

CHEMISCHE BERICHTE

FORTSETZUNG DER
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

118. JAHRGANG · HEFT 2 · SEITE 413 – 850

Dieses Heft wurde am 4. Februar 1985 ausgegeben.



3,4-Dihydroisochinoline, I

5,6-Dihydropyrrolo[2,1- α]isochinoline durch Umlagerung von 1-(3-Furyl)-3,4-dihydroisochinolinien

*Walter Lösel** und *Helmut Daniel*

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

Eingegangen am 18. Januar 1984

Durch basenkatalysierte Umlagerung der leicht zugänglichen 1-(3-Furyl)-3,4-dihydroisochinoline **1** wurde ein neuer Syntheseweg für 5,6-Dihydropyrrolo[2,1- α]isochinoline **2** erschlossen. Die Struktur der Verbindungen **2** wird unabhängig von den spektroskopischen Befunden anhand ihrer Folgeprodukte abgeleitet. Der Reaktionsmechanismus der Bildung von **2** wird diskutiert.

3,4-Dihydroisoquinolines, I

5,6-Dihydropyrrolo[2,1- α]isoquinolines via Rearrangement of 1-(3-Furyl)-3,4-dihydroisoquinolines

A new synthesis of 5,6-dihydropyrrolo[2,1- α]isoquinolines **2** via base-catalysed ring transformation of 1-(3-furyl)-3,4-dihydroisoquinolines **1** has been developed. The structure of **2** was derived from spectroscopic data and reaction products. A pathway for the formation of **2** is discussed.

Verschiedene Derivate des 5,6-Dihydropyrrolo[2,1- α]isochinolins besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften^{1–3}. Trotz ihrer pharmakologischen Bedeutung wurde diese Verbindungsklasse wegen unzureichender Synthesemethoden bisher nur wenig bearbeitet.

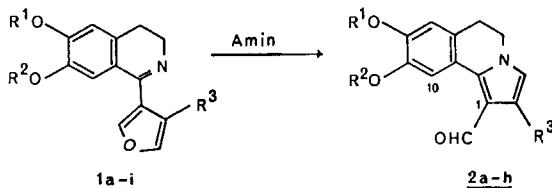
Bei der Mehrzahl der literaturbekannten Synthesen wird der Tricyclus durch Umsetzung tautomeriefähiger 1-Alkyl-3,4-dihydroisochinoline mit 1,2-Biselektrophilen geschlossen^{1,4–7}. Wegen der begrenzten Auswahl an geeigneten Reaktionspartnern ist

Chem. Ber. **118**, 413 – 427 (1985)

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1985
0009 – 2940/85/0202 – 0413 \$ 02.50/0

hier die Funktionalität der Pyrrolsubstituenten, meist Alkyl-, Aryl-, Esterfunktionen, nur in engen Grenzen variierbar. Andere Methoden finden nur in speziellen Fällen Anwendung^{2,8-12)} oder wegen ihrer Reaktionsmechanismen Interesse^{13,14)}.

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über eine einfache und effektive Methode zur Darstellung neuer 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline **2a-h** durch basenkatalysierte Umlagerung der leicht zugänglichen 1-(3-Furyl)-3,4-dihydroisoquinoline **1a-h**¹⁵⁾.



	R ¹	R ²	R ³	
<u>1a</u>	CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	<u>2a</u>
<u>b</u>	CH ₃	H	CO ₂ C ₂ H ₅	<u>b</u>
<u>c</u>		CH ₂	CO ₂ C ₂ H ₅	<u>c</u>
<u>d</u>	CH ₃	CH ₃	CN	<u>d</u>
<u>e</u>	CH ₃	CH ₃	CONHCH ₂ CH(OH)CH ₃	<u>e</u>
<u>f</u>	CH ₃	CH ₃	CONHCH ₂ 	<u>f</u>
<u>g</u>	CH ₃	CH ₃	CONHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	<u>g</u>
<u>h</u>	CH ₃	CH ₃	CONHCH ₂ CH ₂  OCH ₃	<u>h</u>
<u>i</u>	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	

