbene Kristalle. Schmp. 147–148 °C. IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3370 (NH), 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 1520 (NO_2). MS (250 °C): m/z (%) = 284 (3), 255 (45), 105 (64), 77 (100). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 2.97 ('t', 'J' = 6.5, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.76 ('s', 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.67/3.86 (2s, 6H, 5-/4-OCH₃), 7.09 (d, 3J = 9.4, 1H, 6''-H), 6.87/7.13 (2s, 2H, 6-H, 3-H), 7.30–7.75 (m, 5H, arom. H [COC_6H_5]), 8.14 (dd, 3J = 9.4, 4J = 2.7, 1H, 5''-H), 8.74 (d, 4J = 2.7, 1H, 3''-H), 8.85 (t, 3J = 7.1, 1H, NH). $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$ (451.4)

3.39. 2-Ethyl-6,7-dimethoxy-1-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumiodid (35)

Nach AV 3: Aus 1.07 g (4 mmol) **43**, 15 ml Toluol, 2.5 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$. Ausb. 82%. Gelbe Plättchen (Aceton). Schmp. 199–202 °C. IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 1620 ($\text{C}=\text{N}^+$). MS (250 °C): m/z (%) = 296 (<1; M^{++} Kation), 281 (7), 280 (7), 218 (12), 142 (11), 127 (48), 77 (9). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.310 (t, 3H, CH_3 [Et]), 3.292 (t, 2H, 4-H₂), 3.472 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.696 (q, 2H, CH_2 [Et]), 3.956 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.207 (t, 2H, 3-H₂), 6.270 (s, 1H, 8-H), 7.286 (s, 1H, 5-H), 7.61–7.64 ('dd', 2H, 2'-/6'-H), 7.69–7.76 (m, 3H, 3'-/5'-H + 4'-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; $[\text{D}_6]\text{DMSO}$; Referenz (DMSO) δ = 39.5): δ (ppm) = 12.692 (CH_3 [Et]), 24.813 (C-4), 48.773 (C-3), 52.291 (CH_2 [Et]), 55.600 (7-OCH₃), 56.553 (6-OCH₃), 111.261 (C-5), 114.785 (C-8), 119.667 (C-8a), 127.775 (C-2'/6'), 129.121 (C-3'/5'), 129.855 (C-1'), 131.585 (C-4'), 134.265 (C-4a), 147.428 (C-7), 156.125 (C-6), 172.266 (C-1). Zuordnung durch DEPT, HMBC, HMQC, NOESY und COSY. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+ \text{I}^-$ (423.3)

3.40. 2-Ethyl-6,7-dimethoxy-1-phenyl-3,4-dihydroisochinoliniumhydroxid (36q)

Nach AV 4: Aus 2.11 g (5 mmol) **35**, 200 ml H_2O , 50 ml NaOH (10%). Ausb. 25%. Hellgelber amorpher Niederschlag ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$); nimmt an der Luft honigartige Konsistenz an. MS (200 °C): m/z (%) = 297 (4; $[\text{M}+1]^+$ Kation), 296 (4; M^+ Kation), 295 (5), 280 (89), 220 (100), 218 (67), 91 (56), 77 (89). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.29 (t, 3J = 7.0, 3H, CH_3 [Et]), 3.20–4.35 (m, 6H, CH_2 [Et], 4-H₂, 3-H₂), 3.46 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.94 (s, 3H, 6-OCH₃), 6.26 (s, 1H, 8-H), 7.27 (s, 1H, 5-H), 7.65–7.77 (m, 5H, arom. H [C_6H_5]). Auch in CDCl_3 -Lösung ist nur die Iminiumform sichtbar. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+ \text{OH}^-$ (313.4)

