

## Notizen

### 3,4-Dihydroisochinoline, III<sup>1)</sup>

## 1-Substituierte 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isochinoline durch basenkatalysierte Ringtransformation von 1-Furyl-3,4-dihydroisochinolin

Walter Lösel

Boehringer Ingelheim KG, Abteilung Pharmachemie,  
Postfach 200, D-6507 Ingelheim/Rhein

Eingegangen am 29. Juli 1987

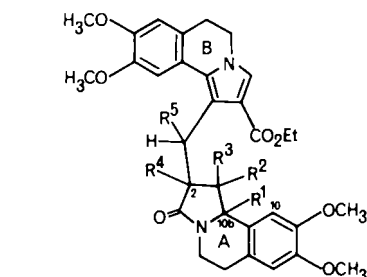
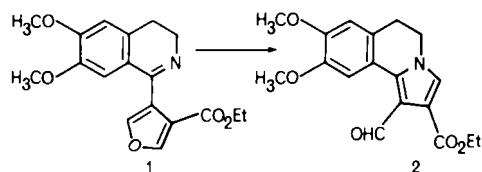
### 3,4-Dihydroisochinolines, III<sup>1)</sup>. — 1-Substituted 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isochinolines by Base-Catalysed Ring Transformation of 1-Furyl-3,4-dihydroisochinolines

The structure of the by-product **3** formed together with **2** by base-catalysed ring transformation of furan **1** was derived from spectroscopic data and the reaction products **4**, **5**, and **6**. The synthesis of **9** from **8** and **1** strongly supports the pathway proposed for its formation.

In einer früheren Mitteilung wurde über eine effiziente und einfache Methode zur Darstellung von 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isochinolin durch basenkatalysierte Umlagerung von 1-Furyl-3,4-dihydroisochinolin berichtet<sup>2)</sup>. Bei diesen Umlagerungsreaktionen entstehen Spuren intensiv rotoranger Nebenprodukte, die sich in den Kristallisationsmutterlaugen anreichern.

### Konstitution von **3**

Bei der Umlagerung des 1-Furyl-3,4-dihydroisochinolins **1** erhält man nach säulenchromatographischer Auftrennung der Kristallisationsmutterlaugen ein Kondensationsprodukt **3**, C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, das zwei Molekülen **1** unter Austritt von HCO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> entspricht.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<b>3</b>	Δ		CHO		Δ
<b>4a,b</b>	Δ		CH <sub>3</sub>		Δ
<b>5</b>	Δ		CH <sub>2</sub> OH	OH	H
<b>6</b>	H	H	CH <sub>2</sub> OH	H	H
<b>7</b>	Δ		CH <sub>2</sub> OH		Δ

Δ = Doppelbindung

Nach dem Protonenresonanzspektrum ist die Bildung von **3** mit einer Umlagerung des Furanrings in **1** verbunden. Neben den Signalen, die den beiden Dimethoxydihydroisochinolin-Ringen zuzuordnen sind, finden sich die Resonanzen einer Formyl- und einer Ethylestergruppierung sowie zweier olefinischer Protonen. Der Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **2** und **3** offenbart beiden Verbindungen gemeinsame, charakteristische Merkmale. In der Tieffeldverschiebung des 10-H-Signals wird die räumliche Nähe der Aldehydgruppe zum Aromaten angezeigt. Diese Zuordnung beruht auf der beträchtlichen Hochfeldverschiebung, die dieses Signal erfährt, wenn **3** mit NaBH<sub>4</sub>/Eisessig<sup>3)</sup> zur ebenfalls intensiv rotorangefarbenen Methylverbindung **4** reduziert wird. Die Signalverdopplung im Protonenresonanzspektrum von **4** beruht vermutlich auf der Existenz zweier stabiler Diastereomere **4a** und **4b**, die sich durch die Konfiguration an der exocyclischen Doppelbindung unterscheiden. Die in Tab. 1 angegebene Zuordnung beruht auf Beobachtungen der <sup>1</sup>H-NMR-Temperaturabhängigkeit, Untersuchungen an Modellschubstanzen und Molekülmodellen. Dem <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **3** sind im Carbonylbereich außer dem Signal der Aldehydgruppe (δ = 183.9) zwei weitere Resonanzlinien (δ = 164.8 bzw. 164.5) zu entnehmen, von denen eine auf die Ethylestergruppe entfällt. Die geringe Dublettaufspaltung der beiden zuletzt genannten Carbonylkohlenstoffsignale im <sup>1</sup>H-Off-resonance-<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum weist auf eine benachbarte C=CH-Gruppe hin.

