Oxidation cyclischer α-Aminoketone

Oxidation of Cyclic α-Aminoketones

Hans Möhrle und Christiane Rohn

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

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Möhrle. E-mail: h.moehrle@uni-duesseldorf.de

Z. Naturforsch. **2007**, *62b,* 249 – 260; eingegangen am 11. Oktober 2006

Herrn Dr. Otto May zum 75. Geburtstag gewidmet

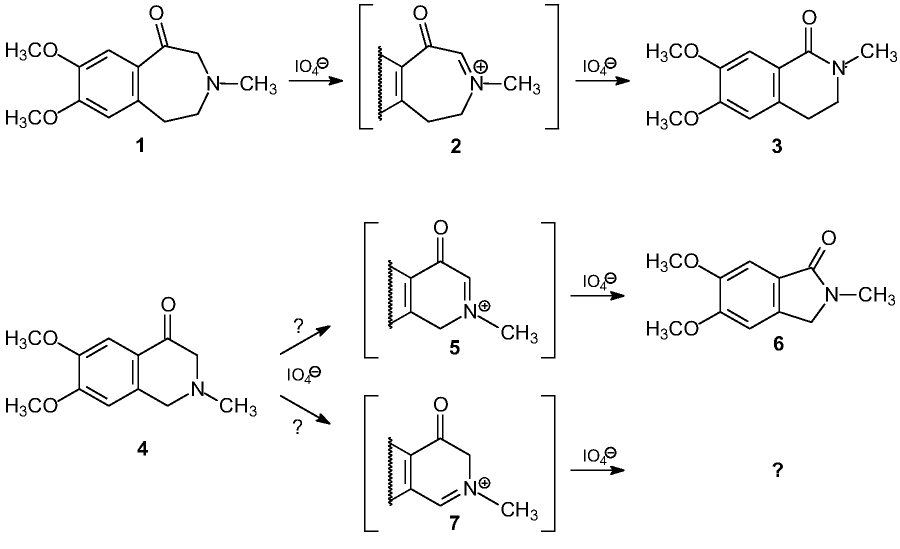
The 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-one **4** reacts as an α-amino ketone with periodate to give various products, the major compound being 1-hydroxy-1,2-dihydro-3,4-isoquinolinedione **12**. Upon stepwise oxidation with Hg(II)-EDTA the 4-hydroxyisoquinolinium ion **14** is detected as an intermediate and its further oxidation with periodate gives rise to an almost identical product spectrum. Because **12** represents a carbinolamide with an additional 4-carbonyl group, this type was examined first. Acid catalysis was used because the reactive species mostly are iminium ions. With cyclic 1,3-dicarbonyl compounds, 1-substituted derivatives **17a**, **b** are formed. With linear species 1-substitution is also observed, but the tautomeric forms **19a** – **c** are obtained. The stable enones **24a**, **b** result from alkyl ketones by ready autoxidation of the primary products. Base catalysis induces a ring contraction of **12** to the hydroxycarboxylic acid **25**. Reaction of **12** with aniline and phenylhydrazine yields the easily oxidizable 1-substitution products **28** and **31**.

Key words: Periodate, Hydroxyisoquinolinium Salt, Hg(II)-EDTA, *N*-Acylcarbinolamine

Einleitung

Bei der Oxidation des Antihistaminikums Mebhydrolin (INN) mit Periodat entstand – vermutlich aus einem intermediären α-Aminoketon – unter C_1-Verlust eine Lactamgruppierung [1]. Zur Klärung des Reaktionsverlaufs wurde deshalb das cyclische α-Aminoketon (Benzazepinon) **1** als Modellsubstanz mit Periodat oxidiert und in 49 % Ausbeute das C-ärmere Lactam **3** erhalten [2] (Schema 1).

Es erhob sich nunmehr die Frage, ob dies ein allgemeines Reaktionsprinzip darstellt oder ob eine Abhän-



Schema 1.

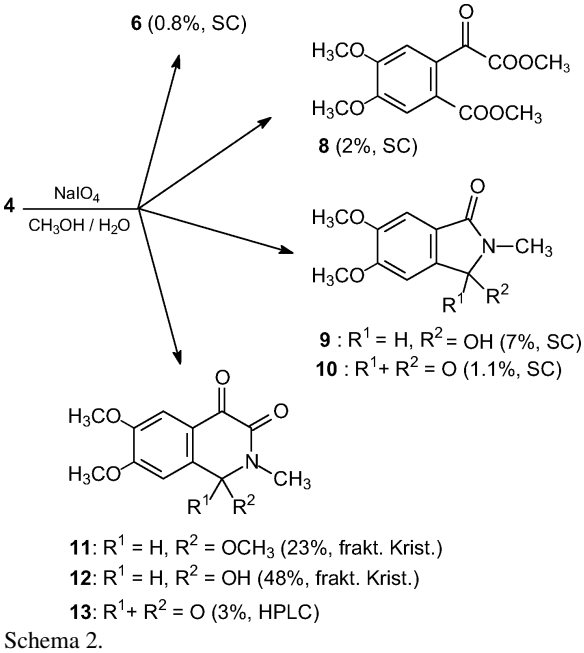
0932–0776 / 07 / 0200–0249 $ 06.00 © 2007 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen · http://znaturforsch.com

gigkeit von der Ringgröße besteht. Deshalb sollte das Sechsring-Aminoketon **4** unter gleichen Bedingungen umgesetzt werden, wobei ein analoger Verlauf über **5** zu **6** und/oder auch eine andere Richtung der Dehydrierung unter Bildung einer konjugierten Iminium-Verbindung **7** mit Folgesubstanzen denkbar war. Eine genaue Analyse der Reaktionsprodukte sollte hierüber Aufschluss geben.

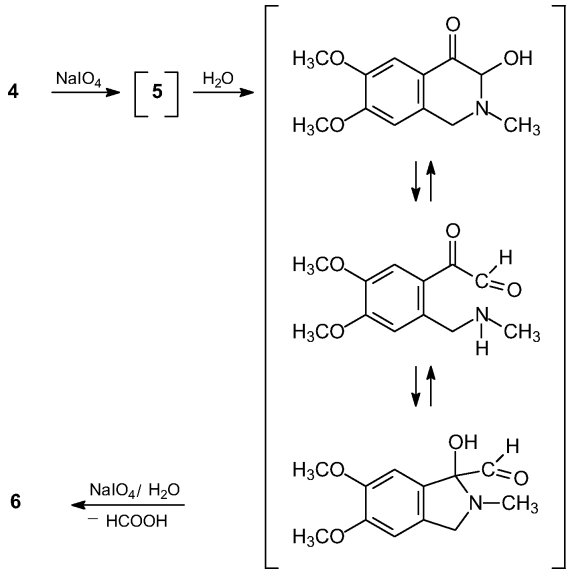
Ergebnisse und Diskussion

Die Darstellung des cyclischen α-Aminoketons **4** erfolgte nach einer modifizierten Synthese [3].

Die Periodatoxidation von **4** in methanolisch-wässriger Lösung führte zu einer Vielzahl von Produkten, deren Isolierung erst nach Aufarbeitung mehrerer Ansätze gelang. Die Wahl des Trennverfahrens richtete sich nach der Stabilität der entsprechenden Komponente. Die bei den verschiedenen Durchgängen erhaltenen Ausbeuten sind in Schema 2 nebst den Trennverfahren angegeben. Als stabile und daher säulenchromatographisch trennbare Verbindungen erwiesen sich der Phthalonsäuredimethylester **8**, die Isoindolinon-Derivate **6**, **9** und **10** sowie das Phthalonimid **13**, dessen Anteil aber schneller und genauer durch HPLC-Analyse aus einem weiteren Gesamtansatz ermittelt wurde. Die beiden Hauptprodukte der Reaktion, 1-Methoxy-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion **11** und das entsprechende 1-Hydroxy-Derivat **12**, zer-



Schema 2.

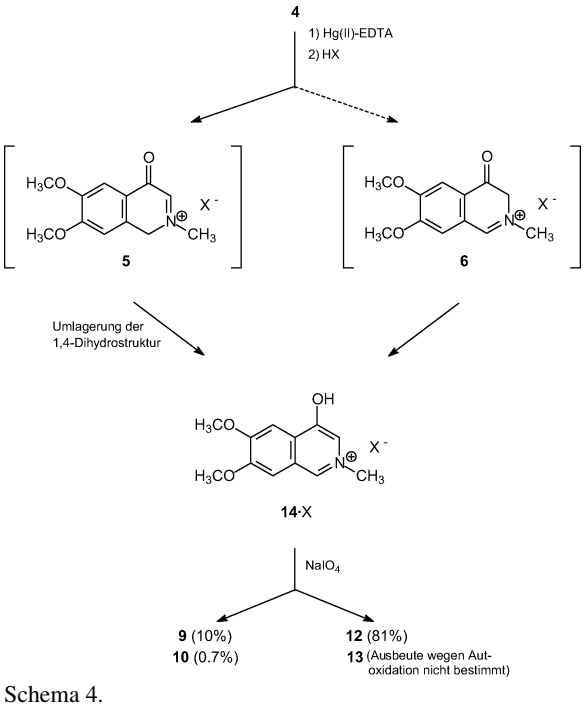


Schema 3.

setzten sich auf der Säule vollständig unter Oxidation zum 1,3,4(2*H*)-Isochinolintrion **13**. Aus einem weiteren Ansatz konnten **11** und **12** jedoch durch fraktionierte Kristallisation rein gewonnen werden. Wurde dagegen in *rein wässriger* Lösung umgesetzt, erhöhte sich die Ausbeute an **12** auf 77 %, und die Bildung von **11** unterblieb.