3.41. Gemisch der Isomere 36a, 36b und 36q in Lösung

Zu einer Lösung von 12 mg **35** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ werden 9 μl einer Lösung von NaOD (10 Gew.%) in D_2O gegeben. Die Einstellung des Gleichgewichts ist nach ca. 1 h erreicht. Diese Lösung enthält nach dem NMR-Spektrum ungefähr 19% Iminiumhydroxid **36q**, 65% Carbinolamin-Form **36a** und 16% Aminoketon **36b**; sie zeigt gegenüber Universalindikatorpapier eine deutlich alkalische Reaktion von ca. pH 10. *Carbinolamin-Form 36a*: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): δ (ppm) = 0.842 (t, 3H, CH_3 [Et]), 2.230 ('sxt', 1H, CH_b [Et]), 2.32–2.43 (m, 1H, CH_a [Et]), 2.62–2.71 (m, 1H, 4-H_b), 2.85–3.00 (m, 3H, 3-H₂ + 4-H_a), 3.404 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.694 (s, 3H, 6-OCH₃), 6.270 (s, 1H, 8-H), 6.648 (s, 1H, 5-H), 7.179 (t, 1H, 4'-H), 7.267 (t, 2H, 3'-/5'-H), 7.56 ('d', 2H, 2'-/6'-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; Referenz (DMSO) δ = 39.5): δ (ppm) = 13.7781 (CH_3 [Et]), 29.5997 (C-4), 41.2020 (C-3), 42.7148 (CH_2 [Et]), 55.4360/55.4662 (*6-OCH₃/*7-OCH₃), 87.562 (C-1), 110.588 (C-5), 113.110 (C-8), 126.414 (C-4'), 126.946 (C-4a), 127.101 (C-2'/6'), 127.296 (C-3'/5'), 134.153 (C-8a), 146.573 (C-7), 147.622/147.670 (*C-1',*C-6). *Aminoketon-Form 36b* (Nummerierung entsprechend dem Isochinolin-Ausgangsprodukt): $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 0.871 (t, 3H, CH_3 [Et]), 2.32–2.43 (? , 2H, CH_2 [Et]), 2.55–2.62 (m, 2H, 3-H₂), im Bereich von 2.62–2.71 (m, 2H, 4-H₂), 3.667 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.837 (s, 3H, 6-OCH₃), 6.820 (s, 1H, 8-H), 6.982 (s, 1H, 5-H), 7.53 ('t', 2H, 3'-/5'-H), 7.659 (t, 1H, 4'-H), im Bereich von 7.68–7.77 (m, 2H, 2'-/6'-H). $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 15.0125 (CH_3 [Et]), 32.9763 (C-4), 43.0163 (CH_2 [Et]), 50.997 (C-3), 55.649 (6-OCH₃), 55.668 (7-OCH₃), 112.30 (C-8), 113.805 (C-5), 128.624 (C-3'/5'), 129.690 (C-2'/6'), 133.072 (C-4'), 137.897 (C-1'), 145.9 (C-7), 150.2 (C-6), 197.0 (CO) (HMBC). *Iminium-Form 36q*: $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) = 1.307 (t, 3H, CH_3 [Et]), 3.281 (t, 2H, 4-H₂), 3.465 (s, 3H, 7-OCH₃), im Bereich von 3.67–3.72 (? , 2H, CH_2 [Et]), 3.951 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.200 (t, 2H, 3-H₂), 6.270 (s, 1H, 8-H), 7.279 (s, 1H, 5-H), 7.61–7.64 ('dd', 2H, 2'-/6'-H), 7.68–7.77 (m, 3H, 3'-/5'-H + 4'-H). $^{13}\text{C-NMR}$: δ (ppm) = 12.656 (CH_3 [Et]), 24.872 (C-4), 48.745 (C-3), 52.335 (CH_2 [Et]), 55.630 (7-OCH₃), 56.602 (6-OCH₃), 111.215 (C-5), 114.70 (C-8), 127.828 (C-2'/6'), 129.191 (C-3'/5'), 129.90 (C-1'), 131.68 (C-4'), 147.495 (C-7), 156.2 (C-6), 172.35 (C-1). Zuordnung durch HMBC, HMQC, NOESY und COSY.

