

75)

Sonderdruck aus

## **Archiv der Pharmazie**

316. Band, Heft 9, Seite 773—781

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

---

**Elektronenstoßinduzierter Verlust der Substituenten an C-5 und C-8 bei  
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinen, 1. Mitt.**

**Synthese eines 4-Acetyl-pyrrolo[1,2-b]isochinolins**

Frank Knefeli, Klaus K. Mayer, Theodor Poettinger, Georg Stöber und  
Wolfgang Wiegreb<sup>\*)\*\*\*)\*\*\*</sup>

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 773–781 (1983)

## Elektronenstoßinduzierter Verlust der Substituenten an C-5 und C-8 bei 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, 1. Mitt.

### Synthese eines 4-Acetyl-pyrrolo[1,2-*b*]isochinolins

Frank Knefeli, Klaus K. Mayer, Theodor Poettinger, Georg Stöber und Wolfgang Wiegrebe<sup>\*)\*\*\*)\*\*\*</sup>)

Naturwissenschaftliche Fakultät IV – Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg,  
Postfach 397, D 8400 Regensburg  
Eingegangen am 5. August 1982

Die Herstellung des 4-Acetyl-pyrrolo[1,2-*b*]isochinolins **3** wird beschrieben.

#### Electron-Impact Induced Loss of C-5/C-8 Substituents in the Molecular Ions of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines, I: Synthesis of a 4-Acetylpyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline

The synthesis of the 4-acetylpyrrolo[1,2-*b*]isoquinoline **3** is described.

Das Dihydroderivat **2** des Naphthoindolizidin-Alkaloids Vinceten (**1**) verliert im Massenspektrometer die gesamte Seitenkette als  $C_4H_9O$ -Radikal in einstufiger Reaktion<sup>1)</sup>. Wir haben diese Abspaltung früher als charakteristisch für Hydroxybutyl-substituierte Naphthaline<sup>2)</sup> angesehen, *Walther* fand jedoch, daß diese zwar die *gesamte* C-Kette, aber unter Übertragung eines Wasserstoffs auf den aromatischen Molekülteil übertragen<sup>3)</sup>, während Anisole mit 3'-Hydroxybutyl-Seitenkette wohl die Elemente  $C_4H_9O$  verlieren, aber zweistufig als  $C_3H_6O + CH_3$ -Radikal<sup>4)</sup>. Dihydrovinceten (**2**) ist jedoch nicht nur ein Naphthalin-Derivat, sondern zugleich ein C-8-substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin. Wir prüften daher, inwieweit C-8-substituierte Tetrahydroisochinoline diese auf den ersten Blick unerwartete Spaltung an einem  $sp^2$ -hybridisierten C zeigen. Dazu mußten entspr. Modellsubstanzen des Dihydrovincetens (**2**) hergestellt werden.

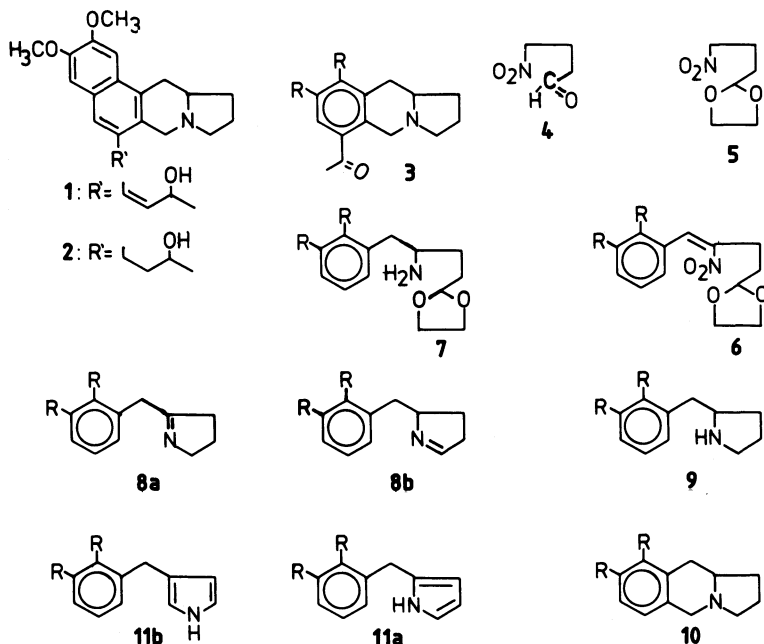
Als Modelle bieten sich Pyrrolo[1,2-*b*]isochinoline an, die an C-4 geeignet substituiert sind, z.B. **3**. Die elektronenstoßinduzierte  $CH_3O$ -Eliminierung (s. 4. Mitt.) aus dem  $M^+$  der Vorstufe **10** veranlaßte uns, das Isomer **12** herzustellen und entsprechend zu untersuchen.

#### Synthese des 4-Acetyl-1,2-dimethoxy-5,7,8,9,9a,10-hexahydropyrrolo[1,2-*b*]isochinolins (**3**)

Wir gingen von 4-Nitrobutanal (**4**) aus (Schema 1), das analog<sup>5)</sup> aus Nitromethan und Acrolein gewonnen wurde. Gute Qualität des Nitromethans, weitgehender Lichtaus-schluß und schnelles Herausdestillieren von **4** aus dem polymeren Reaktionsgemisch

\*\*) Hauptsächlich aus den Dissertationen *Th. Poettinger* und *G. Stöber*, Regensburg 1979 bzw. 1981.