Die Sicherung des Strukturvorschlags erfolgte bei **10** durch eine Analog-Synthese [4]. Aus **10** war durch Reduktion mit Zinnpulver in salzsaurer Lösung **6** zugänglich, während aus der Borhydrid-Reduktion **9** entstand. Durch Oxidation von **4** mit Natriumdichromat wurde **13** gewonnen, während für **8** die Übereinstimmung mit den Literaturdaten [5] die Struktur belegte. Aufgrund der Elementaranalyse, des Molmassenpeaks und der Routine NMR-Spektren konnte der Hydroxydion-Verbindung die Struktur **12** oder die des 3-Hydroxy-1,4-dion-Isomers zukommen. Durch ein gekoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum, das ein Dublett mit der ^{3}J(C-4/5-H)-Kopplung für die bei δ = 175.4 ppm in Resonanz tretende 4-Carbonylgruppe und ein Doppeldublett für C-8 mit großer ^{1}J(C-8/8-H)- und kleiner ^{3}J(C-8/1-H)-Kopplungskonstante aufweist, ist die Zuordnung zu **12** eindeutig. Ein long range C,H-COSY-Experiment erlaubte auch die Zuordnung der übrigen Signale.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Methoxyverbindung **11** nur bei der Periodatoxidation in methanolisch-wässriger Lösung von **4** gebildet wird, andererseits aber auch beim Umkristallisieren des Hydroxyde-



Schema 4.

rivats **12** aus Methanol entsteht, ist auch ihre Struktur nachgewiesen.

Im Vergleich zur Periodat-Oxidation von **1**, die über die Iminiumverbindung **2** in mittlerer Ausbeute zu **3** verläuft (Schema 1), ist eine entsprechende Reaktionsweise bei **4** nur in extrem untergeordnetem Maße realisiert, wie sich aus dem lediglich in Spuren anfallenden C-ärmeren Lactam **6** ergibt. Dessen Bildung dürfte, wie in Schema 3 gezeigt, auf analogem Weg [2] entstehen.

Um jedoch eine Aussage über den Hauptweg der Periodat-Oxidation treffen zu können, wurde **4** als Substrat einem Zweielektronen-Entzug unter schonenden Bedingungen in wässriger Lösung bei RT mit Quecksilber(II)-EDTA unterworfen, eine Methode [6], die sich bei der Dehydrierung offenkettiger α-Aminoketone bewährt hatte. Dabei lieferte die Reaktion als einziges Produkt das Isochinoliniumsalz **14** $\cdot X$ (Schema 4).

Die primäre Entstehung von **6** aus **4** ist unwahrscheinlich, obwohl bei Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen von *N*-Methyltetrahydroisochinolinen *ohne Carbonylfunktion* zwar grundsätzlich 3,4-Dihydro-Derivate resultieren [7], aber nur unter wesentlich drastischeren Bedingungen. Dagegen waren *N*-Benzyl-Derivate des 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-4-ons bereits mit Hg(II)-acetat bei RT zu 4-Hydroxyisochinolinium-Verbindungen umgesetzt worden [8]. Dies lässt sich zwanglos aus einer 2,3-Iminium-Zwischenstufe erklären. 1,4-Dihydroisochinolinium-Verbindungen konnten bisher mit Ausnahme der 4-Benzyliden-Derivate nicht isoliert werden. Sie wurden nur als Intermediate bei der Verschiebung der Doppelbindung in Dihydroisochinolinen aus der 3,4- in die 1,2-Position postuliert [9, 10]. Auch die Benzyliden-Derivate, deren Stabilität auf der Konjugation der 2,3-Doppelbindung mit dem Benzylidenrest beruhen dürfte, isomerisieren unter dem Einfluss von Säuren oder Basen in der Wärme zu den Isochinoliniumsalzen [11]. Deshalb ist auch verständlich, dass das stabilere aromatische System praktisch kein Gleichgewicht mehr von offenkettigen und recyclisierten Produkten zulässt. Die Weiteroxidation erfolgt vielmehr entsprechend einer „Periodat-Oxidation substituierter Phenole“ [12 – 15] und führt zu dem Hauptprodukt **12**. Insgesamt entstehen also bei der Periodat-Oxidation von **4** weitgehend die gleichen Produkte wie bei der Periodat-Oxidation aus dem wahrscheinlichen Zwischenprodukt **14**.

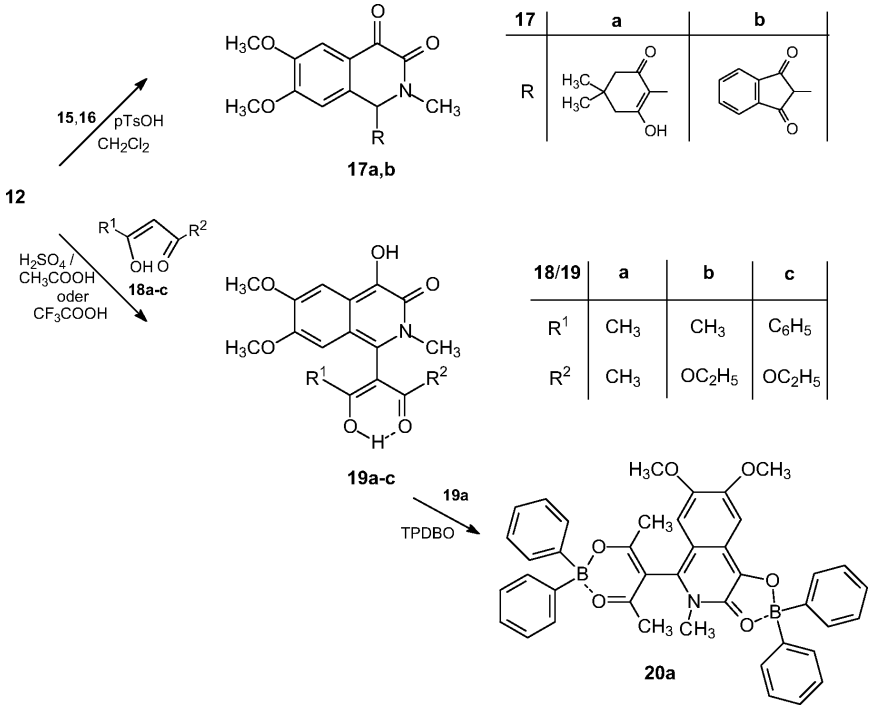
Reaktivität der 1-Hydroxy-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion-Struktur

Da Dion **12** als Hauptprodukt der Periodat-Oxidation von **4** und **14** $\cdot X$ als carbonylflankiertes *N*-Acylcarbinolamin einen neuen Strukturtyp enthält, war zu untersuchen, ob eine gleichartige oder modifizierte Reaktivität im Vergleich zu einfachen *N*-Acylcarbinolaminen besteht. Dabei handelt es sich insbesondere um Substitutionen am C-1 gegenüber CH- und NH-aciden Reaktionspartnern.

Amidoalkylierungen

Amidoalkylierungen sind bereits mit „Carbinolamiden“ [16] durchgeführt worden, jedoch nicht mit solchen, die eine Ketogruppe in Nachbarschaft zum Amidkohlenstoff besitzen. Im Allgemeinen wurde die Umsetzung unter Säurekatalyse durchgeführt, wobei ein *N*-Acyliminium-Ion als reaktives Intermediat angesehen wird.

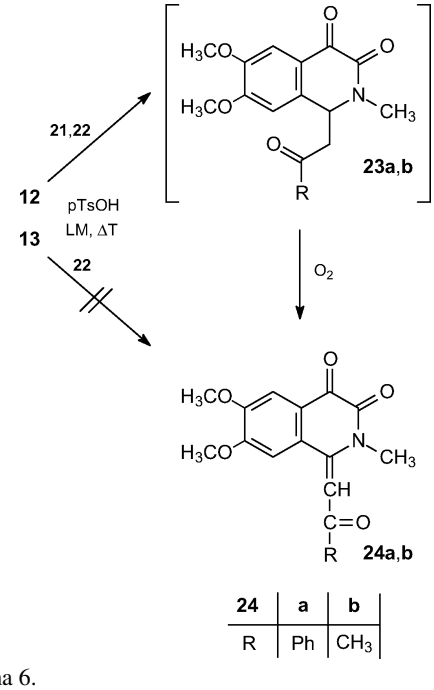
Die Reaktion von **12** mit den cyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen Dimedon (**15**) und Indan-1,3-dion (**16**) erfolgte in Methylenchlorid mit *p*-Toluolsulfonsäure (*p*TsOH) als Katalysator, wobei wegen der Oxidationsempfindlichkeit bei RT gearbeitet wurde. Als Reaktionsprodukte wurden die 1-substituierten Derivate **17a**, **b** in etwa 50 % Ausbeute isoliert (Sche-



Schema 5.