Darstellung der 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline 2

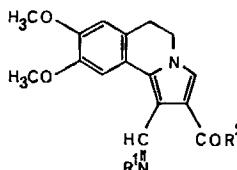
Erhitzt man die Verbindungen **1a-h** in einem höhersiedenden primären oder sekundären Amin (z. B. 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin oder Morpholin) 1–2 Stunden auf Siedetemperatur, so erhält man in 70–98proz. Ausbeute Umsetzungsprodukte **2a-h**, die nach Elementaranalyse und Massenspektrum zu den Ausgangsverbindungen **1** isomer sind. Für **2g** muß, wegen des niedrigen Siedepunkts des eingesetzten 2-Methoxyethylamins, die Reaktionszeit auf 16 Stunden erhöht werden. Die Verbindungen **2** fallen als NMR-spektroskopisch reine Produkte an.

Mit Ausnahme von Beispiel **2e** werden unter den gewählten Umlagerungsbedingungen auch bei Verwendung primärer Amine aus den Estern **1a-c** keine Säureamide **2** gebildet. Ihre Darstellung erfordert in der Regel sehr viel längere Reaktionszeiten. Beispielsweise werden nach 6ständigem Erhitzen von **2a** mit 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-

ethylamin auf Siedetemperatur und Reduktion der Umsetzungsprodukte mit Natriumboranat *in situ* **4e** und **f** in 65- bzw. 22proz. Ausbeute isoliert.

Dagegen setzen sich **1a** und 2-Hydroxypropylamin bei Siedetemperatur quantitativ zu **2e** um. Bei vorzeitigem Abbruch der Reaktion wird neben **2e** auch **1e** isoliert.

Bei der Umlagerung der Amide **1e,g,h** mit primären Aminen werden die entsprechenden Azomethine gebildet. Diese werden unter den angegebenen Aufarbeitungsbedingungen rasch hydrolytisch gespalten, so daß allein die Carbonylverbindungen **2e,g,h** isoliert werden. Durch vorsichtiges Aufarbeiten des Reaktionsansatzes lassen sich **3a** und **b** in reiner Form gewinnen.

	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \parallel \\ \text{3a} \\ \parallel \\ \text{b} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHC}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3 \\ \text{NHC}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2 \end{array}$

Für die Darstellung der Amide **2** wird die Umsetzung der freien Furancarbonsäuren **1** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol und einem primären oder sekundären Amin bei Raumtemperatur in Dimethylformamid als einfach durchzuführende und effektive Synthesevervariante bevorzugt. Auf diesem Wege werden **2f** und **h** aus **1i**-Hydrochlorid in 65 – 70prozentiger Ausbeute erhalten.

Das Nitril **1d** kann in einer Verfahrensvariante auch durch Erhitzen seines Hydrochlorids in Dimethylformamid zu **2d** umgelagert werden.

Der Versuch, die Umlagerung **1** → **2** mit Alkalialkoholaten oder -thiophenolaten zu induzieren, führte zu Zersetzungsprodukten.