Die aufgrund der NMR-Daten getroffenen Strukturzuordnungen werden durch das IR-Spektrum ergänzt und bestätigt. Die intensiven Carbonylbanden bei 1630, 1680 und 1715 cm<sup>-1</sup> stehen mit der konjugierten Formyl-, der konjugierten Esterfunktion und dem *N*-verbrückten 5-Ringlactam in Einklang. Die Trisubstitution der beiden Stickstoffatome ergibt sich aus der Abwesenheit austauschbarer Protonen im <sup>1</sup>H-NMR- und entsprechender NH-Absorptionsbanden im IR-Spektrum.

Da IR- und NMR-Spektrum darüber hinaus keine weiteren Aussagen zulassen und das zerfallsarme Massenspektrum außer dem Molekül-Ion und den Fragment-Ionen infolge Seitenkettenabbaus keine die Struktur **3** eindeutig sichernden Schlüssel-Ionen liefert, wurde **3** derivatisiert.

Das ungewöhnliche Reaktionsprodukt **5** entsteht bei der Reduktion von **3** mit NaBH<sub>4</sub> in siedendem Ethanol durch Addition eines Moläquivalents Wasser an das intermediär auftretende, in reiner Form nicht darstellbare Hydroxymethylderivat **7**. Das aufgenommene Wasser wird bereits beim Erhitzen auf Schmelztemperatur unter Rückbildung von **7** wieder abgegeben. Eine ähnlich ausgeprägte Neigung zur Rückbildung einer „orthoquinoiden“ Struktur beobachteten Huisgen et al.<sup>4)</sup> an **5** strukturell sehr nahestehenden Indolizinonderivaten.

Die Struktur von **5** ergibt sich aus den <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>1</sup>H-Off-resonance-<sup>13</sup>C-NMR-Spektren sowie Entkopplungs- und H/D-Austauschexperimenten.

Tab. 1.  $^1\text{H}$ -NMR-(400 MHz)-Daten der Verbindungen **2**, **3** und **4** in  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ -Werte, TMS als interner Standard, Kopplungskonstanten  $J$  in Hz

Verb.	Aromaten-H	CH=C	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CHO	CH <sub>3</sub>	Z/E Ver- hältnis
<b>2</b> <sup>a)</sup>	7.33 (s, 7-H) 8.62 (s, 10-H)	6.71 (s, 3-H)	3.00 (t), 4.07 (t) $J = 7$	3.91 (s), 4.01 (s)	1.37 (t), 4.33 (q) $J = 7$	10.67 (s)	—	—
<b>3</b>	7.27 (s), 7.35 (s) 7.37 (s), 8.88 (s, 10-H)	6.76 (s) 6.84 (s)	2.92 (t), 3.03 (t) 3.64 (t), 4.07 (t) $J = 7$	3.79 (s), 3.91 (s) 3.96 (s), 3.98 (s)	1.24 (t), 4.18 (q) $J = 7$	10.28 (s)	—	—
<b>4a</b> <sup>b)</sup>	7.02 (s), 7.12 (s) 7.69 (s), 7.72 (s)	6.88 (s) 6.98 (s)	2.88 (t), 2.99 (t) 3.50 (t), 4.06 (t) $J = 7$	3.45 (s), 3.67 (s) 3.77 (s), 3.81 (s)	1.24 (t), 4.19 (q) $J = 7$	—	1.63 (s)	65 Z
<b>4b</b> <sup>b)</sup>	7.15 (s), 7.26 (s) 7.27 (s), 7.54 (s)	6.99 (s) 7.00 (s)	2.83 (t), 2.99 (t) 3.50 (t), 4.11 (t) $J = 7$	3.63 (s), 3.80 (s) 3.82 (s), 3.85 (s)	1.13 (t), 4.27 (q) $J = 7$	—	2.31 (s)	35 E

<sup>a)</sup> 90-MHz-Spektrum. — <sup>b)</sup> Gemessen in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ .