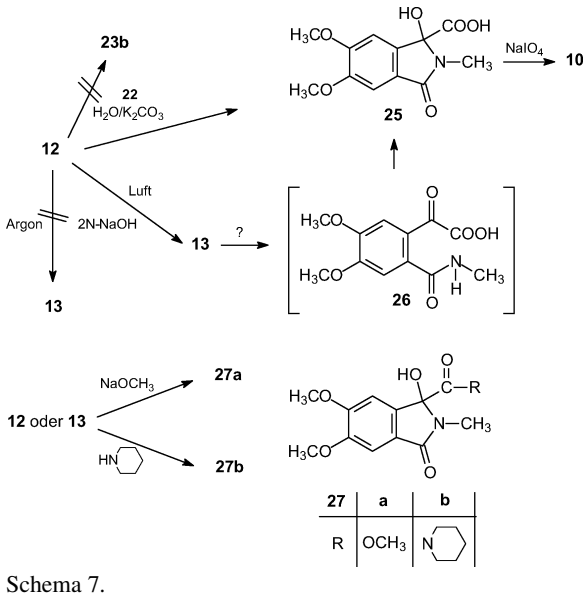
ma 5). Mit den offenkettigen 1,3-Dicarbonylverbindungen **18a – c** gelang eine Umsetzung erst unter drastischeren Bedingungen in Eisessig/Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, führte aber nicht zu Produkten des Typs **17**, sondern vielmehr zu den Tautomeren **19a – c**. Dies ergibt sich aus dem Fehlen jeglicher IR-Absorption bei 1690 cm^{-1}. Weiterhin fallen im ^{1}H-NMR-Spektrum zwei austauschbare Protonen auf, wobei eines mit einem Signal zwischen 13 und 17 ppm zweifellos dem Enolproton des 1,3-Dicarbonylsubstituenten zuzuordnen ist, während das andere ein breites Signal im Bereich von 6 bis 8 ppm hervorruft. Durch gekoppelte ^{13}C-NMR-Spektren lassen sich die Strukturen eindeutig zuordnen. Schließlich wurde die Struktur **19a** noch durch einen doppelten Borkomplex **20a** mit Tetraphenyldiboroxid (TPDBO) [17] charakterisiert.

Benzoylessigsäure (**21**) reagierte mit **12** in Eisessig/Schwefelsäure nicht, während in Toluol unter *p*-Toluolsulfonsäure-Katalyse in der Siedehitze **24a**, das Dehydrierungsprodukt der Phenacylverbindung, isoliert wurde (Schema 6). Das Produkt fällt nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum als *E/Z*-Isomeren-Gemisch an, wobei sich das *E*-Isomer durch eine Hochfeldverschiebung der 7-OCH_3-Gruppe zu erkennen gibt. Die Umsetzung von Aceton (**22**) mit **12** gelang ebenfalls



Schema 6.

nur unter azeotropen Bedingungen in Benzol mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator zu dem entsprechenden Dehydrierungsprodukt **24b**. In einem entsprechen-



Schema 7.

den Versuch mit **13** als Substrat konnte gesichert werden, dass **24b** nicht entsteht und die Oxidation auf der Stufe von **23b** erfolgen muss.

Basische Katalyse

Da die Amidoalkylierung von Methylketonen mit *N*-Acylcarbinolaminen unter dem Einfluss von Basen beschrieben ist [18], wurde die Darstellung von **23b** auf diesem Wege versucht. Bei der Aufarbeitung des in wässrigem Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat durchgeführten Ansatzes mit **12** konnte jedoch nur die ringverengte Hydroxycarbonsäure **25** isoliert werden (Schema 7). Ähnliche Ringtransformationen unter Bildung von Hydroxysäuren sind für Alloxan [19] und Isochinolin-1,3,4-trion-Derivate [20] bekannt, was nahelegt, dass **12** aufgrund seiner Oxidationsempfindlichkeit zuerst in **13** überging und dann erst die Umlagerung erfolgte.

Tatsächlich reagierte **12** in 2 N NaOH unter Bildung von **25**, wobei im Dünnschichtchromatogramm noch Spuren des Oxidationsprodukts **13** erkennbar waren. Dagegen blieb die Umsetzung in Argonatmosphäre aus. Wurde **13** mit Natronlauge versetzt, so entstand erwartungsgemäß **25**, wobei die Ringtransformation wahrscheinlich über die ringoffene Ketocarbonsäure **26** verläuft, die durch nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms am Ketokohlenstoffatom zu **25** cyclisiert.

Ein entsprechender Weg könnte auch für die Entstehung des Phthalimids **10** bei der Periodatoxidation des Aminoketons **4** (Schema 2) in Erwägung gezogen werden, da **25** mit Periodat zu **10** reagiert. Dies erfolgt aber extrem langsam, mit einem Verbrauch von nur 0,4 Mol Periodat pro Mol **25** innerhalb einer Woche. Außerdem schließt die geprüfte Stabilität von **12** und **13** gegenüber Periodat einen solchen Reaktionsweg aus.

In wässriger Triethylaminlösung erwiesen sich **12** und **13** bei RT vergleichsweise stabiler als in den Alkali-Ansätzen. In der Siedehitze reagierten sie jedoch innerhalb von 10 min. zu **25**. In Methanol wurden **12** und **13** mit Natriummethylat schon bei RT in den Methylester **27a** überführt. Mit Piperidin lieferten **12** und **13** in langsamer Umsetzung das Piperidid **27b**.

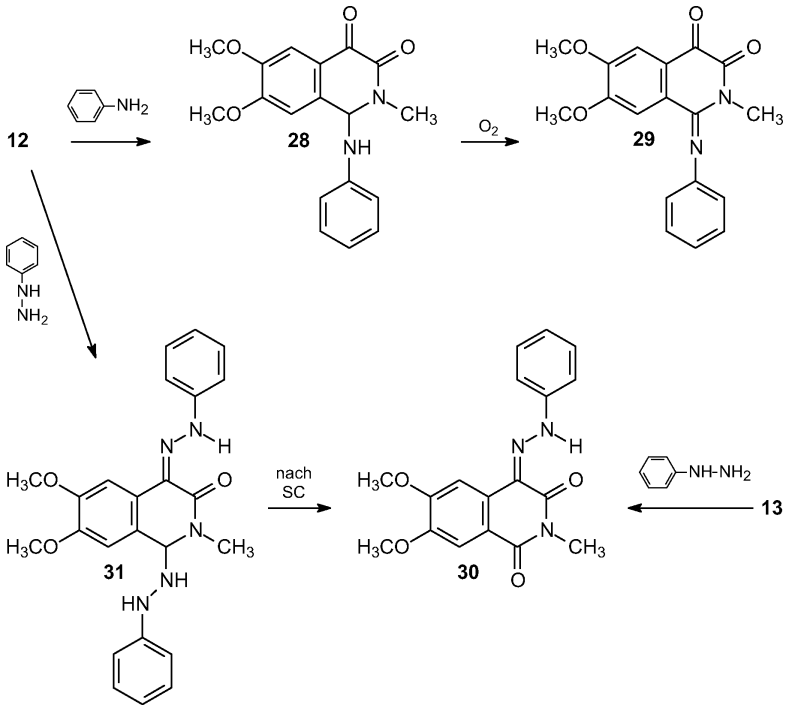
Bei weniger basischen aromatischen Aminen war zu untersuchen, ob diese noch eine Ringverengung von **12** bewirken können oder ob analog den Carbinolaminen in der Hydrastinin- und Cotarnin-Reihe [21] diese nur als Nucleophile in Position 1 angreifen.

Die Umsetzung von **12** mit Anilin in siedendem Toluol unter Stickstoffbegasung führte zu einem äußerst zersetzlichen Produkt **28**, während unter gleichen Bedingungen die Tricarbonylverbindung **13** unverändert blieb (Schema 8). Dies zeigt an, dass bei der Reaktion von **12** keine Ringverengung stattgefunden hatte. Darüber hinaus konnte die Substitution durch die spektroskopischen Daten von **28** gesichert werden. Da **28** bereits auf der Dünnschichtplatte zu einer weiteren Verbindung reagierte, wurde letztere durch Rühren einer Methylenchloridlösung von **12** in Gegenwart von Kieselgel an der Luft hergestellt und als **29** erkannt.

Mit Hydrazinhydrat hatten Petersen und Heitzer [22] bei der Umsetzung von *N*-Phenyl-1,3,4(2*H*)-isochinolintrion in Ethanol als Hauptprodukt das ringverengte Hydrazid erhalten. Mit Phenylhydrazin erhielten wir unter gleichen Bedingungen mit **13** jedoch ausschließlich das Phenylhydrazon **30**. Da hiernach auch bei **12** als Substrat nicht mit einer Ringtransformation zu rechnen war, und die Oxidationsempfindlichkeit von **12** bei kleinerem pH-Wert verringert ist, wurde seine Umsetzung in essigsaurer Lösung durchgeführt. Hierbei fiel das durch Substitution in 1-Stellung entstandene Phenylhydrazin-Derivat **31** als leicht zersetzlicher Niederschlag an, während aus der Mutterlauge nach säulenchromatographischer Aufreinigung **30** als Zersetzungsprodukt erhalten werden konnte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden:

Die Reaktivität des *N*-Acylcarbinolamins **12** gegenüber CH- und NH-aciden Komponenten ist zwar durch seine leichte Oxidierbarkeit ausbeutemindernd beeinträchtigt, erweist sich jedoch mit der von Verbindun-



Schema 8.