\*\*\*) Dem Andenken an Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. *K. Mothes* gewidmet.



Schema 1

R = OCH<sub>3</sub>

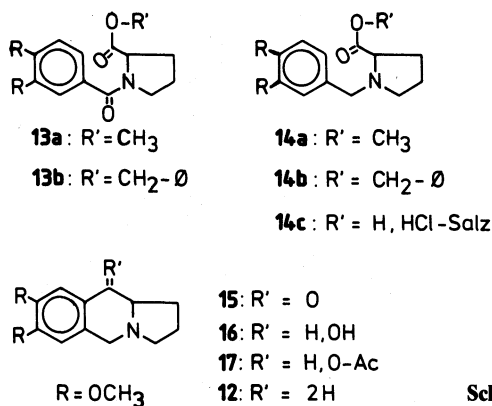
führen zu gegenüber<sup>5)</sup> deutlich erhöhter Ausbeute. – Das äußerst reaktionsfreudige **4** wird in das Dioxolan **5**<sup>6)</sup> überführt; zahlreiche Versuche, **5** mit 2,3-Dimethoxybenzaldehyd mittels KOH, NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NaH oder Triton B zu kondensieren, schlugen fehl. Zusatz von n-Butylamin<sup>7)</sup> zur Lösung des Aldehyds in **5** und geduldiges Warten führten schließlich zum Ziel: Nach 3 Wochen erschienen die ersten Kristalle von **6**, nach 7 Wochen lohnte sich das Aufarbeiten. – Alanat-Reduktion führte zum Amin **7**, dessen M<sup>+</sup> im Massenspektrometer in erheblichem Ausmaß (48% rel. Int.) ein CH<sub>3</sub>O<sup>•</sup>-Radikal abspaltet. Säurekatalysierte Hydrolyse des Aldehydacetals und Ringschluß führten zu den Δ<sup>1</sup>-Pyrrolinen **8a** und **8b**, die nach dem Integral des HC=N-Protons (0.6 Protonen) etwa im Verhältnis 1:2 vorliegen. Das MS steht damit in Einklang: Das Fragment der Benzylspaltung (s. **8b**) tritt bei m/z 136 nur mit 33% rel. Int. auf. Als Basepeak des Gemisches beider Tautomere **8a** und **8b** wird (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O)<sup>+</sup> bei m/z 188 beobachtet. – Da die Alanat-Reduktion von **8a** und **8b** zum 2-Benzyl-pyrrolidin **9** führt, wurde das **8a/8b**-Gemisch nicht getrennt.

**9** wurde formyliert, nach *Bischler-Napieralski* zum Ring geschlossen und mit Boranat zu **10** hydriert. Behandlung mit Sulfoessigsäure<sup>8)</sup> führte zu **3**. Die ms CH<sub>3</sub>O- bzw. H<sub>3</sub>C-CO-Abspaltungen aus M<sup>+</sup> von **3** werden in der 4. Mitt. besprochen.

Da die Umsetzung von **5** zu **6** (s.o.) sehr zeitaufwendig ist, wurde **10** auf einem 2. Weg (Schema 1) hergestellt. Aus 2,3-Dimethoxybenzylchlorid und Pyrrolylmagnesiumchlorid erhielten wir erwartungsgemäß<sup>9)</sup> die isomeren Benzylpyrrole **11a** (Hauptprodukt) und **11b**. **11a** färbt sich auf dem DC mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd/HCl rotviolett, **11b**

blauviolett. Beide IR-Spektren zeigen scharfe NH-Schwingungen, die UV-Spektren sind identisch, desgleichen die MS-Fragmentierungen in qualitativer Hinsicht: Das Fragment bei  $m/z$  80 (99 % bzw. 100 %), das durch  $\beta$ -Spaltung entsteht, lagert sich nach <sup>10)</sup> zum Pyridinium-Ion um. – Die NMR-Spektren unterscheiden sich im Integral der bei tiefem Feld in Resonanz tretenden N-CH=C-Protonen. – **11a** wurde katalytisch zu **9** (Schema 1) hydriert. **3** und **10** verlieren im MS einstufig ein  $\text{CH}_3\text{O}^\cdot$ -Radikal. Daß hier eine Umlagerung der Molekül-Ionen vorausgeht, wurde durch die ms Untersuchung des mit **10** isomeren **12** erhärtet (s. 4. Mitt.).

### Synthese von 2,3-Dimethoxy-5,7,8,9,9a,10-hexahydropyrrolo[1,2-b]isochinolin (**12**)



Schema 2

Wir setzten L-Prolinmethylester-HCl<sup>11)</sup> mit 3,4-Dimethoxybenzoesäure zu **13a** um, stellten jedoch fest, daß bei der Herstellung des Prolinmethylesters nach *Govindachari*<sup>11)</sup> ein Gemisch mit L-Prolin-HCl anfällt. Günstiger ist L-Prolinbenzylester-HCl<sup>12)</sup>, dessen Kondensation mit 3,4-Dimethoxybenzoesäure nach der N,N-Dicyclohexylcarbodiimid-Methode<sup>13)</sup> in guter Ausbeute zum Ester-Amid **13b** führt. *Borch-Reduktion*<sup>14)</sup> führte zu den Amino-Estern **14a** und **14b**, Hydrogenolyse oder Hydrolyse mit konz. HCl von **14b** zu **14c** lieferten gegenüber der NaOH-Hydrolyse bessere Ausbeuten; **14c** wurde mit PPA zum Aminoketon **15** cyclisiert, das zu **16** hydriert wurde. **16** ließ sich über **17** zu **12** hydrogenolisieren. – Die O-Acetate **17** verlieren im MS AcOH durch *McLafferty-Umlagerung* und Pyrrolin durch RDA-Zerfall, gefolgt von Keten-Abspaltung. – **12** zeigt hauptsächlich RDA-Zerfall, gefolgt von  $\text{CH}_3$ -Verlust; eine  $\text{OCH}_3$ -Eliminierung wird nicht beobachtet.

