

Notizen

3,4-Dihydroisochinoline, III¹⁾

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

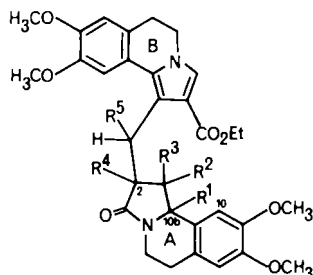
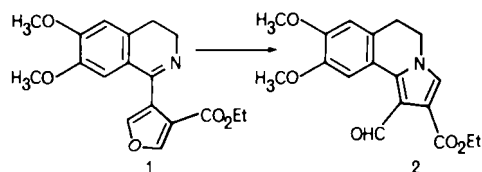
3,4-Dihydroisochinoline, III¹⁾. — 1-Substituierte 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isochinoline durch basenkatalysierte Ringtransformation von 1-Furyl-3,4-dihydroisochinolin

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 berichtet²⁾. 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**, C₃₃H₃₂N₂O₈, das zwei Molekülen **1** unter Austritt von HCO₂C₂H₅ entspricht.



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3		Δ	CHO		Δ
4a,b		Δ	CH ₃		Δ
5		Δ	CH ₂ OH	OH	H
6	H	H	CH ₂ OH	H	H
7		Δ	CH ₂ 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 ¹H-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 NaBH₄/Eisessig³⁾ zur ebenfalls intensiv rotorangefarbenen Methylverbindung **4** reduziert wird. Die Signalverdopplung im Protonenresonanzspektrum von **4** beruht vermutlich auf der Existenz zweier stabiler Diastereomerer **4a** und **4b**, die sich durch die Konfiguration an der exocyclischen Doppelbindung unterscheiden. Die in Tab. 1 angegebene Zuordnung beruht auf Beobachtungen der ¹H-NMR-Temperaturabhängigkeit, Untersuchungen an Modellspezies und Molekülmodellen. Dem ¹³C-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 ¹H-Off-resonance-¹³C-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⁻¹ 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 ¹H-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 NaBH₄ 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 „orthochoinoiden“ Struktur beobachteten Huisgen et al.⁴⁾ an **5** strukturell sehr nahestehenden Indolizinonderivaten.

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

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ - (400 MHz)-Daten der Verbindungen **2**, **3** und **4** in CDCl_3 , δ -Werte, TMS als interner Standard, Kopplungskonstanten J in Hz

Verb.	Aromaten-H	CH=C	CH ₂ CH ₂ N	OCH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	CHO	CH ₃	Z/E Verhältnis
2 ^{a)}	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)	—	—
3	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)	—	—
4a ^{b)}	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
4b ^{b)}	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

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

Das in CDCl_3 aufgenommene Protonenresonanzspektrum weist neben dem AB-Signal der Methylengruppe ($\delta_A = 4.08$, $\delta_B = 4.14$, $J_{AB} = 18$ Hz) als auffälligstes Merkmal ein nur im AB-Teil aufgelöstes ABX-Spektrum ($\delta_A = 4.46$, $\delta_B = 4.64$, $J_{AB} = 14$, $J_{AX} = 6$, $J_{BX} = 4$ 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 cm^{-1} angezeigt, sind für den langsamen H/D-Austausch und damit für die ungeschmärlerte 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 ^1H -Off-resonance- ^{13}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 ausgeprägt⁹⁾.

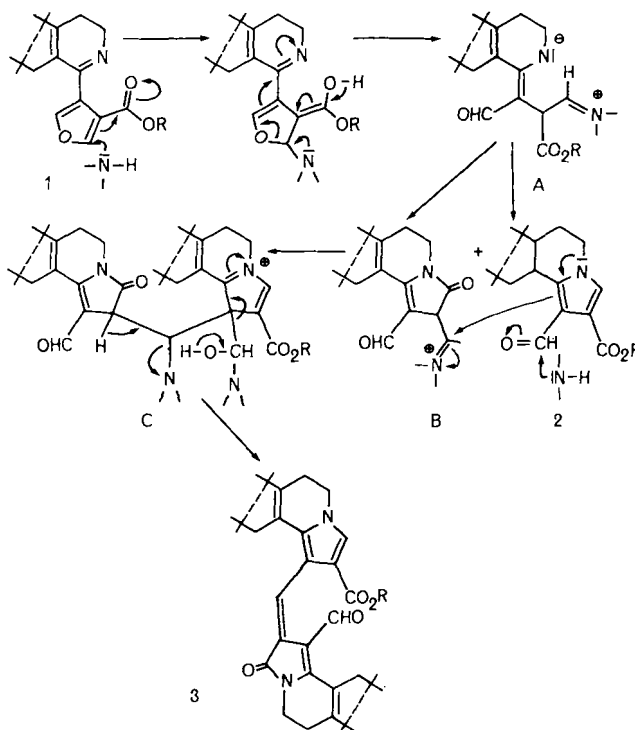
Die Fragment-Ionen mit den Massenzahlen $m/z = 301$ und 314 (Basispeak) bestätigen den Erhalt der Partialstruktur **B** und die Verknüpfung mit dem Strukturelement A über eine Methylengruppe.