gen mit analogen Partialstrukturen in den Substitutionsreaktionen an C-1 als vergleichbar. Die zusätzliche Ketogruppe in Nachbarschaft zum Amidkohlenstoffatom ist für den Verlauf der Umsetzung mit offenkettigen 1,3-Dicarbonylverbindungen entscheidend, da sie die Ausbildung der 4-Hydroxy-3-(2*H*)-isochinolinon-Struktur **19** erst ermöglicht. Die Autoxidationsneigung beschränkt sich nicht nur auf **12**, sondern tritt auch bei einigen C-1-substituierten Derivaten auf und führt bei **24a**, **b** und **29** zu stabilen Produkten. Die Ringtransformationen sind ebenfalls auf die Oxidationsempfindlichkeit zurückzuführen, werden aber von der Tricarbonylverbindung **13** verursacht und spielen für die Beurteilung von **12** nur eine indirekte Rolle.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorr.): Linström-Block. CHN-Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Analysator 2400 Perkin-Elmer). IR: Perkin-Elmer IR-Spektralphotometer 177. MS: Finnigan 3500, Ionisationsenergie 70 eV. ^{1}H-NMR: Varian FT-80A, (TMS als interner Standard, δ-Skala in ppm). ^{13}C-NMR: Varian FT-80A, Varian XR 300. DC: DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} (Merck 5554); DC-Alufolien Aluminiumoxid 60 F_{254} neutral (Typ E) (Merck 5550). Detektion: a) UV-Löschung bei 254 nm, b) Dragendorff-Reagenz, Nachsprühen mit 10 % Schwefelsäure. Fließmittel: Chloroform/Ethylacetat (70 : 30). SC: Kieselgel 60 Merck, Korngröße 0.063 – 0.2 mm; Aluminiumoxid (Fluka, basisch, Typ 5016A Aktivitätsstufe III nach Brockmann; Aldrich Chemie, neutral, aktiviert, Typ 507C, Aktivitätsstufe I nach Brockmann, Korngröße 150 mesh, 58 Å). HPLC: Hewlett-Packard 10848, Detektion: UV (254 nm), Säule: Zorbax Sil (DuPont), 200 × 4,6 mm mit Vorsäule Si 100. Elutionsmittel: A: Methylenchlorid/Methanol (98 : 2); B: *n*-Hexan. Gradient: 50 % A zu 80 % A in 15 min., Auswerte- und Aufzeichnungssystem: Hewlett-Packard 79850B Terminal. Weitere experimentelle Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit. [23].

Periodat-Oxidation (Allgemeine Vorschrift 1)

10 mmol Ausgangsverbindung werden im angegebenen Volumen MeOH (*p. a.*) oder H_2O gelöst und unter N_2 mit dem vorgeschriebenen Volumen – sofern nichts anderes vermerkt – 0.2 M $NaIO_4$-Lösung versetzt. Der Ansatz wird bei RT unter Lichtausschluss in Inertgasatmosphäre über den angegebenen Zeitraum gerührt.

A) Nach Schütteln des Ansatzes mit CH_2Cl_2 wird das Zweiphasen-System zur Abtrennung von ausgefallenen, anorganischen Salzen filtriert. Die wässrige Phase wird auf einen pH von 4 – 5 überprüft, falls erforderlich mit verd. HCl darauf eingestellt und anschließend erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert (*SN-Phase*). In der wässrigen Lösung (*AS-Phase*)

verbleibt ggf. die nicht ausschüttelbare Aminosäure. Die *SN-Phase* wird dreimal mit 8 % $NaHCO_3$-Lösung geschüttelt. Die zurückbleibende organische Schicht stellt die *N-Phase* dar, während aus der wässrigen Phase nach Ansäuern mit verd. HCl durch Extraktion mit CH_2Cl_2 die *S-Phase* erhalten wird. Die organischen Phasen werden jeweils über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösemittel i. Vak. abdestilliert und die Rückstände wie beschrieben aufgearbeitet.

B) Nach Abtrennung der ausgefallenen, anorganischen Salze wird der Ansatz dreimal mit CH_2Cl_2, anschließend erschöpfend mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden jeweils über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösemittel befreit. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie angegeben.

Periodat-Oxidation mit anschließender GC-Untersuchung (Allgemeine Vorschrift 2)

1 mmol Ausgangsverbindung wird mit $NaIO_4$ nach AV 1 umgesetzt und der Ansatz nach A) aufgearbeitet. Der Rückstand der *SN-Phase* wird ohne Fraktionierung säulenchromatographisch (Kieselgel; Länge 10 cm, Durchmesser 2 cm) gereinigt. Nach vollständiger Elution mit Et_2O wird das Lösemittel i. Vak. abgezogen. Eine Lösung des Rückstands in CH_2Cl_2 wird anschließend mittels GC untersucht.

*6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-isochinolon (**4**)*

Ausgehend von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd erfolgt die Darstellung von **4** nach Lit. [3], modifiziert entsprechend Lit. [23]. Die physikalischen Eigenschaften und spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben [3] überein.

*Periodat-Oxidation von **4** in wässrig-methanolischer Lösung*

a) Nach AV 1, A: 2.21 g (10 mmol) **4**, 200 mL MeOH, 400 mL 0.2 M $NaIO_4$, Reaktionszeit: 30 h. Die *SN-Phase* wird säulenchromatographisch (Kieselgel; Länge: 100 cm, Durchmesser: 3 cm) aufgetrennt. Dabei werden in der angegebenen Reihenfolge mit $CHCl_3$/EtOAc (70 : 30) 56 mg (2 %) **8**, 24 mg (1.1 %) **10**, 1.86 g (75 %) **13**, 17 mg (0.8 %) **6**, 155 mg (7 %) **9** isoliert.

b) Nach AV 1, B; Ansatz wie bei a): Der Rückstand der CH_2Cl_2-Phase wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und nach 5 h Stehen im Kühlschrank vom unlöslichen Anteil abfiltriert. Dieser besteht überwiegend aus **12** und wird mit dem ebenfalls aus **12** bestehenden Rückstand der EtOAc-Phase vereinigt. Die Reinigung von **12** erfolgt durch Umkristallisieren aus EtOAc in Inertgasatmosphäre: 1.20 g (48 %) **12**. Das CH_2Cl_2-Filtrat wird erneut i. Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand zur Reinigung aus Me_2CO/Diisopropylether in Inertgasatmosphäre umkristallisiert: 0.62 g (23 %) **11**.

c) Nach AV 1, A: 0.22 g (1 mmol) **4**, 20 mL MeOH, 40 mL 0.2 M $NaIO_4$, Reaktionszeit: 30 h. Der Rückstand der *SN-Phase* wird unmittelbar nach der Aufarbeitung als CH_2Cl_2-Lösung zur HPLC-Untersuchung verwendet: Gehalt 7.5 mg (3 %) **13**.

*Periodat-Oxidation von **4** in rein wässriger Lösung*

Nach AV 1, B: 2.21 g (10 mmol) **4**, 200 mL H_2O, 400 mL 0.2 M $NaIO_4$, Reaktionszeit: 30 h. Die überwiegend aus **12** bestehenden Rückstände der beiden organischen Phasen werden vereinigt und durch Umkristallisieren aus EtOAc in Inertgasatmosphäre gereinigt: 1.94 g (77 %) **12**.

*2-(4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonyl)phenyl-2-oxoessigsäuremethylester (**8**)*

Aus **4** nach AV 1, A. Farblose Kristalle aus CH_2Cl_2/MeOH. Ausb.: 56 mg (2 %). Schmp.: 99 – 101 °C (Lit. [5] 102 – 103 °C). R_f = 0.88. Die spektroskopischen Daten von **8** entsprechen den Literaturangaben [5].

*5,6-Dimethoxy-3-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (**9**)*

a) Zu 0.50 g (2.3 mmol) **10** in 10 mL MeOH wird eine Lösung von 1.74 g (4.6 mmol) $NaBH_4$ in 50 mL MeOH getropft und der Ansatz 24 h bei RT analog Lit. [24] gerührt. Nach Ansäuern mit verd. HCl wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit H_2O aufgenommen, filtriert und mit $CHCl_3$/Isopropanol (75 : 25) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel; Länge: 30 cm, Durchmesser: 3 cm) aufgetrennt. Mit $CHCl_3$/MeOH (90 : 10) werden in der angegebenen Reihenfolge 69 mg (16 %) 5,6-Dimethoxy-1(3*H*)-isobenzofuranon [25] und **9** isoliert. b) Aus **4** nach AV 1, A. c) Aus **14** · Cl nach AV 1, B. Farblose Kristalle aus CH_2Cl_2. Ausb.: a) 268 mg (53 %); b) 155 mg (7 %); c) 221 mg (10 %). Schmp.: 267 °C. R_f = 0.17. – IR (KBr): ν = 3295, 1670 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, [D_6]DMSO): δ = 2.92 (s, 3 H, N*Me*), 3.82/3.84 (2s, 2 × 3 H, 5-/6-O*Me*), 5.59 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 3-H, nach D_2O-Aust.: s), 6.46 (d, ^3J = 8.8, 1 H, OH), 7.13 (s, 2 H, 4-/7-H). – MS (EI, 160 °C): *m/z* (%) = 223 (66) M^+, 206 (100), 165 (63), 79 (31), 76 (38), 51 (41). – $C_{11}H_{13}NO_4$ (223.2): ber. C 59.19, H 5.87, N 6.27; gef. C 58.93, H 5.78, N 6.04.