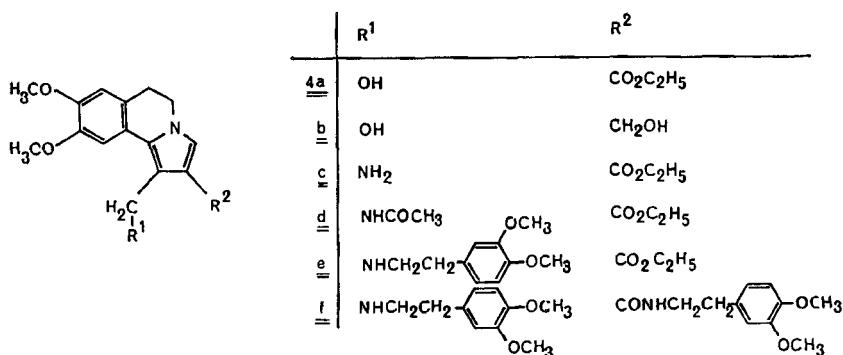
Spektroskopische Daten

Die Umlagerung von **1** → **2** macht sich in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren vor allem im Verschwinden der Protonensignale des Furansystems bemerkbar. Für die freien Basen **1a,b** liegen die beiden Doublets ($J = 1.5$ Hz) zwischen $\delta = 7.58$ und 8.01 , für die Hydrochloride **1c – i** im Bereich $\delta = 8.20$ – 8.68 . An ihrer Stelle erscheinen in den Umlagerungsprodukten **2a – h** zwei neue Protonenresonanzen bei $\delta = 6.70$ – 6.87 und 9.09 – 10.67 , die nach Form und Lage dem Proton 3-H im Pyrrolring und einem Aldehydhydrogen zuzuordnen sind. Als weiteren Ausdruck der tiefgreifenden Strukturänderung beim Übergang **1** → **2** finden wir eine ausgeprägte Tieffeldverschiebung des Signals des Aromatenprotons 10-H. Diese Zuordnung ergibt sich aus der beträchtlichen Abhängigkeit des chemischen Verschiebungswertes dieses Signals von der Substitution an C-1, wodurch die räumlich nahe Plazierung beider Funktionen belegt wird.

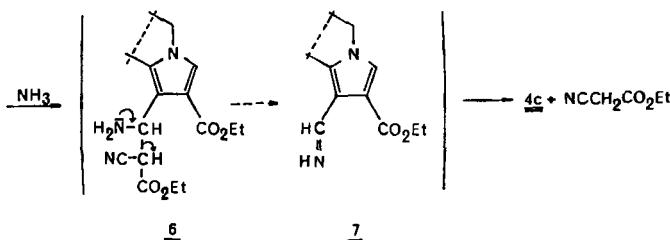
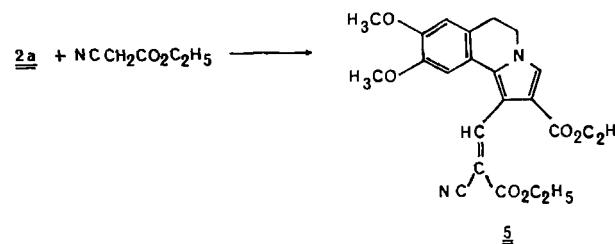
Die Struktur der Verbindungen **2** wurde unabhängig von den spektroskopischen Befunden anhand ihrer Folgeprodukte abgesichert.

Reaktionen

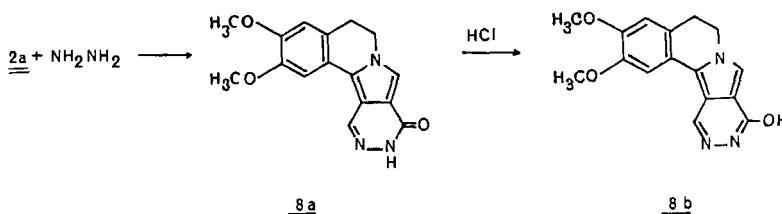
2a wird durch Natriumboranat zum Alkohol **4a**, durch Lithiummalanat in glatter Reaktion zum Diol **4b** reduziert.



Eine interessante Fragmentierung erleidet der durch Kondensation von **2a** mit Cyanessigsäure-ethylester leicht zugängliche Nitriloester **5** bei der katalytischen Reduktion in Gegenwart von Ammoniak. Zunächst wird Ammoniak an den Michael-Acceptor von **5** addiert. Das Addukt **6** bildet unter Abspaltung von Cyanessigsäure die Schiffbase **7**, die zu **4c** reduziert wird.