Das in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommene Protonenresonanzspektrum weist neben dem AB-Signal der Methylengruppe ( $\delta_{\text{A}} = 4.08$ ,  $\delta_{\text{B}} = 4.14$ ,  $J_{\text{AB}} = 18$  Hz) als auffälligstes Merkmal ein nur im AB-Teil aufgelöstes ABX-Spektrum ( $\delta_{\text{A}} = 4.46$ ,  $\delta_{\text{B}} = 4.64$ ,  $J_{\text{AB}} = 14$ ,  $J_{\text{AX}} = 6$ ,  $J_{\text{BX}} = 4$  Hz) auf, das sich von der Hydroxymethylgruppe ableitet und nach *O*-Deuterierung zu einem AB-Signal kollabiert. Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zur Hydroxylgruppe an C-2, im IR-Spektrum durch die Banden bei 3500 und 3410  $\text{cm}^{-1}$  angezeigt, sind für den langsamen H/D-Austausch und damit für die ungeschmälerete Kopplung der Hydroxymethylprotonen verantwortlich. Durch die mit dem Übergang **3**  $\rightarrow$  **5** verbundenen Konformationsänderungen zeigen im Strukturteil A die Protonen der  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -Brücke anstelle einer Pseudotriplettaufspaltung nun deutlich ausgeprägt das Spinkopplungsmuster eines AA'BB'-Systems. Die getroffenen Zuordnungen werden durch das  $^1\text{H}$ -Off-resonance- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum, das für das Kohlenstoffatom C-2 ein Singulett ( $\delta = 87.6$ ) ausweist, ergänzt und bestätigt. Im Massenspektrum ist, in für tertiäre Alkohole charakteristischer Weise, der Molekülpeak nur sehr schwach, der ( $M - 18$ )-Peak dagegen deutlich ausgeprägt<sup>9)</sup>.

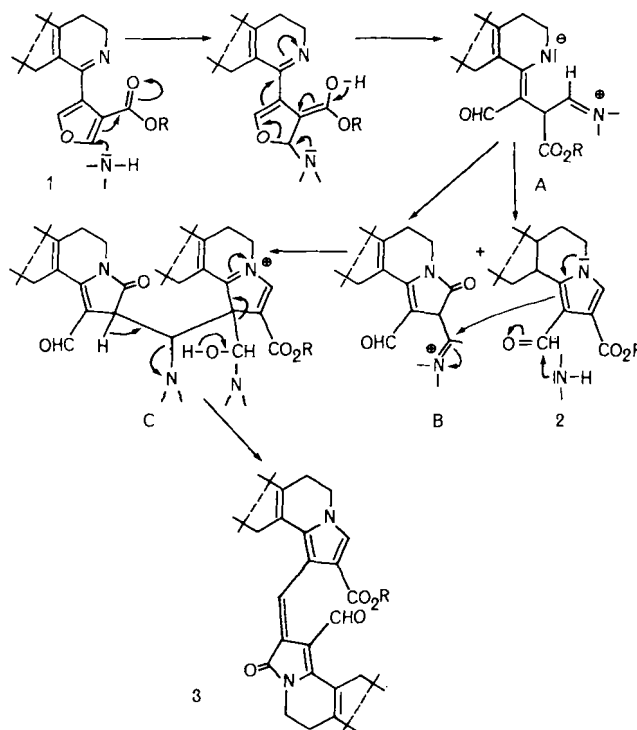
Die Fragment-Ionen mit den Massenzahlen  $m/z = 301$  und  $314$  (Basispeak) bestätigen den Erhalt der Partialstruktur **B** und die Verknüpfung mit dem Strukturelement A über eine Methylengruppe.