### Experimenteller Teil

*Schmp.*: Apparatur nach Tottoli (Firma Büchi), (nicht korr.). – *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Regensburg (Leiter: G. Wandinger). – *IR*: Beckman Acculab III. <sup>1</sup>H-NMR: Varian EM 360 (60 MHz), Bruker (90 MHz),  $\text{CDCl}_3$ , TMS inn. Stand. bei 30°. *MS*: Varian MAT CH5; Anregungsenergie 70 eV. Signale mit einer rel. Intensität < 1 % sind nicht aufgeführt.

Rel. Intensitäten und metastabile Ionen (\*) sind in Klammern angegeben. *Hochauflösende MS, DADI und Linked Scan*: Varian MAT 311A. *UV*: Shimadzu 210, Uvikon 810 (Kontron); in Methanol (Uvasol® Merck) bei 10 mm Schichtdicke.

#### 4-Nitrobutanal (4)

28 g (0.5 mol) frisch dest. Acrolein in 61 g (1 mol) frisch dest. Nitromethan (99 %) wurden unter Lichtausschluß innerhalb 4 h unter Rühren zu 224 g (4 mol) Nitromethan (99 %) und 7 ml Triton B bei  $-3^{\circ}$  bis  $-8^{\circ}$  getropft. Danach wurden 5 ml konz. HCl in 20 ml  $H_2O$  bei  $0^{\circ}$  zugegeben. Nach 30 min Rühren wurde die  $H_2O$ -Phase abgetrennt, die org. Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. I. Vak. wurden  $Et_2O$ , Acrolein und Nitromethan bei Raumtemp. abgezogen (Kühlung  $-20^{\circ}$  mit Kryostat, Vorlage mit flüssigem  $N_2$  gekühlt). Der hellgelbe Rückstand wurde in einen kleinen Kolben umgefüllt und der Aldehyd i. Vak. aus dem Gemisch herausdestilliert, wobei das Ölbad schnell aufgeheizt wurde, aber die Temp. nie  $120^{\circ}$  übersteigen durfte, da sonst kleine Explosionen eintraten (Sdp.<sub>0.1</sub>  $55-60^{\circ}$ ). Farblose Flüssigkeit. Ausb.: 9 g (15 %, bez. auf Acrolein, Lit.<sup>5)</sup>. Sdp.  $86-87^{\circ}$ . IR (Film):  $1710\text{ cm}^{-1}$  (CO).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 2.00–3.00 (m; 4H,  $CH_2CH_2$ ), 4.52 (t; J = 6.5 Hz, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 9.71 (s; 1H, CHO).

#### 2-(3-Nitropropyl)-1,3-dioxolan (5)

18 g (0.15 mol) 4, 9.5 g (0.15 mol) Ethylenglykol, 150 ml absol. Benzol und 1 g p-Toluolsulfonsäure wurden 3 h am Wasserabscheider gekocht. Nach Erkalten wurde mit  $NaHCO_3$ -Lösung und  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde destilliert (Sdp.<sub>0.1</sub>  $75^{\circ}$ ). Farblose Flüssigkeit. Ausb.: 18 g (75 %); Lit.<sup>6)</sup>: 46.5 %. MS (70 eV): m/z = 161 (1 %,  $M^{+}$ ), 160 (3 %), 115 (1 %), 99 (3 %), 86 (5 %), 73 (100 %).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 1.53–2.50 (m; 4H,  $CH_2CH_2CHO_2$ ), 3.91, 3.97 (s; 4H,  $OCH_2CH_2O$ ), 4.42 (t; J = 6.5 Hz, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 4.86 (t; J = 4 Hz, 1H, CHO<sub>2</sub>).

#### 2-[3-Nitro-4-(2,3-dimethoxyphenyl)-buten(3)yl]-1,3-dioxolan (6)

16.6 g (0.1 mol) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd wurden in 16.1 g (0.1 mol) 5 unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde 1 ml (0.01 mol) n-Butylamin zugegeben. Der Ansatz blieb vor Licht geschützt 7 Wochen unter gelegentlichem Umschütteln stehen. Das Fortschreiten der Reaktion wurde dc verfolgt ( $SiO_2/CH_2Cl_2$ ). Die gelben Kristalle wurden in wenig  $Et_2O$  suspendiert, abgesaugt und aus  $Et_2O$  umkristallisiert. Zur Analyse wurde eine Probe durch präp. DC ( $Al_2O_3/CH_2Cl_2$ ) gereinigt. Ausb.: 17 g (55 %), Schmp.  $58^{\circ}$ .  $C_{15}H_{19}NO_6$  (309.31) Ber. C 58.2 H 6.19 N 4.5; Gef. C 58.2 H 6.17 N 4.9. MS (75 eV; 311 A): m/z = 309 (5 %  $M^{+}$ ), 278 (5 %), 223 (7 %), 86 (44 %), 73 (100 %).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 1.72–2.23 (m; 2H,  $CH_2CHO_2$ ), 2.78–3.18 (m; 2H, = $CCH_2$ ), 3.87, 3.92 (s; 10H,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2O$ ), 4.94 (t; J = 4 Hz, 1H,  $CHO_2$ ), 6.93–7.22 (m; 3H, ArH), 8.25 (s; 1H, CH=). UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) = 226 sh (4.06), 314 nm (3.85).