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 Methylprotonen 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- CH_2 -Protonen überlagerte, komplizierte Multiplettstrukturen.

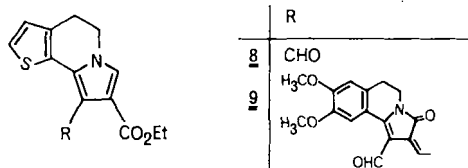
Im Massenspektrum werden wie bei **5** für die Fragment-Ionen $m/z = 301$ und 314 (Basispeak) die höchsten Intensitäten gemessen.

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 1¹⁾ gebildeten Dipol **A** durch intramolekulare Ringschlußreaktionen ab. Die Addition von **B** an das β -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 ausgestaltet 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. — ¹H-NMR-Spektren: Bruker WHB 400 und AM 400 (400 MHz), Bruker WH 90 (90 MHz). — ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH 400, TMS als interner Standard. — Massenspektren: Varian MAT-CH 7, 70 eV; Direkteinlaßbedingungen; Verdampfungstemperatur ca. 200°C. — Hochoflösungen: AEI-MS 902 DS 30-Kombination; Auflösungsvermögen $A \geq 16000$; Peak-Match-Verfahren. — Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (Fa. Merck); Fließmittelsysteme: 1 = CH₂Cl₂/Methanol (100:5); 2 = CH₂Cl₂/Methanol (100:3); Sprühreagenz: Iodplatinat⁶¹. — Mitteldrucksäulenchromatographie: Säulenhöhe 450 mm, Säulendurchmesser 45 mm; Trägermaterial: LiChroprep[®] Si 60 (Fa. Merck), Korngröße 15–25 µm; Eluens: CH₂Cl₂/Methanol (100:1); Betriebsdruck 4 bar.

Ausgangsverbindungen

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

1-Formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxy-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-2-carbonsäure-ethylester (2)¹¹.

4-(3,4-Dihydrothieno[2,3-c]pyridin-1-yl)-3-furancarbonsäure-ethylester-hydrochlorid: Darstellung analog Lit.¹¹. Ausb. 78%, Schmp. 172–174°C (Ethanol/Ether). — IR: 3130 cm⁻¹ w, 3080 w, 3050 w, 2600 br m, 1820 w, 1720 s, 1635 s, 1585 m, 1550 s. — ¹H-(90 MHz)-NMR (Base, CDCl₃): δ = 1.04 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.81 („t“; 2H, ArCH₂), 3.92 („t“; 2H, NCH₂), 4.09 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 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).

C₁₄H₁₄ClNO₃S (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.¹¹. Ausb. 98%; Schmp. 128°C (Essigester). — IR: 3110 cm⁻¹ m, 3000 w, 1690 s, 1650 s, 1545 s, 1525 s. — ¹H-(90 MHz)-NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 3.07 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 4.11 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, NCH₂), 4.31 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 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⁺), 246 (100, M – CHO), 230 (16), 201 (32, C₁₁H₇NOS), 173 (22, C₁₀H₇NS), 145 (16).

C₁₄H₁₃NO₃S (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-dimethoxy-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-1-ylmethyl]-1-formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxy-pyrrolo[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_f* = 0.76 (System 1). — IR: 1715 cm⁻¹ s, 1680 s, 1630 s, 1600 s. — UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ε) = 244 nm (4.45), 270 (4.35), 297 (4.31), 350 (4.07), 480 (4.31). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.3 (1 C; CH₃), 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 × OCH₃), 56.2 und 56.3 (2 C; 2 × OCH₃), 59.5 (1 C; CH₂OCO), 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, CO₂R), 183.9 (1 C; CHO). — MS: *m/z* (%) = 584 (100, M⁺), 555 (22, M – CHO), 538 (10), 511 (95, M – CO₂C₂H₅), 495 (21), 269 (53).