*5,6-Dimethoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (**6**)*

a) 2.00 g (9 mmol) **10** und 5.10 g (43 mmol) Zinnpulver werden mit 5 mL H_2O auf 50 °C analog [26] erwärmt. Man lässt konz. HCl zutropfen und erwärmt so lange, bis eine klare Lösung entstanden ist. Der nach dem Erkalten des Ansatzes ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und unter leichtem Erwärmen mit verd. NaOH behandelt. CH_2Cl_2-Extraktion der alkalischen Phase liefert nach Trocknen der

organischen Schicht über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels **6** als farblosen Rückstand. b) Aus **4** nach AV 1, A. Farblose Kristalle aus H_2O. Ausb.: a) 0.89 g (47 %); b) 17 mg (0.8 %). Schmp.: 145 °C. R_f = 0.27. – IR (KBr): ν = 1665, 1615 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.17 (s, 3 H, N*Me*), 3.94 (s, 6 H, 5-/6-O*Me*), 4.27 (s, 2 H, 3-H_2), 6.91 (s, 1 H, 4-H), 7.30 (s, 1 H, 7-H). – MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 207 (77) M^+, 206 (20), 176 (100), 42 (97). – $C_{11}H_{13}NO_3$ (207.2): ber. C 63.76, H 6.32, N 6.76; gef. C 64.05, H 6.28, N 6.63.

*5,6-Dimethoxy-2-methyl-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (**10**)*

a) Eine Lösung von 3.00 g (13 mmol) 4,5-Dimethoxy-1,2-benzoldicarbonsäure [27] in 20 mL wässriger Methylamin-Lösung wird i. Vak. zur Trockne analog Lit. [4] eingedampft. Das als Rückstand verbleibende Methylammoniumsalz wird im Sublimator bei 180 °C/2.6 mbar trocken erhitzt. **10** scheidet sich in Nadeln am Kühlfinger ab. b) Aus **4** nach AV 1, A. c) Aus **14** · Cl nach AV 1, B. Glänzende, farblose Nadeln aus CH_2Cl_2/MeOH. Ausb.: a) 2.49 g (85 %); b) 24 mg (1.1 %); c) 15 mg (0.7 %). Schmp.: 266 °C (Lit. [28]: 268 °C). R_f = 0.86. – IR (KBr): ν = 1765, 1708 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.13 (s, 3 H, N*Me*), 3.99 (s, 6 H, 5-/6-O*Me*), 7.29 (s, 2 H, 4/7-H). – MS (EI, 120 °C): *m/z* (%) = 221 (67) M^+, 206 (10), 178 (33), 177 (39), 164 (15), 136 (27), 121 (100), 93 (78), 50 (100). – $C_{11}H_{11}NO_4$ (221.2): ber. C 59.73, H 5.01, N 6.33; gef. C 59.86, H 4.83, N 6.21.

*6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,3,4(2H)-isochinolintrion (**13**)*

a) Eine Lösung von 2.00 g (6.7 mmol) $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$ in 10 mL H_2O und 10 mL konz. H_2SO_4 wird zu 0.60 g (2.7 mmol) **4** analog Lit. [29] gegeben. Es scheidet sich spontan ein gelber Niederschlag von **13** ab, der abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet wird. b) Aus **4** nach AV 1, A. c) Aus **14** · *X* nach AV 1, B. Gelbe Kristalle aus Toluol. Ausb.: a) 0.63 g (93 %); b) 1.86 (75 %) nach SC; 7.5 mg (3 %) nach HPLC. Schmp.: 273 °C (Lit. [30]: 270 – 271 °C). R_f = 0.82; R_t = 5.76 min (HPLC). – IR (KBr): ν = 1720, 1690. 1665 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.46 (s, 3 H, N*Me*), 4.03/4.07 (2s, 2 × 3 H, 7-/6-O*Me*), 7.58 (s, 1 H, 8-H), 7.71 (s, 1 H, 5-H). – ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, Waltz-Entkopplung): δ = 27.39 (N-*Me*), 56.32/56.84 (7-O*Me*/6-O*Me*), 108.45/110.67 (C-8/C-5), 124.98/125.36 (C-8a/C-4a), 154.05/155.77 (C-7/C-6), 157.77 (C-3), 162.40 (C-1), 173.41 (C-4). – MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 249 (17) M^+, 221 (28), 177 (72), 165 (65), 136 (100), 121 (38), 93 (65), 50 (83). – $C_{12}H_{11}NO_5$ (249.2): ber. C 57.83, H 4.45, N 5.62; gef. C 57.87, H 4.57, N 5.55.

*1,6,7-Trimethoxy-2-methyl-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion (**11**)*

Nach AV 1, B aus **4** in wässrig-methanolischer Lösung. Hellgelbe Kristalle aus Aceton/Diisopropylether. Ausb.: 0.62 g (23 %). Schmp.: 164 – 166 °C (Zers.). R_f = 0.51. – IR (KBr): ν = 1690, 1675 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.90 (s, 3 H, N*Me*), 3.23 (s, 3 H, 1-O*Me*), 3.98/4.01 (2s, 2 × 3 H, 7-/6-O*Me*), 5.86 (s, 1 H, 1-H), 6.96 (s, 1 H, 8-H), 7.54 (s, 1 H, 5-H). – MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 265 (4) M^+, 234 (18), 222 (72), 206 (100), 165 (14), 136 (14), 121 (12). – $C_{13}H_{15}NO_5$ (265.3): ber. C 58.86, H 5.70, N 5.28; gef. C 58.42, H 5.46, N 5.04.

*1-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion (**12**)*

a) Nach AV 1, B aus **4** in wässrig-methanolischer Lösung. b) Nach AV 1, B aus **4** in wässriger Lösung. c) Nach AV 1, B aus **14** · Cl. Beige Kristalle aus EtOAc. Ausb.: a) 1.20 g (48 %); b) 1.94 g (77 %); c) 2.03 g (81 %). Schmp.: 192 – 194 °C (Zers.). – IR (KBr): ν = 3555, 3350, 3240, 1690, 1680, 1645 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, [D_6]DMSO): δ = 3.08 (s, 3 H, N*Me*), 3.85 (s, 3 H, 6-O*Me*), 3.90 (s, 3 H, 7-O*Me*), 5.75 (d, ^3J = 9.6 Hz, 1 H, 1-H, nach D_2O-Aust.: s), 6.75 (d, ^3J = 9.6 Hz, 1 H, OH), 7.11 (s, 1 H, 8-H), 7.33 (s, 1 H, 5-H). – ^{13}C-NMR (75 MHz, [D_6]DMSO): δ = 31.62 (dq; N-*Me*), 55.61 (q; 6-O*Me*), 56.03 (q; 7-O*Me*), 79.51 (m, C-1), 106.85 (d, C-5), 109.81 (dd, C-8), 122.21 (ddd, C-4a), 137.10 (m, C-8a), 149.44 (m, C-6), 154.52 (m, C-7), 157.00 (dq, C-3), 175.44 (d, C-4). Zuordnung durch 2-D long range C,H-COSY. – MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 251 (12) M^+, 249 (10), 221 (25), 177 (63), 164 (70), 136 (100), 121 (52), 93 (70), 50 (83). – $C_{12}H_{13}NO_4$ (251.2): ber. C 57.37, H 5.22, N 5.58; gef. C 57.77, H 5.19, N 5.60.

*4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinoliniumchlorid (**14**·Cl)*

Zu einer Lösung von Hg(II)-EDTA, die durch Rühren von 687 mg (3.17 mmol) gelbem HgO mit 1.18 g (3.17 mmol) Dinatriumethylendiamintetraacetat-Dihydrat in 10 mL H_2O hergestellt wurde, wird eine Suspension von 700 mg (3.16 mmol) **4** in 5 mL H_2O gegeben. Nach 16 h Reaktion bei RT wird der Ansatz mit 10 mL verd. HCl angesäuert und vom abgeschiedenen Hg (591 mg entspr. 93 % bez. auf 2 Oxid.-Äquiv.) abfiltiert. Das Filtrat wird mit $CHCl_3$/Isopropanol (75 : 25) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt **14** · Cl als voluminöser Rückstand. Farblose Nadeln aus Isopropanol. Ausb.: 795 mg (98 %). Schmp.: 255 °C. – IR (KBr): ν = 3400, 3050 – 2240, 1604 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, CD_3OD): δ = 4.05/4.09 (2s, 2 × 3 H, 7-O*Me*/6-O*Me*), 4.37 (s, 3 H, $^+$N*Me*), 7.63/7.66 (2s, 2 × 1 H, 8-H, 5-H), 7.81 ('s', 1 H, 3-H), 8.94 ('s', 1 H, 1-H). – MS (EI, 290 °C): *m/z* (%) = 220 (3) M^+, 219 (21), 205 (3), 76 (100). – $C_{12}H_{14}NO_3^+$ Cl^- (255.7): ber. C 56.37, H 5.52, N 5.48; gef. C 56.16, H 5.44, N 5.33.

*4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-isochinoliniumperchlorat (**14**·ClO_4)*

Darstellung entsprechend **14** · Cl, nur dass zum Ansäuern 10 mL 2 N $HClO_4$ verwendet wird. Farblose Kristalle aus MeOH/Et_2O. Ausb.: 949 mg (94 %). Schmp.: 274 °C. – IR (KBr): ν = 3300, 3060 – 2340, 1610 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, [D_6]DMSO): δ = 3.99/4.06 (2s, 2 × 3 H, 7-O*Me*/6-O*Me*), 4.33 (s, 3 H, $^+$N*Me*), 7.58/7.69 (2s, 2 × 1 H, 8-H, 5-H), 7.86 ('s', 1 H, 3-H), 9.07 ('s', 1 H, 1-H), 11.80 (s br, 1 H, OH). – MS (EI, 300 °C): *m/z* (%) = 220 (68) M^+, 219 (18), 205 (13), 133 (32), 118 (37), 77 (63), 44 (100). – $C_{12}H_{14}NO_3^+$ ClO_4^- (319.7): ber. C 45.08, H 4.41, N 4.38; gef. C 45.31, H 4.43, N 4.45.