Die katalytische Hydrierung von **3** in Gegenwart von Raney-Nickel liefert das diastereomerenfreie Hexahydroderivat **6**, dessen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in voller Übereinstimmung mit dem Strukturvorschlag für das Proton 10b-H und die Methylengruppe der Hydroxymethylgruppe je ein Dublett ( $\delta = 4.78$ ,  $J = 6.0$  Hz und  $\delta = 3.70$ ,  $J = 7.3$  Hz) aufweist. Die Protonensignale der Methylengruppe bilden den AB-Teil eines nur im AB-Teil aufgelösten ABX-Spektrums. Die Signale der Protonen 1-H und 2-H des Pyrrolidinonringes erscheinen zwischen  $\delta = 2.56$  und 3.05 als von den Resonanzlinien der Aryl- $\text{CH}_2$ -Protonen überlagerte, komplizierte Multiplettstrukturen.

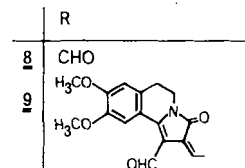
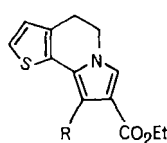
Im Massenspektrum werden wie bei **5** für die Fragment-Ionen  $m/z = 301$  und  $314$  (Basispeak) die höchsten Intensitäten gemessen.

Die Bildung von **3** wird mit einer Kondensationsreaktion von **2** mit dem potentiellen Intermediat **B** erklärt. Beide, **B** und **2**, leiten sich von dem durch Ringöffnung des Furans **1**<sup>1)</sup> gebildeten Dipol **A** durch intramolekulare Ringschlußreaktionen ab. Die Addition von **B** an das  $\beta$ -C-Atom des Enaminocarbonylsystems in **2** führt nach Austritt der katalysierenden Base zum Intermediat **C**, aus dem

durch Übertragung der Formylgruppe auf die eingesetzte Base **3** hervorgeht.



Um den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus zu stützen, wurde die Umlagerung **1**  $\rightarrow$  **2** in Gegenwart der mit **2** um **B** konkurrierenden Thienoverbindung **8** wiederholt. Mit dem positiven Nachweis und der Isolierung von **9** und **3** wird der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus gestützt und die aus spektroskopischen Daten abgeleitete Struktur von **3** auf unabhängigem Wege belegt.



Weiterführende Untersuchungen sollen klären, ob das dargelegte Reaktionsprinzip als Methode zur selektiven 1-Substitution von Pyrroloisochinolin ausgearbeitet werden kann.

Mein besonderer Dank gilt Frau M. Hofmann und Herrn D. Lorch für ihre engagierte Mitarbeit und geschickte Ausführung der experimentellen Arbeiten. Herrn Dr. B. Steffan (Bonn), Herrn J. Krause und Herrn W. Pryss danke ich für die sorgfältigen Kernresonanzmessungen, Herrn Prof. A. Prox (Fa. Dr. Karl Thomae, Biberach) und Herrn R. Diewald für die Aufnahme der Massenspektren.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat nach Tottoli (Firma Büchi), nicht korrigiert. — Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Firma Boehringer Ingelheim KG. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 257 (in Nujol; Intensitätsangaben: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit, sh = Schulter). — UV-Spektren: DMR-21, Carl Zeiss. — <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Bruker WHB 400 und AM 400 (400 MHz), Bruker WH 90 (90 MHz). — <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker WH 400, TMS als interner Standard. — Massenspektren: Varian MAT-CH 7, 70 eV; Direkteinlaßbedingungen; Verdampfungstemperatur ca. 200°C. — Hochauflösungen: AEI-MS 902 DS 30-Kombination; Auflösungsvermögen  $A \geq 16000$ ; Peak-Match-Verfahren. — Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> (Fa. Merck); Fließmittelsysteme: 1 = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol (100:5); 2 = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol (100:3); Sprühreagenz: Iodplatinat<sup>61</sup>. — Mitteldrucksäulenchromatographie: Säulenhöhe 450 mm, Säulendurchmesser 45 mm; Trägermaterial: LiChroprep<sup>®</sup> Si 60 (Fa. Merck), Korngröße 15–25 µm; Eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol (100:1); Betriebsdruck 4 bar.