#### 2-[3-Amino-4-(2,3-dimethoxyphenyl)-butyl]-1,3-dioxolan (7)

15.5 g (0.05 mol) 6 wurden in 500 ml absol.  $Et_2O$  gelöst und unter leichtem Sieden zu 5.7 g (0.15 mol)  $LiAlH_4$  in 400 ml absol.  $Et_2O$  getropft. Aufarbeitung wie üblich. Der gelbe, zähe Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert (Sdp.  $10^{-5}$ ,  $150^{\circ}$ ), zähes Öl. Ausb.: 7 g (50 %).  $C_{15}H_{23}NO_4$  (281.34) Ber. C 64.0 H 8.24 N 5.0; Gef. C 64.1 H 8.35 N 5.3. IR (Film):  $3360, 3290\text{ cm}^{-1}$  (NH). MS (75 eV; 311 A): m/z = 281 (5 %  $M^{+}$ ), 280 (13 %), 250 (48 %), 180 (59 %), 151 (65 %), 73 (100 %).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 1.40 (s; 2H,  $NH_2$ ), 1.64–2.00 (m; 4H,  $CH_2CH_2CHO_2$ ), 2.35–3.08 (m; 3H,  $ArCH_2CH$ ), 3.82, 3.85 (s; 6H,  $OCH_3$ ), 3.93 (s; 4H,  $OCH_2CH_2O$ ), 4.90 (t; j = 4 Hz, 1H,  $CHO_2$ ), 6.60–7.20 (m; 3H, ArH). UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) = 218 sh, (3.93), 278 nm (3.09).

2-(2,3-Dimethoxybenzyl)- $\Delta$ 1-pyrrolin (**8a**) und 5-(2,3-Dimethoxybenzyl)- $\Delta$ 1-pyrrolin (**8b**)

4.22 g (0.015 mol) **7** wurden in 5 ml EtOH gelöst und so schnell mit 10 ml 7.5 N-HCl versetzt, daß der Reaktionsansatz heiß wurde und HCl-Dämpfe aufstiegen. Nach der Zugabe wurde ca. 10 min gekocht, bis sich der Ansatz rotbraun färbte. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit 10 ml H<sub>2</sub>O verdünnt, mit 50-proz. NaOH alkalisiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknete Lösung wurde eingengt, der Rückstand im Kugelrohr destilliert (Sdp.<sub>0.4</sub> 170°) und das Öl durch präp. DC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/MeOH) gereinigt; das Gemisch der Tautomere wurde analysiert und weiterverarbeitet. Ausb.: 0.6 g (18 %). C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (219.27) MS (70 eV): m/z = 219 (M<sup>+</sup>), 218, 204, 191, 190 (\*164.84), 189, 188 (\*161.39), 151, 136 (\*122.49), 91. MS (80 eV; 112 S): m/z = 219 (M<sup>+</sup>), 191, 190, 189, 188, 173, 136. <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.05–3.35 (m; 7–8H, ArCH<sub>2</sub>, Pyrrolinteil), 3.86 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 6.60–7.10 (m; 3H, ArH), 7.56 (m; 2/3H, N=CH). UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) = 220 (3.88), 268 nm (2.93).

2-(2,3-Dimethoxybenzyl)-pyrrolidin (**9**)

a) 4.35 g (0.02 mol) **11a** wurden in 70 ml Eisessig gelöst und an 250 mg Platin(IV)-oxid (Hydrat, vorhydriert) bei Raumtemp. hydriert. Es wurde abfiltriert, auf 20 ml eingengt, mit 20 ml H<sub>2</sub>O verdünnt, unter Kühlung mit 50-proz. NaOH alkalisiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die org. Phase wurde mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde im Kugelrohr destilliert (Sdp.<sub>0.1</sub> 120°). Farbloses Öl. Ausb.: 3.3 g (74 %).

b) 0.5 g (2.3 mmol) **8a/8b** wurden in 10 ml absol. Et<sub>2</sub>O gelöst und zu der eisgekühlten Suspension von 0.5 g (13 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 25 ml absol. Et<sub>2</sub>O getropft. Es wurde 3 h gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert (Sdp.<sub>0.1</sub> 120°); farbloses Öl. Ausb.: 0.2 g (40 %). C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (221.29) Ber. N 6.3; Gef. N 6.3. IR (Film): 3335 cm<sup>-1</sup> (NH). MS (12 eV): m/z = 221 (3 % M<sup>+</sup>), 190 (13 %), 98 (3 %), 84 (3 %), 70 (100 %). MS (70 eV): m/z = 221 (1 % M<sup>+</sup>), 220 (1 %), 190 (18 %, \*163.35), 152 (5 %), 151 (3 %), 136 (10 %), 91 (20 %), 84 (14 %), 70 (100 %). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.13–2.04 (m; 4H, H-3, H-4), 2.11 (s; 1H, NH), 2.55–3.48 (m; 5H, H-2, H-5, ArCH<sub>2</sub>), 3.83, 3.86 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 6.62–7.22 (m; 3H, ArH). UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) = 218 sh (3.68), 272 nm (3.15).