*Periodat-Oxidation von **14**·Cl*

Nach AV 1, B: 2.56 g (10 mmol) **14** · Cl, 400 mL H_2O, 400 mL 0.2 M $NaIO_4$-Lösung, Reaktionszeit: 5 d. Die Rückstände der beiden organischen Phasen werden vereinigt und **12** kann durch Umkristallisieren aus EtOAc in Inertgasatmosphäre isoliert werden (Ausb.: 2.03 g; 81 %). Die Mutterlauge wird i. Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel; Länge: 30 cm, Durchmesser: 2 cm) aufgetrennt. Mit $CHCl_3$/EtOAc (70 : 30) werden in der angegebenen Reihenfolge **10** (Ausb.: 15 mg; 0.7 %), **13** und **9** (Ausb.: 221 mg; 10 %) isoliert.

*6,7-Dimethoxy-1-(4,4-dimethyl-2-hydroxy-6-oxo-cyclohex-1-enyl)-2-methyl-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion (**17a**)*

83 mg (0.33 mmol) **12** werden in 15 mL absol. CH_2Cl_2 suspendiert, mit 46 mg (0.33 mmol) Dimedon sowie 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 16 h bei RT in Inertgasatmosphäre gerührt. Es bildet sich ein Niederschlag, der abfiltriert und mit CH_2Cl_2 gewaschen wird. Farblose Kristalle. Ausb.: 60 mg (49 %). Schmp.: 243 °C. – IR (KBr): ν = 2620 br, 1680, 1640, 1622 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, [D_6]DMSO): δ = 0.95 (s, 6 H, 2 × 4′-*Me*), 2.02 – 2.52 (m, 4 H?, 3′-H_2, 5′-H_2, überl. von Lösungsmittelsignal), 2.86 (s, 3 H, N*Me*), 3.76/3.82 (2s, 2 × 3 H, 7-O*Me*/6-O*Me*), 5.90 (s, 1 H, 1-H), 6.59 (s, 1 H, 8-H), 7.28 (s, 1 H, 5-H), 10.05 (s br, 1 H, OH). – MS (EI, 220 °C): *m/z* (%) = 373 (46) M^+, 246 (17), 83 (100), 77 (22), 55 (70). – $C_{20}H_{23}NO_6$ (373.4): ber. C 64.33, H 6.20, N 3.75; gef. C 64.34, H 6.05, N 3.61.

*6,7-Dimethoxy-1-(1,3-dioxoindan-2-yl)-2-methyl-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion (**17b**)*

Darstellung analog **17a**. 54 mg (0.21 mmol) **12**, 10 mL absol. CH_2Cl_2, 31 mg (0.21 mmol) Indan-1,3-dion, *p*-Toluolsulfonsäure, Reaktionszeit 12 h. **17b** wird durch Etherzusatz ausgefällt. Farblose Kristalle aus CH_2Cl_2/Et_2O. Ausb.: 40 mg (50 %). Schmp.: 204 – 206 °C. – IR (KBr): ν = 1742, 1710, 1675 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.26 (s, 3 H, N*Me*), 3.59 (d, ^3J = 3.1 Hz, 1 H, 2′-H austauschbar), 3.76/3.86 (2s, 2 × 3 H, 7-O*Me*/6-O*Me*), (5.30 (s, ? H, C*H*$_2$$Cl_2$), 5.36 (d, ^3J = 3.1 Hz, 1 H, 1-H, nach D_2O-Aust.: s), 6.56 (s, 1 H, 8-H), 7.46 (s, 1 H, 5-H), 7.76 – 7.93 (m, 4 H, 4′-7′-H). – MS (EI, 200 °C): *m/z* (%) = 379 (0.2) M^+, 349 (1), 321 (2), 164 (2), 136 (2), 76 (14), 50 (100). – $C_{21}H_{17}NO_6 \cdot 0.3\ CH_2Cl_2$ (404.8): ber. C 63.19, H 4.38, N 3.46; gef. C 63.30, H 4.29, N 3.22.

*1-(4-Hydroxy-2-oxo-pent-3-en-3-yl)-6,7-dimethoxy-4-hydroxy-2-methyl-3(2H)-isochinolinon (**19a**)*

100 mg (0.4 mmol) **12**, 159 mg (1.6 mmol) Acetylaceton (**18a**) und 1 mL Trifluoressigsäure werden 60 h in Inertgasatmosphäre bei RT gerührt. Der Ansatz wird mit H_2O verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit ges. $NaHCO_3$-Lösung wird die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus CH_2Cl_2/EtOAc umkristallisiert. Gelbe Kristalle. Ausb.: 117 mg (88 %). Schmp.: 262 – 264 °C (Zers.). – IR (KBr): ν = 3150, 1640, 1610 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.83 (s, 6 H, 2′-*Me*, 4′-*Me*), 3.76/3.83/4.00 (3s, 3 × 3 H, N*Me*/7-O*Me*/6-O*Me*), 6.32 (s, 1 H, 8-H), 7.00 (s, 1 H, 5-H), 7.57 (s br, 1 H, 4-OH), 16.72 (s, 1 H, 4′-OH). – ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ^{1}H-gekoppelt): δ = 23.57 (q, ^1J = 128.6, C-1′/C-5′), 34.30 (q, ^1J = 141.7 Hz, N-*Me*), 55.92/56.21 (2q, ^1J = 144.8/145.3 Hz, 7-O*Me*, 6-O*Me*), 97.48/100.46 (2d, ^1J = 163.9 Hz, ^1J = 158.8 Hz, C-8/C-5), 107.12 (m, C-3′), 116.15/121.88 (2d, ^3J = 6.5/6.3 Hz, C-8a/C-4a), 128.28 ('quin', C-1), 138.39 ('d', ^3J = 3.4 Hz, C-4), 149.79/152.76 (2dq, C-7/C-6), 154.86 (q, ^3J = 2.6 Hz, C-3), 192.60 (q, C-4′/C-2′). – MS (EI, 170 °C): *m/z* (%) = 333 (7) M^+, 318 (1), 290 (1), 248 (2), 231 (4), 189 (4), 77 (3), 58 (9), 43 (100). – $C_{17}H_{19}NO_6$ (333.3): ber. C 61.25, H 5.75, N 4.20; gef. C 61.29, H 5.78, N 4.22.

*1-(1-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-prop-1-enyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-3(2H)-isochinolinon (**19b**)*

Darstellung analog **19a**. Ansatz: 73 mg (0.3 mmol) **12**, 38 mg (0.3 mmol) Acetessigsäureethylester (**18b**), 0.66 mL Eisessig/konz. Schwefelsäure (10 : 1 mL/mL), Reaktionszeit 16 h. Gelbe Kristalle aus EtOAc/Petrolether 40 – 60 °C. Ausb.: 85 mg (81 %). Schmp.: 191 – 192 °C (Zers.) – IR (KBr): ν = 3260, 1640, 1610 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15 (t, 3 H, CH_2-*Me*), 1.76 (s, 3 H, 2′-*Me*), 3.73/3.83/3.99 (3s, 3 × 3 H, N*Me*/7-O*Me*/6-O*Me*), 4.03 – 4.30 (m, 2 H, O-CH_2), 6.36 (s, 1 H, 8-H), 6.98 (s, 1 H, 5-H), 7.52 (s br, 1 H, 4-OH), 13.32 (s, 1 H, 2′-OH). – MS (EI, 170 °C): *m/z* (%) = 363 (8) M^+, 317 (20), 275 (22), 177 (12), 164 (12), 136 (15), 93 (13), 78 (10), 50 (15), 43 (100). – $C_{18}H_{21}NO_4$ (363.4): ber. C 59.50, H 5.83, N 3.85; gef. C 59.76, H 5.67, N 3.74.

*1-(1-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-2-phenyl-vinyl)-6,7-dimethoxy-4-hydroxy-2-methyl-3(2H)-isochinolinon (**19c**)*

Darstellung analog **19a**. Ansatz: 100 mg (0.4 mmol) **12**, 383 mg (2 mmol) Benzoylessigsäureethylester (**18c**), 1 mL Trifluoressigsäure, Reaktionszeit 60 h. Gelbe Kristalle aus EtOAc/Diisopropylether. Ausb.: 98 mg (58 %). Schmp.: 179 – 181 °C (Zers.). – IR (KBr): ν = 3090 br, 1640, 1612 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (t, 3 H, CH_2-*Me*), 3.74/3.78/3.93 (3s, 3 × 3 H, N*Me*/7-O*Me*/6-O*Me*), 4.04 – 4.46 (m, 2 H, O-CH_2), 6.34 (s, 1 H, #8-H), 6.57 (s br, 1 H, 4-OH), 6.87 (s, 1 H, #5-H), 6.92 – 7.40 (m, 5 H, Ph), 13.98 (s, 1 H, 2′-OH). – MS (EI, 180 °C): *m/z* (%) = 425 (3) M^+, 379 (5), 274 (1), 105 (100), 77 (33). – $C_{23}H_{23}NO_7$ (425.4): ber. C 64.93, H 5.45, N 3.29; gef. C 64.47, H 5.65, N 2.97.