### Ausgangsverbindungen

4-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyl)-3-furancarbonsäure-ethylester (1)<sup>11</sup>.

1-Formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isochinolin-2-carbonsäure-ethylester (2)<sup>11</sup>.

4-(3,4-Dihydrothieno[2,3-c]pyridin-1-yl)-3-furancarbonsäure-ethylester-hydrochlorid: Darstellung analog Lit.<sup>11</sup>. Ausb. 78%, Schmp. 172–174°C (Ethanol/Ether). — IR: 3130 cm<sup>-1</sup> w, 3080 w, 3050 w, 2600 br m, 1820 w, 1720 s, 1635 s, 1585 m, 1550 s. — <sup>1</sup>H-(90 MHz)-NMR (Base, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.04 (t, J = 7 Hz; 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.81 („t“; 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.92 („t“; 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.09 (q, J = 7 Hz; 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 6.92 und 7.29 jeweils (d, J = 5.5 Hz; 1H, Thiophen-H), 7.64 und 8.0 jeweils (d, J = 2 Hz; 1H, Furan-H).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>5</sub>S (311.8)

Ber. C 53.93 H 4.53 Cl 11.37 N 4.49 S 10.28

Gef. C 53.70 H 4.57 Cl 11.32 N 4.45 S 10.19

9-Formyl-4,5-dihydrothieno[3,2-g]indolizin-8-carbonsäure-ethylester (8): Darstellung aus 4-(3,4-Dihydrothieno[2,3-c]pyridin-1-yl)-3-furancarbonsäure-ethylester analog Lit.<sup>11</sup>. Ausb. 98%; Schmp. 128°C (Essigester). — IR: 3110 cm<sup>-1</sup> m, 3000 w, 1690 s, 1650 s, 1545 s, 1525 s. — <sup>1</sup>H-(90 MHz)-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.38 (t, J = 7 Hz; 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.07 (t, J = 6.5 Hz; 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.11 (t, J = 6.5 Hz; 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.31 (q, J = 7 Hz; 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 6.94 und 7.32 jeweils (d, J = 5.5 Hz; 1H, Thiophen-H), 7.34 (s; 1H, Pyrrol-H), 10.59 (s; 1H, CHO). — MS: m/z (%) = 275 (79, M<sup>+</sup>), 246 (100, M – CHO), 230 (16), 201 (32, C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NOS), 173 (22, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NS), 145 (16).

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>S (275.2) Ber. C 61.09 H 4.73 N 5.09 S 11.65

Gef. C 60.85 H 4.81 N 5.12 S 11.71

2-[2-(Ethoxycarbonyl)-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isochinolin-1-ylmethyl]-1-formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isochinolin-3(2H)-on (3): Die Umsetzung von 600 g (1.82 mol) 1 durch 2stdg. Sieden in 1 l Morpholin führt zu 2 und 3, das aus den Kristallisationsmutterlaugen von 2 durch zweimalige Mitteldrucksäulenchromatographie abgetrennt wird. Ausb. 960 mg (0.18%); rotorange, feine Nadeln; Schmp. 244–245°C (Essigester); R<sub>f</sub> = 0.76 (System 1). — IR: 1715 cm<sup>-1</sup> s, 1680 s, 1630 s, 1600 s. — UV (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 244 nm (4.45), 270 (4.35), 297 (4.31), 350 (4.07), 480 (4.31). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.3 (1 C; CH<sub>3</sub>), 28.9 und 29.2 (2 C; C-6,6'), 36.0 und 44.8 (2 C; C-5,5'), 56.0 (2 C; 2 × OCH<sub>3</sub>), 56.2 und 56.3 (2 C; 2 × OCH<sub>3</sub>), 59.5 (1 C; CH<sub>2</sub>OCO), 109.0 und 110.6 (2 C; C-7,7'), 111.3 (2 C), 112.3, 114.7, 115.7, 117.4, 121.7, 124.7, 126.3, 126.7, 131.2, 131.8, 134.5 (jeweils 1 C), 148.1, 148.2, 148.4 und 150.1 (4 C; C-8,8',9,9'), 152.3 (1 C; C-10b), 164.5 und 164.8 (2 C; C-3, CO<sub>2</sub>R), 183.9 (1 C; CHO). — MS: m/z (%) = 584 (100, M<sup>+</sup>), 555 (22, M – CHO), 538 (10), 511 (95, M – CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 495 (21), 269 (53).