1,2-Dimethoxy-5,7,8,9,9a,10-hexahydro-pyrrolo[1,2-b]isochinolin (**10**)

2.7 g (0.012 mol) **9** wurden unter Kühlung mit 4.6 g (0.1 mol) 98–100-proz. Ameisensäure versetzt und 2 h bei 180° im offenen Kolben gehalten. Das N-Formylderivat wurde in 30 ml absol. Toluol gelöst und nach Zugabe von 15 ml POCl<sub>3</sub> 1 h gekocht. Der Reaktionsansatz wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 50 ml dest. MeOH gelöst und mit 2N-NaOH auf pH 8 eingestellt. Unter Kühlung wurde die Lösung mit 460 mg (0.012 mol) NaBH<sub>4</sub> versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wurde auf ca. 10 ml eingengt, mit 25 ml H<sub>2</sub>O verdünnt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Solvens wurde abdestilliert, der Rückstand sc (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/1.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.Et<sub>2</sub>O) gereinigt und im Kugelrohr destilliert (Sdp.<sub>0.1</sub> 150°). Ausb.: 2 g (71 %), Schmp. 40°. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (233.30) Ber. C 72.1 H 8.21 N 6.0; Gef. C 71.6 H 7.92 N 6.1. MS (70 eV): m/z = 233 (54 % M<sup>+</sup>), 232 (58 %, \*231.00), 216 (8 %), 164 (100 %), 149 (38 %, \*135.37), 121 (10 %). <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.00–2.80 (m; 7H, Pyrrolidin-H's), 2.90–3.40 (m; 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.34, 4.07 (AB; J = 14 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>N), 3.84, 3.88 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 6.81 (s; 2H, ArH). UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) = 225 sh (3.80), 273 nm (3.34).

2-(2,3-Dimethoxybenzyl)-pyrrol (**11a**)

Zu 7.3 g (0.3 mol) Mg in 200 ml absol. Et<sub>2</sub>O wurden nach Zugabe eines Jodkristalls 32.7 g (0.3 mol) Ethylbromid in 80 ml absol. Et<sub>2</sub>O unter Rückfluß getropft, dann wurde 1 h gerührt. In die filtrierte Lösung wurden unter N<sub>2</sub> und Eiskühlung 20.1 g (0.3 mol) frisch über Na dest. Pyrrol in 40 ml absol.

Et<sub>2</sub>O getropft, anschließend wurde 30 min gerührt, dann wurden 18.9 g (0.1 mol) 2,3-Dimethoxybenzylchlorid<sup>15</sup> in 160 ml absol. Et<sub>2</sub>O innerhalb 5 min zugegeben. Nach 1 h wurde das Eisbad entfernt und der Ansatz 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man gab Eis und NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zu und schüttelte mit Et<sub>2</sub>O aus. Die org. Phase wurde nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eingedampft, der schwarze ölige Rückstand sc (SiO<sub>2</sub>/Toluol) gereinigt. Anschließend Kugelrohrdestillation (Sdp.<sub>0.1</sub> 180°). Ausb.: 5 g (23 %), Schmp. 37°. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (217.27) Ber. C 71.9 H 6.96 N 6.5; Gef. C 71.6 H 6.99 N 6.3. IR (KBr): 3410 cm<sup>-1</sup> (scharf, NH). MS (70 eV): m/z = 217 (100 % M<sup>+</sup>), 216 (14 %), 202 (25 %), 186 (21 %), 170 (14 %), 121 (24 %), 80 (99 %). <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 3.88 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s; 2H, ArCH<sub>2</sub>). 5.85–6.20 (m; 2H, Pyrrol-H-3, -H-4), 6.54–6.75 (m; 1H, Pyrrol-H-5), 6.76–7.12 (m; 3H, ArH), 8.20–8.25 (s, breit; 1H, NH), UV: λ max (log ε) = 215 sh (4.19), 269 nm (3.10).

Bei der sc Reinigung wurde als Nebenprodukt mit kleinerem RF-Wert isoliert:

### 3-(2,3-Dimethoxybenzyl)-pyrrol (**11b**)

Destillation im Kugelrohr (Sdp.<sub>0.1</sub> 180°). C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (217.27). IR (Film): 3380 cm<sup>-1</sup> (scharf, NH). MS (70 eV): m/z = 217 (94 % M<sup>+</sup>), 216 (21 %), 202 (32 %), 186 (34 %), 170 (15 %), 81 (30 %), 80 (100 %). <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 3.78 (s; 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.84 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 5.91–6.19 (m; 1H, Pyrrol-H-4), 6.30–7.20 (m; 2H, Pyrrol-H-2, -H-5), 6.76–7.20 (m; 3H, ArH), 7.77–8.55 (s, breit; 1H, NH). UV: λ max (log ε) = 215 sh (4.18), 270 nm (3.22).