*1-(4-Diphenylboryloxy-2-oxo-pent-3-en-3-yl)-6,7-dimethoxy-4-diphenylboryloxy-2-methyl-3(2H)-isochinolin (**20a**)*

80 mg (0.24 mmol) **19a** werden in 15 mL absol. EtOH suspendiert und mit einer Lösung von 166 mg (0.48 mmol) Tetraphenyldiboroxid in 5 mL absol. EtOH versetzt. Man erhitzt 15 min unter Rückfluss und lässt abkühlen, wobei **20a** auskristallisiert. Gelbe Kristalle aus CH_2Cl_2/Et_2O. Ausb.: 148 mg (93 %). Schmp.: 293 °C. – IR (KBr): ν = 1641, 1605 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, CD_2Cl_2): δ = 2.03 (s, 6 H, 2′-*Me*, 4′-*Me*), 3.43/3.48 (2s, 2 × 3 H, N*Me*/7-O*Me*), 3.99 (s, 3 H, 6-OCH_3), 6.17 (s, 1 H, 8-H), 7.11 – 7.65 (m, 21 H, Ph-*H*, 5-H). – MS (EI, 300 °C): *m/z* (%) = 661 (0.01) M^+, 584 (13), 506 (5), 480 (22), 254 (47), 165 (25), 105 (39), 78 (97), 77 (61), 43 (100). – $C_{41}H_{37}B_2NO_6 \cdot 0.3\ CH_2Cl_2$ (686.8): ber. C 72.22, H 5.51, N 2.03; gef. C 71.99, H 5.57, N 1.98.

*1-Benzoylmethylen-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion (**24a**)*

65 mg (0.26 mmol) **12** und 128 mg (0.78 mmol) Benzoylessigsäure (**21**) werden in 25 mL Toluol in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider 5 h erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Länge 10 cm, Durchmesser 2 cm) gereinigt. Mit Diisopropylether wird Acetophenon abgetrennt, mit Diisopropylether/EtOAc (50 : 50) wird zuerst 12 mg (19 %) **13** und dann **24a** erhalten. Gelbe Kristalle aus CH_2Cl_2/Et_2O. Ausb.: 36 mg (39 %). Schmp.: 215 – 217 °C. – IR (KBr): ν = 1690, 1675, 1650 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = [1.60 (s, ?, H_2O], 3.30 (s, 1.2 H, N-*Me* [*Z*]), 3.63/3.64 (2s, 2 × 1.8 H, 7-O*Me* [*E*], N-*Me* [*E*]), 3.94 (s, 1.8 H, 6-O*Me* [*E*]), 4.01/4.07 (2s, 2 × 1.2 H, 7-O*Me* [*Z*], 6-O*Me* [*Z*]), 6.41 (s, 0.6 H, O=C-CH= [*E*]), 6.75 (s, 0.4 H, O=C-CH= [*Z*]), 7.22 – 7.61 (m, 5 H, 8-H, 5-H, *m/p*-aromat. H [Bz]), 7.92 – 8.04 (m, 2 H, *o*-aromat. H [Bz]). – MS (EI, 140 °C): *m/z* (%) = 351 (3) M^+, 334 (6), 246 (6), 218 (15), 105 (61), 77 (100). – $C_{20}H_{17}NO_5 \cdot 0.2\ H_2O$ (355.0): ber. C 67.68, H 4.94, N 3.94; gef. C 67.70, H 4.76, N 4.03.

*1-Acetylmethylen-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion (**24b**)*

Darstellung analog **24a**. Ansatz: 100 mg (0.4 mmol) **12**, 4 mL Aceton (**22**), 30 mL Benzol, *p*-Toluolsulfonsäure, Reaktionszeit: 45 min. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, Länge 10 cm, Durchmesser 2 cm) gereinigt. Mit EtOAc werden in der angegebenen Reihenfolge 17 mg (17 %) **13** und **24b** eluiert. Gelbe Kristalle aus Et_2O. Ausb.: 32 mg (28 %). Schmp.: 192 °C. – IR (KBr): ν = 1690, 1678 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.39 (s, 1.8 H, CO-*Me* [*Z*]), 2.41 (s, 1.2 H, CO-*Me* [*E*]), 3.35 (s, 1.2 H, N-*Me* [*E*]), 3.51 (s, 1.8 H, N-*Me* [*Z*]), 3.99 (s, 3 H, 7-O*Me* [*E*+*Z*]), 4.01 (s, 1.8 H, 6-O*Me* [*Z*]), 4.07 (s, 1.2 H, 6-O*Me* [*E*]), 6.12 (s, 0.6 H, O=C-C*H*= [*Z*]), 6.28 (s, 0.4 H, O=C-C*H*= [*E*]), 7.13 (s, 0.4 H, 8-H [*E*]), 7.52 (s, 0.4 H, 5-H [*E*]), 7.55 (s, 0.6 H, 8-H [*Z*]), 7.85 (s, 0.6 H, 5-H [*Z*]). – MS (EI, 180 °C): *m/z* (%) = 289 (6) M^+, 246 (53), 218 (30), 177 (30), 164 (22), 136 (34), 43 (100). – $C_{15}H_{15}NO_5 \cdot 0.3\ H_2O$ (294.7): ber. C 61.14, H 5.34, N 4.75; gef. C 61.18, H 5.19, N 4.58.

*1-Hydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-carbonsäure (**25**)*

a) 132 mg (0.53 mmol) **12** und 6 mL Aceton (**22**) werden in 4 mL H_2O mit 50 mg K_2CO_3 3 h unter Rückfluss analog [18] gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit verd. HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Man trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. b) 76 mg (0.3 mmol) **12** werden in 4 mL 2 N NaOH 45 min bei RT gerührt. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl lässt man **25** im Kühlschrank auskristallisieren. c) Wiederholung des unter b) beschriebenen Ansatzes mit 68 mg (0.27 mmol) **13**. d) 52 mg (0.21 mmol) **12** werden in 1 mL H_2O mit 0.05 mL Triethylamin 10 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl kristallisiert **25** im Kühlschrank aus. e) Wiederholung des unter d) beschriebenen Ansatzes mit 50 mg (0.2 mmol) **13**. Farblose, feine Nadeln aus H_2O. Ausb.: a) 97 mg (60 %); b) 63 mg (69 %); c) 70 mg (86 %); d) 47 mg (74 %); e) 42 mg (69 %). Schmp.: 96 °C. – IR (KBr): ν = 3485 – 2240, 1755, 1727, 1675 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, [D_6]DMSO): δ = 2.83 (s, 3 H, N*Me*), 3.83 (s, 6 H, 5-O*Me*, 6-O*Me*), 3.65 – 4.88 (s br, 6 H?, COOH, OH, Kristallwasser; überl. von Wassersignal des Lösungsmittels), 7.10 (s, 1 H, 7-H), 7.18 (s, 1 H, 4-H). – ^{13}C-NMR (20 MHz, [D_6]DMSO): δ = 24.31 (q, N-*Me*), 55.88/55.93 (2 q, 6-O*Me*, 5-O*Me*), 88.03 (s, C-1), 104.81/105.07 (2d, C-7, C-4), 123.55 (s, C-7a), 137.91 (s, C-3a), 150.49 (s, C-6), 152.32 (s, C-5), 166.70 (s, NC=O), 170.09 (s, COOH). – MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 221 (86), 206 (36), 178 (41), 177 (45), 165 (27), 164 (23), 136 (36), 121 (100), 106 (41), 93 (68), 78 (55), 50 (77). –

$C_{12}H_{13}NO_6 \cdot 2\ H_2O$ (303.3): ber. C 47.53, H 5.65, N 4.62; gef. C 47.53 H 5.56, N 4.70.

*1-Hydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-carbonsäuremethylester (**27a**)*

a) 65 mg (0.26 mmol) **12** werden in eine Lösung von 28 mg (0.52 mmol) Natriummethylat in 5 mL absol. MeOH gegeben und 30 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand in verd. HCl aufgenommen. Man extrahiert schnell mit CH_2Cl_2, trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. b) Der unter a) beschriebene Ansatz wird mit 100 mg (0.4 mmol) **13** und 43 mg (0.8 mmol) Natriummethylat in 10 mL absol. MeOH wiederholt. Farblose Kristalle aus CH_2Cl_2/Diisopropylether. Ausb.: a) 45 mg (62 %); b) 75 mg (67 %). Schmp.: 270 °C. – IR (KBr): ν = 3265, 3130, 1747, 1666 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, [D_6]DMSO): δ = 2.83 (s, 3 H, N*Me*), 3.67 (s, 3 H, COO*Me*), 3.84 (s, 6 H, 5-O*Me*, 6-O*Me*), 7.10 (s, 1 H, 7-H), 7.19 (s, 1 H, 4-H), 7.35 (s, 1 H, OH). – MS (EI, 170 °C): *m/z* (%) = 281 (32) M^+, 222 (100), 221 (5), 206 (16), 178 (13), 177 (13), 165 (16), 164 (11), 136 (11), 121 (14), 93 (18). – $C_{13}H_{15}NO_6$ (281.3): ber. C 55.51, H 5.38, N 4.98; gef. C 55.85 H 5.28, N 4.96.