C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (584.6) Ber. C 67.79 H 5.52 N 4.79

Gef. C 67.35 H 5.59 N 4.54

2-[2-(Ethoxycarbonyl)-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isochinolin-1-ylmethyl]-5,6-dihydro-8,9-dimethoxy-1-methylpyrrolo[2,1-a]isochinolin-3(2H)-on (4): 100 mg (0.17 mmol) 3 werden nach Anlösen mit 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durch Zugabe von 10 ml siedendem Eisessig vollständig in Lösung gebracht und nach Abkühlen auf Raumtemp. durch langsames, portionsweises Zugeben von festem NaBH<sub>4</sub> reduziert. Nach etwa 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird mit verd. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und der nach Abdampfen des Solvens verbleibende Rückstand an Kieselgel (Eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol 100:3) gereinigt. Das rotorange, analysenreine Produkt konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausb. 76 mg (78%); R<sub>f</sub> = 0.64 (System 1). — IR: 1700 cm<sup>-1</sup> s, 1680 sh, 1670 s, 1610 m. — UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 452 nm (4.08), 282 (4.42). — MS: m/z (%) = 570 (100%, M<sup>+</sup>), 524 (7), 497 (10, M – CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 301 (16, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>).

C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (570.65) Ber. C 69.45 H 6.01 N 4.91

Gef. C 69.08 H 6.10 N 4.77

2-[2-(Ethoxycarbonyl)-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isochinolin-1-ylmethyl]-5,6-dihydro-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isochinolin-3(2H)-on (5): Zu einer Lösung von 150 mg (0.26 mmol) 3 in 200 ml siedendem Ethanol fügt man langsam portionsweise festes NaBH<sub>4</sub>, bis eine farblose Lösung entsteht. Nach 30 min kühlt man auf Raumtemp. ab, engt i. Vak. zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser. Der nach Entfernen des Solvens verbleibende Rückstand wird aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Ausb. 60 mg (53%); Schmp. 181–183°C; R<sub>f</sub> = 0.26 (System 1). — IR: 3500 cm<sup>-1</sup> br w, 3410 br w, 1740 sh, 1690 s, 1670 s, 1650 sh, 1610 m, 1560 w, 1520 s, 1500 s. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.31 (t, J = 7 Hz; 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), AA'BB'-Spektrum (δ = 2.59 und 2.80, 6-H; 3.30 und 4.30, 5-H), 2.93 (t, J = 6.5 Hz; 2H, 5'-H), 3.46 (s, br; 1H, ex, OH), 3.72, 3.88 und 3.90 (3 s; 12H, 4 × OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, br; 1H, ex, OH), 4.03 (t, J = 6.5 Hz; 2H, 6'-H), AB-Signal (δ<sub>A</sub> = 4.08, δ<sub>B</sub> = 4.14; J<sub>AB</sub> = 18 Hz), 4.24 (q, J = 7 Hz; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), ABX-Signal (δ<sub>A</sub> = 4.46, δ<sub>B</sub> = 4.64; J<sub>AB</sub> = 14, J<sub>AX</sub> = 6, J<sub>BX</sub> = 4 Hz), 6.62, 6.69, 7.25, 7.32 und 7.36 (5 s; 5H, 4 Aromaten-H, 1 Pyrrol-H). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.3 (1 C; CH<sub>3</sub>), 21.4 (1 C; CH<sub>2</sub>), 29.0 und 29.6 (2 C; C-6,6'), 35.6 und 44.9 (2 C; C-5,5'), 55.8 und 55.9 (jeweils 2 C; 4 × OCH<sub>3</sub>), 56.2 (1 C; CH<sub>2</sub>O), 59.7 (1 C; CH<sub>2</sub>OCO), 87.6 (1 C; C-2), 108.1 und 110.7 (2 C; C-7,7'), 111.2, 111.3, 113.9, 115.5, 121.4, 124.5, 125.8, 127.1, 127.5, 128.1, 133.0 (jeweils 1 C), 147.4, 147.7, 148.0 und 148.8 (4 C; C-8,8',9,9'), 152.0 (1 C; C-10b), 165.6 und 170.5