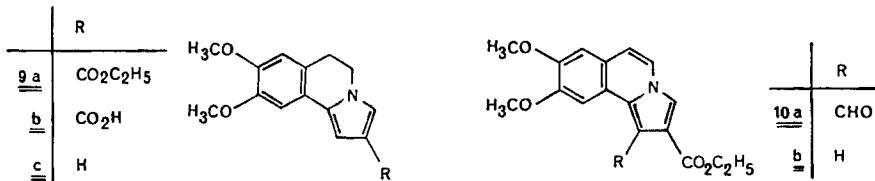
4c wurde als Hydrochlorid (und nach Umsetzung mit Acetanhydrid) als *N*-Acetyl-**4d** charakterisiert.



2a setzt sich beim Erhitzen in Pyridin mit einem Überschuß an Hydrazinhydrat bereitwillig zu dem in Lösung intensiv blau fluoreszierenden Pyridazinderivat **8a** um. Dieses geht beim Lösen in ethanolischer Salzsäure in die gelbe Hydroxyverbindung **8b** über, die als intensiv grüngelb fluoreszierendes Hydrochlorid kristallisiert. Der Übergang von **8a** → **8b** wird im IR-Spektrum am Verschwinden der CO-Bande bei 1660 cm^{-1} (Nujol) deutlich.

Die katalytische Decarbonylierung von **2a** mit Ph_3PRhCl in Toluol führt in glatter Reaktion zum literaturbekannten Ester **9a**^{1a)}, der mit Natronlauge zur ebenfalls beschriebenen Carbonsäure **9b**^{1a)} hydrolysiert wird. **9b** decarboxyliert beim Erhitzen mit Cu-Pulver in Chinolin zur unsubstituierten Pyrroloverbindung **9c**.

10a entsteht in bescheidener Ausbeute bei der Dehydrierung von **2a** mit Pd-Mohr in Xylol in der Siedehitze. **10b** wird gebildet, wenn man **2a** mit 10proz. Pd/C in Biphenyl 21 Stunden auf 230°C erhitzt.

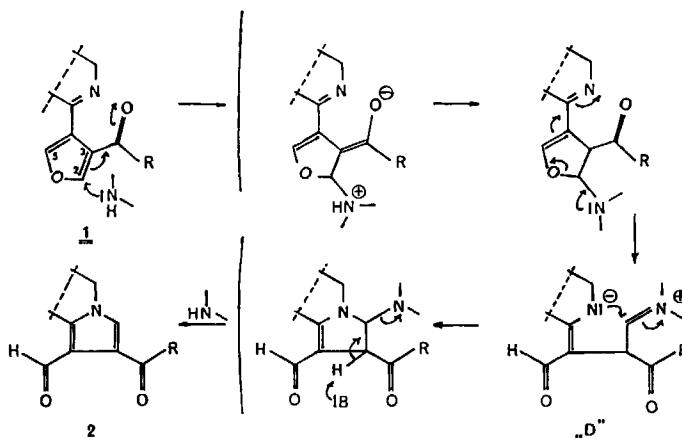


Reaktionsmechanismus

Die Umlagerung der Verbindungen **1** → **2** wird durch eine nucleophile Addition der katalysierenden Base an das Furansystem im Sinne einer Michael-Addition ausgelöst. Dabei sollte der Angriff an C-2 gegenüber C-5 wegen der größeren Resonanzstabilisierung des zum postulierten Dipol „D“ führenden Übergangszustandes bevorzugt sein¹⁶⁾.

Im Einklang damit steht die Tatsache, daß nur elektronenziehende Substituenten in 3-Stellung die Ringöffnung ermöglichen.

Der Ringschluß der Zwischenstufe „D“ zu den Verbindungen **2** erfolgt durch Addition des basischen Ringstickstoffs an die Imminiumgruppe nach dem „5-exo-trig“-



Schema im Sinne der *Baldwin-Regeln*¹⁷⁾ und nachfolgendem Austritt der eingesetzten Base.