*1-Hydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-carbonsäurepiperidid (**27b**)*

a) 74 mg (0.3 mmol) **12** und 50 mg (0.6 mmol) Piperidin werden in 5 mL absol. Toluol 16 h in Inertgasatmosphäre bei RT analog Lit. [22] gerührt. Auf Zusatz von Petrolether 40 – 60 °C fällt **27b** aus. b) Wiederholung des unter a) beschriebenen Ansatzes mit 100 mg (0.4 mmol) **13** und 68 mg (0.8 mmol) Piperidin in 5 mL absol. Toluol. Farblose Kristalle aus MeOH. Ausb.: a) 59 mg (61 %); b) 116 mg (87 %). Schmp.: 183 °C. – IR (KBr): ν = 3250, 1702, 1629 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.83 – 1.30 (m, 2 H, 4′-H_2), 1.30 – 1.83 (m, 4 H, 3′-H_2, 5′-H_2), 2.91 (s, 3 H, N*Me*), 2.73 – 2.98 (m, 2 H, 2′-H_2), 3.48 – 3.78 (m, 2 H, 6′-H_2), 3.93/3.95 (2s, 2 × 3 H, 6-O*Me*, 5-O*Me*), 6.56 (s, 1 H, OH), 6.86 (s, 1 H, 7-H), 7.30 (s, 1 H, 4-H). – ^{13}C-NMR (20 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.98 (t, C-4′), 24.28 (q, N-Me), 25.98 (t, C-3′/5′), 46.24 (t, C-2′), 46.61 (t, C-6′), 56.36/56.49 (2q, 6-O*Me*, 5-O*Me*), 87.02 (s, C-1), 104.36/105.88 (2d, C-7/C-4), 123.91 (s, C-7a), 138.69 (s, C-3a), 151.01 (s, C-6), 153.45 (s, C-5), 166.81/168.15 (2s, Amid- und Lactam-CO). – MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 334 (0.02) M^+, 222 (100), 221 (8), 206 (19), 178 (26), 177 (26), 165 (16), 85 (100), 84 (32). – $C_{17}H_{22}N_2O_5$ (334.4): ber. C 61.07, H 6.63, N 8.38; gef. C 61.08 H 6.64, N 8.39.

*1-Anilino-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion (**28**)*

74 mg (0.3 mmol) **12** werden in 5 mL Toluol mit 55 mg (0.6 mmol) Anilin in N_2-Atmosphäre 5 min unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert **28** aus. Beim Umkristallisieren tritt bereits Zersetzung ein. Hellgelbe Kristalle aus EtOAc. Ausb.: 67 mg (71 %). Schmp.: 196 – 198 °C. – IR (KBr): ν = 3300, 1690, 1669 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, [D_6]DMSO): δ = 3.02 (s, 3 H, N*Me*), 3.76/3.85 (2s, 2 × 3H, 7-O*Me*, 6-O*Me*), 6.17 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, 1-H; nach D_2O-Aust.: s), 6.37 – 7.18 (m, 7 H, NH, 5-H, Ph), 7.38 (s, 1 H, 8-H). – MS (EI, 170 °C): *m/z* (%) = 326 (5) M^+, 324 (9), 296 (7), 235 (10), 165 (23), 164 (21), 136 (14), 121 (11), 93 (87), 77 (100). – $C_{18}H_{18}N_2O_4 \cdot 0.25\ H_2O$ (330.9): ber. C 65.35, H 5.64, N 8.20; gef. C 65.15 H 5.47, N 8.20.

*6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-phenylimino-1,2-dihydro-3,4-isochinolindion (**29**)*

40 mg (0.12 mmol) **28** werden mit 500 mg Kieselgel in 5 mL CH_2Cl_2 im offenen Kolben bei RT 1 h gerührt. Der Ansatz wird filtriert und der Rückstand gründlich mit CH_2Cl_2 gewaschen. Man destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und erhält **29** als Rückstand. Orange Kristalle aus Diisopropylether. Ausb.: 21 mg (54 %). Schmp.: 205 °C. – IR (KBr): ν = 1690, 1622 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.33 (s, 3 H, N*Me*), 3.58/3.96 (2s, 2 × 3H, 7-O*Me*, 6-O*Me*), 6.74 – 7.71 (m, 7 H, 8-H, 5-H, Ph). – MS (EI, 130 °C): *m/z* (%) = 324 (4) M^+, 249 (12), 221 (35), 177 (95), 164 (55), 136 (95), 121 (55), 93 (100), 77 (45). – $C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324.3): ber. C 66.66, H 4.97, N 8.64; gef. C 66.69, H 4.95, N 8.64.

*6,7-Dimethoxy-2-methyl-4-phenylhydrazono-1,3(2H,4H)-isochinolindion (**30**)*

a) 25 mg (0.1 mmol) **13** und 33 mg (0.3 mmol) Phenylhydrazin werden in 4 mL EtOH 20 h unter Rückfluss analog [22] erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert **30** aus. b) Die Mutterlauge von **31** wird i. Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel; Länge: 10 cm, Durchmesser: 2 cm) gereinigt. Mit Diisopropylether/EtOAc (80 : 20) wird **30** eluiert. Gelbe Kristalle aus CH_2Cl_2/Et_2O. Ausb.: a) 19 mg (56 %); b) 25 mg (18 % ber. auf eingesetztes **12** bei der Synthese von **31**). Schmp.: 185 °C. – IR (KBr): ν = 1678, 1630 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.46 (s, 3 H, N*Me*), 3.99/4.07 (2s, 2 × 3 H, 7-O*Me*, 6-O*Me*), 7.12 – 7.62 (m, 7 H, 8-H, 5-H, Ph), 14.12 (s, 1 H, NH). – MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 339 (21) M^+, 249 (5), 221 (13), 177 (36), 165 (23), 136 (40), 121 (23), 93 (47), 77 (100). – $C_{18}H_{17}N_3O_4$ (339.4): ber. C 63.71, H 5.05, N 12.38; gef. C 63.60 H 5.05, N 12.59.

*6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(2-phenylhydrazino)-4-phenylhydrazono-1,4-dihydro-3(2H)-isochinolinon (**31**)*

101 mg (0.4 mmol) **12** mg werden zu einer Lösung von 0.5 mL Phenylhydrazin und 0.5 mL Eisessig in 2 mL H_2O

gegeben. Der Ansatz wird 30 min bei 40 °C in Inertgasatmosphäre gerührt, wobei **31** ausfällt. Gelbe Kristalle aus Acetonitril. Ausb.: 128 mg (74 %). Schmp.: 148 °C (Zers.). – IR (KBr): ν = 3335, 3310, 1629 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (80 MHz, [D_6]DMSO): δ = 3.13 (s, 3 H, N*Me*), 3.83 (s, 6 H, 7-O*Me*, 6-O*Me*), 5.40 ('s', 1 H, 1-H, nach D_2O-Aust.: s), 5.76/6.34 (2s, 2 × 1 H, NH-NH), 6.46 – 7.39 (m, 12 H, 8-H, 5-H, Ph), 13.51 (s, 1 H, =N-NH). – MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 401 (1), 324 (1), 108 (83), 92 (51), 78 (66), 77 (100), 65 (66), 51 (66). – $C_{24}H_{25}N_5O_3$ (431.5): ber. C 66.81, H 5.84, N 16.23; gef. C 66.43 H 5.79, N 15.97.

Dank

Herrn Dr. A. Steigel, Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität Düsseldorf, danken wir für die Aufnahme der 75 MHz ^{13}C-NMR-Spektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

[1] H. Möhrle, W. Nestle, G. Westle, *Pharmazie* **1998**, *53*, 741 – 748.
[2] H. Möhrle, C. Rohn, G. Westle, *Pharmazie* **2006**, *61*, 391 – 399.
[3] B. Lesèche. J. Gilbert, C. Viel, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 143 – 153.
[4] C. Liebermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 2275 – 2287.
[5] N. A. R. Hatam, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1921 – 1932.
[6] H. Möhrle, D. Schittenhelm, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2475 – 2482.
[7] H. Möhrle, M. Biegholdt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, *321*, 759 – 764.
[8] G. Grethe, H. L. Lee, M. Uskokovic, A. Brossi, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 494 – 503.
[9] J. Knabe, J. Kubitz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1964**, *297*, 129 – 140.
[10] J. Knabe, K. Detering, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2873 – 2879.
[11] D. W. Braun, M. Sainsbury, S. F. Dyke, W. G. D. Lugton, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 4519 – 4532.
[12] E. Adler, J. Dahlén, G. Westin, *Acta Chem. Scand.* **1960**, *14*, 1580 – 1596.
[13] G. Andersson, *Acta Chem. Scand*. **1976**, *Ser. B 30*, 64 – 70.
[14] E. Adler, I. Falkehag, B. Smith, *Acta Chem. Scand.* **1962**, *16*, 529 – 540.
[15] E. Adler, B. Berggren, *Acta Chem. Scand.* **1960**, *14*, 529 – 538.
[16] E. Kröger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, *322*, 53 – 58.
[17] H. Möhrle, H. Fietze, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1980**, *313*, 2 – 9.
[18] W. N. Speckamp, J. J. J. de Boer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1983**, *102*, 410 – 414.
[19] H. Kwart, R. W. Spayd, C. J. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2579 – 2580.
[20] P. A. S. Smith, R. O. Kan, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2580 – 2581.
[21] H. Möhrle, B. Grimm. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, *319*, 186 – 187.
[22] S. Petersen, H. Heitzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 283 – 288.
[23] C. Müser, *Dissertation*, Universität Düsseldorf, **1989**.
[24] Z. Horii, C. Iwata, Y. Tamura, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2273 – 2276.
[25] J. N. Ray, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 1618 – 1623.
[26] C. Graebe, A. Pictet, *Liebigs Ann. Chem.* **1888**, *247*, 302 – 306.
[27] G. A. Edwards, W. H. Perkin Jr., F. W. Stoyle, *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 195 – 199.
[28] V. Prelog, K. Wiesner, H. G. Khorana, G. W. Kenner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 453 – 461.
[29] I. G. Hinton, F. G. Mann, *J. Chem. Soc.* **1959**, 599 – 610.
[30] F. A. Mason, W. H. Perkin Jr., *J. Chem. Soc.* **1914**, *105*, 2013 – 2024.