C₃₃H₃₂N₂O₈ (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-dimethoxy-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-1-ylmethyl]-5,6-dihydro-8,9-dimethoxy-1-methyl-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-3(2H)-on (4): 100 mg (0.17 mmol) 3 werden nach Anlösen mit 1 ml CH₂Cl₂ durch Zugabe von 10 ml siedendem Eisessig vollständig in Lösung gebracht und nach Abkühlen auf Raumtemp. durch langsames, portionsweises Zugeben von festem NaBH₄ reduziert. Nach etwa 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird mit verd. Na₂CO₃-Lösung neutralisiert, mit CH₂Cl₂ extrahiert und der nach Abdampfen des Solvens verbleibende Rückstand an Kieselgel (Eluens CH₂Cl₂/Methanol 100:3) gereinigt. Das rotorange, analysenreine Produkt konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ausb. 76 mg (78%); *R_f* = 0.64 (System 1). — IR: 1700 cm⁻¹ s, 1680 sh, 1670 s, 1610 m. — UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 452 nm (4.08), 282 (4.42). — MS: *m/z* (%) = 570 (100%, M⁺), 524 (7), 497 (10, M – CO₂C₂H₅), 301 (16, C₁₇H₁₉NO₄).

C₃₃H₃₄N₂O₇ (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-dimethoxy-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-1-ylmethyl]-5,6-dihydro-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-8,9-dimethoxy-pyrrolo[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 NaBH₄, bis eine farblose Lösung entsteht. Nach 30 min kühlt man auf Raumtemp. ab, engt i. Vak. zur Trockne ein und verteilt den Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und Wasser. Der nach Entfernen des Solvens verbleibende Rückstand wird aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Ausb. 60 mg (53%); Schmp. 181–183°C; *R_f* = 0.26 (System 1). — IR: 3500 cm⁻¹ br w, 3410 br w, 1740 sh, 1690 s, 1670 s, 1650 sh, 1610 m, 1560 w, 1520 s, 1500 s. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.31 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 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 × OCH₃), 3.93 (s, br; 1H, ex, OH), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, 6'-H), AB-Signal (δ_A = 4.08, δ_B = 4.14; *J*_{AB} = 18 Hz), 4.24 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CH₂CH₃), ABX-Signal (δ_A = 4.46, δ_B = 4.64; *J*_{AB} = 14, *J*_{AX} = 6, *J*_{BX} = 4 Hz), 6.62, 6.69, 7.25, 7.32 und 7.36 (5 s; 5H, 4 Aromaten-H, 1 Pyrrol-H). — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.3 (1 C; CH₃), 21.4 (1 C; CH₂), 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 × OCH₃), 56.2 (1 C; CH₂O), 59.7 (1 C; CH₂OCO), 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, CO₂R). – MS: *m/z* (%) = 604 (2, M⁺), 586 (37, M – H₂O), 570 (31), 314 (100, C₁₈H₂₀NO₄), 301 (96, C₁₇H₁₉NO₄); 286 (27), 270 (22).

C₃₃H₃₆N₂O₉ (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-dimethoxyppyrrolo[2,1-*a*]-isochinolin-1-ylmethyl]-1,5,6,10b-tetrahydro-1-(hydroxymethyl)-8,9-dimethoxyppyrrolo[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 CH₂Cl₂/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⁻¹ m, 3200 w, 1695 s, 1675 s, 1660 s, 1610 m. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.31 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 1.60 (s; 1H, ex, OH), 2.56–2.65 und 2.79–3.05 (2 m; 6H, 2 × ArCH₂, 1,2-H), 3.37 und 4.39 (2 m; 2H, 5-II), ABX-Signal (δ_A = 3.59, δ_B = 3.47; *J*_{AB} = 12, *J*_{AX} = 3.5, *J*_{BX} = 2.5 Hz), 3.70 (d, *J* = 7.3 Hz; 2H, CH₂O), 3.79, 3.86, 3.89, 3.94 jeweils (s; 3H, OCH₃), 3.97–4.16 (m; 2H, 5'-H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz; 2H, CH₃CH₂), 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). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.5 (1 C; CH₃), 21.2 (1 C; CH₂), 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 × OCH₃), 57.8, 58.9 (jeweils 1 C), 59.5 (1 C; CH₂OCO), 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, CO₂R). – MS: *m/z* (%) = 590 (47, M⁺), 560 (10, M – CH₂O), 544 (15), 526 (12), 517 (13, M – CO₂C₂H₅), 485 (20), 314 (100, C₁₈H₂₀NO₄), 301 (32, C₁₇H₁₉NO₄), 286 (32), 270 (42), 242 (20), 192 (28).

C₃₃H₃₈N₂O₈ (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-dimethoxyppyrrolo[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 CH₂Cl₂/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). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.96 und 3.08 jeweils (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 3.76 und 4.14 jeweils (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, NCH₂), 3.99 und 4.00 jeweils (s; 3H, OCH₃), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz; 2H, CH₃CH₂), 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⁺), 502 (12, M – CO), 484 (8, M – C₂H₅OH), 457 (100, M – CO₂C₂H₅), 242 (50, 1/2 × 484).

C₂₉H₂₆N₂O₆S 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 BH₄ 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

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

²⁾ W. Lösel, H. Daniel, *Chem. Ber.* **118** (1985) 413.

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

⁴⁾ R. Huisgen, H. Seidl, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2019.

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

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