### 4-Acetyl-1,2-dimethoxy-5,7,8,9,9a,10-hexahydro-pyrrolo[1,2-b]isochinolin (**3**)

0.7 g (3 mmol) **10** wurden mit Sulfoessigsäure (aus 4 ml Ac<sub>2</sub>O und 0.8 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> nach<sup>8</sup>) bereitet) 5.0 min auf dem Asbestnetz zum Sieden<sup>8</sup>) erhitzt, danach in 50 ml Wasser gegossen, aufgekocht und heiß filtriert. Nach Erkalten wurde erneut filtriert, mit konz. NH<sub>3</sub> unter Kühlung alkalisiert (pH 10) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) der Lösung wurde das Rohprodukt sc (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O) gereinigt und aus Petroether (50–70°) umkristallisiert. Ausb.: 0.19 g (23 %), Schmp. 89°.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (275.34) Ber. N 5.1; Gef. N 5.0. IR (KBr): 1660 cm<sup>-1</sup> (CO). MS (12 eV): m/z = 275 (100 % M<sup>+</sup>), 274 (17 %), 260 (16 %), 233 (9 %), 232 (8 %), 206 (7 %). MS (70 eV): m/z = 275 (100 % M<sup>+</sup>), 274 (69 %), \*273.00, 260 (49 %), \*245.82, 244 (14 %), 233 (12 %), 232 (22 %), \*231.00, 217 (9 %), 216 (11 %), 206 (32 %), 191 (50 %), \*177.09, 164 (22 %), 149 (47 %). <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 1.20–2.60 (m; 7H, Pyrrolidin-H's), 2.56 (s; 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.05–3.34 (m; 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.86, 4.40 (AB; J = 16 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>N), 3.88, 3.91 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 7.22 (s; 1H, ArH). UV: λ max (log ε) = 225 (4.24), 267 (4.83), 306 nm (3.49).

### N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-2-pyrrolidincarbonsäuremethylester (**13a**)

7 g Prolinmethylester-HCl<sup>11</sup>) und 4.3 g Triethylamin wurden 15 min in 250 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gerührt, mit 3,4-Dimethoxybenzoesäure versetzt und auf -10° gekühlt. Die Lösung wurde mit 10 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt, langsam auf 20° gebracht und 60 h gerührt. N,N'-Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert, die org. Phase mit verd. HCl, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O geschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine 30 cm Säule (Ø 3 cm, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt: 3.5 g (29 %) leicht gelb gefärbtes, zähes Öl. IR (Film): 1616 (tert. Amid), 1732 cm<sup>-1</sup> (CO). MS (12 eV): C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> m/z 293 (90 % M<sup>+</sup>), 261 (8 %), 234 (91 %), 224 (15 %), 196 (23 %), 165 (100 %). UV: λ max (log ε) = 210 (4.23), 254 (3.71), 285 nm (3.53).

### N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-2-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (**13b**)

24.1 g (0.1 mol) L-Prolinbenzylester-HCl<sup>12</sup>) und 10.1 g (0.1 mol) Triethylamin wurden 15 min in 250 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gerührt. Nach Zugabe von 18.2 g (0.1 mol) 3,4-Dimethoxybenzoesäure wurde auf -10°

gekühlt, weiter wie bei **13a**. Die getrocknete Lösung wurde über Nacht bei 5° aufbewahrt, das Solvens i. Vak. abgezogen und das Produkt aus EtOAc umkristallisiert. Zur Analyse wurde eine Probe sc ( $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Et}_2\text{O}$ ) gereinigt. Farblose Kristalle. Ausb.: 23 g (62 %), Schmp. 133° (EtOAc).  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  (369.4) Ber. C 68.3 H 6.28 N 3.8; Gef. C 67.7 H 6.09 N 3.9. IR (KBr): 1730 (CO, Ester), 1605  $\text{cm}^{-1}$  (CO, Amid). MS (76 eV; 311 A):  $m/z = 369$  (7 %,  $\text{M}^+$ ), 234 (14 %), 165 (100 %).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 1.70–2.40 (m; 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.50–3.70 (m; 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.88, 3.91 (s; 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.70 (t; 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCO}$ ), 5.20 (s; 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.65–7.25, (m; 3H, ArH), 7.40 (s; 5H, ArH, Benzylrest). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 254 (3.78), 284 nm (3.49).

#### *N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-pyrrolidincarbonsäuremethylester (**14a**)

19.8 g *L*-Prolinmethylester-HCl<sup>(1)</sup> wurden in 150 ml absol. Dioxan suspendiert, 10 min unter Eiskühlung gerührt und mit 20 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  versetzt. Nach weiteren 15 min wurden 500 mg KI und eine heiße Lösung von 18.6 g 3,4-Dimethoxybenzylchlorid in 200 ml absol. Dioxan zugegeben. Dabei färbte sich die Lösung gelb. Anschließend wurde 8 h unter Feuchtigkeitsausschluß auf 100° erwärmt,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  abfiltriert, Dioxan abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Ether ausgekocht. Die Etherphase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und der ölige braune Rückstand im Kugelrohr destilliert. (Sdp- $_{0.001}$  96°), Ausb.: 9.5 g (34 %).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (279.1) Ber. C 64.5 H 7.52; Gef. C 64.3 H 7.47. IR (KBr): 1740  $\text{cm}^{-1}$  (CO). MS (70eV):  $m/z = 279$  (3%  $\text{M}^+$ ), 220 (32 %, \*173.48), 156 (39 %), 151 (100 %, \*103.64), 138 (31 %), 123 (12 %, \*109.63).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 1.60–3.40 (m; 7H, Prolin-H's), 3.62 (s; 3H,  $-\text{COOCH}_3$ ), 3.72 (s; 2H,  $\text{ArCH}_2\text{-N}$ ), 3.81, 3.87 (s; 6H, 2  $\text{Ar-OCH}_3$ ), 6.78–6.87 (m; 3H, ArH).