(2 C; C-3, CO<sub>2</sub>R). — MS:  $m/z$  (%) = 604 (2, M<sup>+</sup>), 586 (37, M — H<sub>2</sub>O), 570 (31), 314 (100, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>), 301 (96, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>), 286 (27), 270 (22).

C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (604.7) Ber. C 65.55 H 6.00 N 4.63  
Gef. C 65.21 H 6.08 N 4.43

2-[2-(Ethoxycarbonyl)-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrulo[2,1-*a*]-isochinolin-1-ylmethyl]-1,5,6,10b-tetrahydro-1-(hydroxymethyl)-8,9-dimethoxypyrrulo[2,1-*a*]isochinolin-3(2H)-on (**6**): 290 mg (0.50 mmol) **3** werden in 60 ml Toluol/Methanol (2:1) in Gegenwart von Raney-Nickel bei 5 bar und 20°C 45 min hydriert. Es wird wie üblich aufgearbeitet, an einer Kieselgelsäule (Eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol 100:2) gereinigt und aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Ausb. 143 mg (43%); Schmp. 164–167°C;  $R_f$  = 0.28 (System 2). — IR: 3420 cm<sup>-1</sup> m, 3200 w, 1695 s, 1675 s, 1660 s, 1610 m. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.31 (t,  $J$  = 7 Hz; 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.60 (s; 1H, ex, OH), 2.56–2.65 und 2.79–3.05 (2 m; 6H, 2 × ArCH<sub>2</sub>, 1,2-H), 3.37 und 4.39 (2 m; 2H, 5-H), ABX-Signal (δ<sub>A</sub> = 3.59, δ<sub>B</sub> = 3.47;  $J_{AB}$  = 12,  $J_{AX}$  = 3.5,  $J_{BX}$  = 2.5 Hz), 3.70 (d,  $J$  = 7.3 Hz; 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.79, 3.86, 3.89, 3.94 jeweils (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97–4.16 (m; 2H, 5'-H), 4.26 (q,  $J$  = 7.0 Hz; 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.78 (d,  $J$  = 6.0 Hz; 1H, 10b-H), 6.50, 6.64, 6.74, 7.34 und 7.62 (5 s; 5H, 4 Aromaten-H, 1 Pyrrol-H). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.5 (1 C; CH<sub>3</sub>), 21.2 (1 C; CH<sub>2</sub>), 28.6 und 29.9 (2 C; C-6,6'), 36.9, 44.5, 45.2, 45.7 (jeweils 1 C), 55.9, 56.0, 56.1 und 56.3 (4 C; 4 × OCH<sub>3</sub>), 57.8, 58.9 (jeweils 1 C), 59.5 (1 C; CH<sub>2</sub>OCO), 108.5 und 109.3 (2 C; C-7,7'), 111.5, 112.3, 113.7, 119.5, 122.5, 124.5, 125.2, 126.1, 127.3, 127.5 (jeweils 1 C), 147.3, 148.0, 148.2 und 148.5 (4 C; C-8,8',9,9'), 168.9, 174.4 (2 C; C-3, CO<sub>2</sub>R). — MS:  $m/z$  (%) = 590 (47, M<sup>+</sup>), 560 (10, M — CH<sub>2</sub>O), 544 (15), 526 (12), 517 (13, M — CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 485 (20), 314 (100, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>), 301 (32, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>), 286 (32), 270 (42), 242 (20), 192 (28).