3.42. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-phenylisochinoliniumchlorid (40)

A) 1.33 g (5 mmol) **43** und KMnO_4 in 4fachem molaren Überschuß werden in 100 ml *tert*-Butanol (50%) gelöst und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen gießt man in 1 l Eis/ H_2O , filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab und kristallisiert aus EtOH um. Die getrocknete Substanz, das 6,7-Dimethoxy-1-phenylisochinolin, wird nach AV 3 zum Methiodid umgesetzt. Dieses wird in 200 ml H_2O gelöst, mit 2 ml rauchender HNO_3 angesäuert und das Iodid-Ion durch tropfenweisen Zusatz einer gesättigten wässrigen Silbernitratlösung als Silbersalz gefällt. Nach Zugabe von 20 ml konz. HCl wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert; der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 65%. B) 1.5 g (5 mmol) **8a** werden in 50 ml CHCl_3 gelöst und zwei Wochen unter Luftzutritt, bei laufender Ergänzung des verdunstenden Lösungsmittels, stehengelassen. Danach wird die Lösung einrotiert und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 58%. Die Produkte aus A) und B) sind identisch. Weißlichgelbe Kristalle. Schmp. 211–213 °C. IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 1620 ($\text{C}=\text{N}^+$). MS (220 °C): m/z (%) = 265 (67), 264 (74) 250 (12), 235 (23), 206 (24), 178 (10), 152 (7), 103 (6), 76 (6), 50 (100). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 3.68 (s, 3H, $^+\text{N-CH}_3$), 4.03/4.09 (2s, 6H, 7-/6-OCH₃), 6.70 (s, 1H, 8-H), 7.75 ('s', 5H, arom. H [C_6H_5]), 7.86 (s, 1H, 5-H), 8.39 (d, 3J = 6.8, 1H, 4-H), 8.74 (d, 3J = 6.8, 1H, 3-H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 46.70 ($^+\text{N-CH}_3$), 55.65/56.84 (7-/6-OCH₃), 106.06 (C-5, C-8), 122.67 (C-4), 123.82 (C-8a), 129.03 (C-3'/5'), 129.34 (C-2'/6'), 129.95 (C-4a), 131.10 (C-4'), 135.64 (*C-1'), 135.78 (*C-3), 152.16 (C-7), 154.40 (C-6), 156.84 (C-1). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+ \text{Cl}^-$ (315.8)

Herrn Dr. W. Peters, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie Universität Düsseldorf, danken wir für NMR-Spektren (Bruker AMX 500) sowie für wertvolle Diskussionen und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- 1 Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen, 8. Auflage, Seite 12, 764, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2001
- 2 Gardent, J.: Bull. Soc. Chim. Fr. 1260 (1957)
- 3 Gardent, J.: Bull. Soc. Chim. Fr. 114 (1960)
- 4 Kessler, H.; Oschkinat, H.; Zimmermann, G.; Möhrle, H.; Biegholdt, M.; Arz, W.; Förster, H.: Chem. Ber. **117**, 702 (1984)
- 5 Gadamer, J.: Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **243**, 12 (1905)
- 6 Gadamer, J.: J. Prakt. Chem. **84**, 817 (1911)
- 7 Beke, D.: Adv. Heterocycl. Chem. **1**, 167 (1963)
- 8 Breves, H.: Diss. Univ. Düsseldorf 1992
- 9 Harwood, H. J.; Johnson T. B.: J. Am. Chem. Soc. **56**, 468 (1934)
- 10 Georgiev, V. St.; Carlson, R. P.; van Inwegen, R. G.; Khandwala, A.: J. Med. Chem. **22**, 348 (1979)
- 11 Rajagopalan, S.; Ganapathi, K.: Proc. Indian Acad. Sci. **15A**, 432 (1942), C.A. **37**, 1124 (1942)
- 12 Paul, R.; Coppola, J. A.; Cohen, E.: J. Med. Chem. **15**, 720 (1972)
- 13 Decker, H.: Liebigs Ann. Chem. **395**, 328 (1913)
- 14 McCoubrey, A.; Mathieson, D. W.: J. Chem. Soc. 696 (1949)
- 15 Beke, D.; Harsanyi, K.; Korbonits, D.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **13**, 377 (1958)
- 16 Sarges, R.: J. Heterocycl. Chem. **11**, 599 (1974)
- 17 Möhrle, H.; Mehrens, J.: Z. Naturforsch. **53 b**, 42 (1998)
- 18 Beke, D.; Eckhart, E.: Chem. Ber. **95**, 1059 (1962)