#### *N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (**14b**)

14.8 g (0.04 mmol) **13b** wurden in 150 ml absol.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und unter  $\text{N}_2$  mit 11.4 g (0.06 mol) Triethylxonium-tetrafluoroborat versetzt. Es wurde 24 h bei Raumtemp. unter  $\text{N}_2$  gerührt, danach das Solvens i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 150 ml absol. EtOH gelöst, unter Kühlung portionsweise mit 6.8 g (0.18 mol)  $\text{NaBH}_4$  versetzt und 15 h bei Raumtemp. gerührt. EtOH wurde bis auf ca. 15 ml i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Es wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ausgeschüttelt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Solvens abgezogen und der Rückstand in wenig EtOAc gelöst. Nach Auskristallisation von **13b** wurde abgesaugt, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und das ölige Produkt sc ( $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Et}_2\text{O}$ ) gereinigt. Ausb.: 7.25 g (51 %).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  (355.42) Ber. C 71.0 H 7.1; Gef. C 70.8 H 6.8. IR (Film): 1730  $\text{cm}^{-1}$  (CO). MS (76eV; 311 A):  $m/z$  ( $T_E = 40^\circ$ ) = 355 (10 %  $\text{M}^+$ ), 220 (33 %), 151 (100 %).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 1.57–3.37 (m; 7H, Prolin-H's), 3.57, 3.84 (AB;  $J = 13$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 3.83, 3.87 (s; 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.10 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 6.74–6.97 (m; 3H, ArH), 7.38 (s; 5H, ArH, Benzylrest). UV:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 227 (4.06), 278 nm (3.44).

#### *N*-(2,3-Dimethoxybenzyl)-2-pyrrolidincarbonsäure-HCl (**14c**)

a) 5.3 g (15 mmol) **14b** wurden in 15 ml konz. HCl 1 h leicht gekocht. HCl wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgeköcht und abgekühlt. Die Kristalle wurden mit kaltem  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Ausb.: 3 g (66 %), Schmp. 175° ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

b) 1.5 g (4.2 mmol) **14b** wurden in 50 ml dest. MeOH gelöst und an Pd/C (10 %) bei Raumtemp. hydriert. Nach Abfiltrieren und Waschen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde i. Vak. eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in wenig Aceton gelöst und bei  $-10^\circ$  trockenen  $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ -Dämpfen ausgesetzt. Nach Stehen über Nacht bei  $-20^\circ$  kristallisierte das Hydrochlorid aus. Ausb.: 0.7 g (56 %), Schmp. 175°.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl}$  (301.77). IR (KBr): 3400 (OH, breit), 1735  $\text{cm}^{-1}$  (CO). MS (70 eV):  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$   $m/z =$



265 (1 %  $M^+$ ), 220 (20 %, \*182.64), 151 (100 %, \*103.64).  $^1H$ -NMR (MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.60–3.40 (m; 7H, Prolin-H's), 3.60, 3.65 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.21 (s; 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.78 (s; 2H, NH, COOH), 6.70–7.05 (m; 3H, ArH).

**2,3-Dimethoxy-10-oxo-5,7,8,9,9a,10-hexahydro-pyrrolo[1,2-b]isochinolin (15)**

3.45g **14c**-HCl wurden mit 45 g PPA unter N<sub>2</sub> gemischt und mit 5 Tropfen POCl<sub>3</sub> unter N<sub>2</sub> 4 h auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen auf 20° wurde das zähflüssige Reaktionsgemisch in 250 ml Eiswasser gegossen und nach vollständiger Lösung mit 50proz. KOH alkalisiert. Der voluminöse Niederschlag wurde mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, die org. Phase mit Wasser neutral gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und der leicht gelb gefärbte Rückstand aus MeOH umkristallisiert. Ausb.: 1.74 g (61 %), Schmp. 162°. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (247.1) Ber. C 68.0 H 6.9, Gef. C 67.5 H 6.9. IR (KBr): 1675 cm<sup>-1</sup> (CO). MS (70 eV): m/z = 247 (95 %  $M^+$ ), 246 (8 %, \*245.00), 230 (4 %), 219 (49 %, \*194.17), 218 (26 %, \*217.00), 191 (58 %, \*166.58), 178 (100 %, \*128.27), 176 (32 %, \*162.18), 151 (59 %), 150 (66 %, \*126.40).

$^1H$ -NMR:  $\delta$  (ppm) = 1.65–3.72 (m; 7H, Prolin-H), 3.56, 4.07 (AB, A-Teil aufgesp. zum d; J = 15/2 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>N<), 4.00 (s; 6H, 2 ArOCH<sub>3</sub>), 6.79 (s; 1H, ArH, H-1), 7.64 (s; 1H, ArH, H-4).