C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (590.7) Ber. C 67.10 H 6.48 N 4.74  
Gef. C 66.94 H 6.53 N 4.73

2-[8-(Ethoxycarbonyl)-4,5-dihydrothieno[3,2-*g*]indolizin-9-ylmethyl]-1-formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrulo[2,1-*a*]isochinolin-3(2H)-on (**9**): 1.0 g (3.30 mmol) **1** und 1.0 g (3.63 mmol) **8** werden in 20 ml frisch destilliertem Morpholin solange unter Rückfluß erhitzt, bis kein **1** mehr nachweisbar ist. Nach Entfernen des Solvens wird der Rückstand an einer Kieselgelsäule (Eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol 100:2) chromatographiert. Die vereinigten rotorangen Frak-

tionen werden dünnschichtchromatographisch (System 2) aufgetrennt. Nach Kristallisation aus Essigester/Petrolether Ausb. 13 mg rote Kristalle; Schmp. >190°C (Zers.),  $R_f$  = 0.54 (System 2). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.24 (t,  $J$  = 7.0 Hz; 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.96 und 3.08 jeweils (t,  $J$  = 6.5 Hz; 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.76 und 4.14 jeweils (t,  $J$  = 6.5 Hz; 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.99 und 4.00 jeweils (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.22 (q,  $J$  = 7.0 Hz; 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 6.93 und 7.19 jeweils (d,  $J$  = 5.5 Hz; 1H, Thiophen-H), 6.85, 7.38, 7.44 und 8.74 (4 s; 4H, 1 CH=C, 1 Pyrrol-H, 2 Aromaten-H), 10.22 (s; 1H, CHO). — MS:  $m/z$  (%) = 530 (63, M<sup>+</sup>), 502 (12, M — CO), 484 (8, M — C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH), 457 (100, M — CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 242 (50, 1/2 × 484).

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Ber. 530.1510 Gef. 530.1506

#### Versuche zur Isolierung von 7

a) *Durch Reduktion von 3*: 30 mg (0.05 mmol) **3** werden in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran mit BH<sub>4</sub> reduziert. Es wird wie üblich aufgearbeitet. Versuche, **7** durch dünnschichtchromatographische Auftrennung zu isolieren, führten wegen nicht kontrollierbarer Zersetzungsreaktionen nicht zum Ziel.

b) *Durch Thermolyse von 5*: 50 mg (0.08 mmol) **5** werden durch kurzzeitiges Erhitzen auf Schmelztemp. in **7** übergeführt. Versuche, das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel zu reinigen, führten zu keinem einheitlichen Produkt.

#### CAS-Registry-Nummern

**1**: 87468-66-4 / **2**: 96594-41-1 / **3**: 111997-62-7 / **4a** (E-Isomer): 111997-63-8 / **4b** (Z-Isomer): 111997-66-1 / **5**: 112020-93-6 / **6**: 112020-94-7 / **7**: 112020-95-8 / **8**: 111997-64-9 / **9**: 111997-65-0 / 4-(3,4-Dihydrothieno[2,3-*c*]pyridin-1-yl)-3-furancarbonsäureethylester-hydrochlorid: 111997-67-2

<sup>1)</sup> II. Mitteilung: W. Lösel, K. H. Pook, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2553.

<sup>2)</sup> W. Lösel, H. Daniel, *Chem. Ber.* **118** (1985) 413.

<sup>3)</sup> C. Djerassi, H. J. Monteiro, A. Walser, L. J. Durham, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966) 1792.

<sup>4)</sup> R. Huisgen, H. Seidl, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2019.

<sup>5)</sup> D. H. Williams, I. Fleming, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

<sup>6)</sup> E. Schlittler, J. Hohl, *Helv. Chim. Acta* **35** (1952) 40.

[210/87]