**2,3-Dimethoxy-10-hydroxy-5,7,8,9,9a,10-hexahydro-pyrrolo[1,2-b]isochinolin (16)**

370 mg **15** wurden unter N<sub>2</sub> in 20 ml absol. Dioxan/14 ml absol. THF/14 ml absol. MeOH mit 800 mg NaBH<sub>4</sub> erwärmt, bis die gelbliche Lösung farblos war. Die Lösungsmittel wurden bei 20° i. Vak. abgezogen, der Rückstand wurde in 10 ml Wasser suspendiert und abfiltriert. Ausb.: 346 mg (92 %), Schmp. 154°. IR (KBr): 3520 cm<sup>-1</sup> (OH, scharf). MS (70 eV): C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> m/z = 249 (28 %  $M^+$ ), 180 (100 %), 179 (40 %, \*178.00), 165 (18 %, \*151.25), 151 (13 %, \*127.38). UV:  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) = 208 (4.24), 230 (3.63), 285 nm (3.32).

**2,3-Dimethoxy-10-acetoxy-5,7,8,9,9a,10-hexahydro-pyrrolo[1,2-b]isochinoline (17a, 17b)**

100 mg **16** wurden in 7 ml frisch dest. Acetanhydrid mit 7 Tropfen Pyridin 3.5 h bei Raumtemp. unter Lichtausschluß gerührt. Unter Eiskühlung wurde mit 45 ml H<sub>2</sub>O hydrolysiert, mit NH<sub>3</sub> alkalisiert und 5 x mit je 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und Pyridin i. Vak. bei 0.5 Torr entfernt. Ausb. (Rohprodukt): 105 mg (90 %). Zur Gewinnung der Diastereomere wurde das Rohprodukt durch präp. DC(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) getrennt. Die *Dragendorff*-positiven Zonen wurden abgehoben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> desorbiert.

Fraktion 1 (Rf = 0.63, **17a**). C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (291.34). IR (Film): 1735 cm<sup>-1</sup> (CO). MS (70 eV): m/z = 291 (1 %,  $M^+$ ), 231 (46 %), 230 (39 %), 222 (16 %), 180 (100 %), 179 (28 %).  $^1H$ -NMR (90 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.12 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 3.84, 3.86 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 6.03 (d; 1H, J = 2.5 Hz, H-10), 6.57 (s; 1H, ArH), 6.89 (s; 1H, ArH).

Fraktion 2 (Rf = 0.40, **17b**). C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (291.34). IR (Film): 1735 cm<sup>-1</sup> (CO). MS (70 eV): m/z = 291 (1 %,  $M^+$ ), 231 (36 %), 230 (26 %), 222 (16 %), 180 (100 %), 179 (25 %).  $^1H$ -NMR (90 MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.17 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 3.83, 3.85 (s; 6H, OCH<sub>3</sub>), 5.95 (d; 1H, J = 8.3 Hz, H-10), 6.56 (s; 1H, ArH), 6.65 (s; 1H, ArH).

**2,3-Dimethoxy-5,7,8,9,9a,10-hexahydro-pyrrolo[1,2-b]isochinolin (12)**

84 mg **17a** wurden in 10 ml Eisessig gelöst, mit 70 mg Pd/C 10proz. versetzt und im Autoklaven zunächst 15 min bei Raumtemp. und 10 at H<sub>2</sub> gerührt. Nach erneutem Evakuieren wurde 5 h bei 10 at und 60° gerührt. Nach Abkühlen wurde filtriert, mit Eisessig gespült, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 15 ml 2N-HCl versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Nach

Alkalisieren mit 2N-NaOH wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die org. Phase nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  abgezogen: 20 mg (30 %) **12**; ölig.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (233.3). MS (12 eV):  $m/z = 233$  (100 %,  $\text{M}^+$ ), 232 (18 %, \*231.00), 231 (4 %), 164 (40 %, \*115.43), 149 (3 %, \*135.37).

### Literatur

- 1 H. Budzikiewicz, L. Faber, E.-G. Herrmann, F. F. Perrolaz, U. P. Schlunegger und W. Wiegrebe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1212.
- 2 W. Wiegrebe, U. P. Schlunegger, F. F. Perrolaz und P. Riedl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **311**, 328 (1978).
- 3 Dissertation *H. Walther*, Bern 1980.
- 4 K. K. Mayer, Th. Poettinger und W. Wiegrebe, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **314**, 712, 722 (1981) und die dort zit. vorangehenden Mitt..
- 5 H. Shechter, D. E. Ley und L. Zeldin, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 3664 (1952).
- 6 T. Kametani, A. Nakayama, Y. Nakayama, T. Ikuta, R. Kubo, E. Goto, T. Honda und K. Fukumoto, *Heterocycles* **16**, 58 (1981).
- 7 vgl. E. R. Shepard, J. F. Noth, H. D. Porter und C. K. Simmans, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4611 (1952).
- 8 vgl. W. Wiegrebe, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **106**, 1546 (1966) und dort zit. Lit..
- 9 vgl. W. Wiegrebe, L. Faber und H. Budzikiewicz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **733**, 125 (1970).
- 10 H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, S. 597, Holden Day Inc., San Francisco 1967.
- 11 T. R. Govindachari, M. V. Lakshmikantham, N. Nagarajan und B. R. Pai, *Tetrahedron* **4**, 311 (1958).
- 12 J. Ramachandran und Ch. Hao Li, *J. Org. Chem.* **28**, 173 (1963).
- 13 J. C. Sheehan und J. J. Hlavka, *J. Org. Chem.* **21**, 439 (1956).
- 14 R. F. Borch, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 61.
- 15 E. C. Horning, M. G. Horning und E. J. Platt, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2929 (1947).

[Ph 651]