Mit der voranstehend beschriebenen Umwandlung der Furane **1** in die Pyrrolo-dihydroisochinoline **2** steht ein neuer, präparativ einfacher Zugang zu dieser Substanzklasse zur Verfügung. Der Vorzug dieser Methode besteht in der Möglichkeit, funktionelle Gruppen regioselektiv in den Pyrrolring einzuführen.

Weitere Untersuchungen verfolgen das Ziel, dieses Syntheseprinzip auf andere heterocyclische Systeme anzuwenden.

Frau *M. Hofmann* danken wir für die fleißige und geschickte Ausführung der experimentellen Arbeiten, den Herren *W. Pryss*, *J. Krause* und *H. Lesch* für ihre Mitarbeit auf spektroskopischem Gebiet.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat nach Tottoli (Firma Büchi), nicht korrigiert. – **Elementaranalysen:** Mikroanalytisches Laboratorium der Fa. Boehringer Ingelheim KG. – **IR-Spektren:** Perkin-Elmer 257 (in Nujol; Intensitätsangaben: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit). – **^1H - (90 MHz)-NMR-Spektren** (mit Ausnahme von Beispiel **2a**): Bruker WH 90, TMS als interner Standard. – **Massenspektren:** Varian MAT-CH 7, 70 eV; Direkteinlaßbedingungen; Verdampfungstemperatur ca. 200°C. – **Dünnschichtchromatographie:** DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (Fa. Merck), Fließmittelsysteme: A = CH₂Cl₂/Methanol (100:10); B = CH₂Cl₂/Methanol (100:7); DC-Fertigplatten Aluminiumoxid F₂₅₄ (Typ E): Fließmittelsystem C = CH₂Cl₂; D = CH₂Cl₂/Methanol (100:0.5). Sprühreagenz: Iodplatinat¹⁸⁾.

Ausgangsverbindungen

4-(3,4-Dihydro-1-isochinolinyl)-3-furancarbonsäure-Derivate (**1a – d, f – h**)

Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von je 50 mmol des jeweiligen 4-[(2-Phenylethyl)amino-carbonyl]-3-furancarbonsäure-ethylesters (-amids) in einem Gemisch aus 100 ml Acetonitril und 0.1 mol POCl₃ wird ca. 1 – 1.5 h zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wird i. Vak. eingedampft, mit Eiswasser-Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Zur Darstellung des Hydrochlorids wird die Base gegebenenfalls nach Filtrieren über Aktivkohle oder eine Kieselgelsäule (Eluent CH₂Cl₂/Methanol 100:1), in möglichst wenig Ethanol gelöst und mit ethanolischem Salzsäure versetzt. Die Umkristallisation erfolgt aus den angegebenen Lösungsmitteln.

4-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyl)-3-furancarbonsäure-ethylester (1a**):** Ausb. 79%, Schmp. 146 – 147°C (aus Essigester). – IR: 3140 w, 3070 w, 1710 s (CO₂R), 1660 w, 1610 s, 1570 s cm⁻¹. – **^1H -NMR** (60 MHz/CDCl₃): δ = 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.76 (m; 2H, ArCH₂), 3.69, 3.90 (jeweils s, 3H, OCH₃), 3.83 (m; 2H, CH₂N), 4.01 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 6.62, 7.48 (jeweils s, 1H, Aromaten-H), 7.69, 8.08 (jeweils d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Furan-H). – MS: *m/z* = 329 (100%, M⁺), 283 (53, M – C₂H₅OH), 265 (37).

C₁₈H₁₉NO₅ (329.35) Ber. C 65.64 H 5.82 N 4.25 Gef. C 65.67 H 5.83 N 4.33

4-(3,4-Dihydro-7-hydroxy-6-methoxy-1-isochinolinyl)-3-furancarbonsäure-ethylester (1b**):** Ausb. 48%, Schmp. 173 – 174°C (aus Essigester). – IR: 3160 – 3050 w (OH), 1720 s (CO₂R), 1605 m, 1555 s, 1530 s cm⁻¹. – **^1H -NMR** (CDCl₃): δ = 1.0 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.75 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 3.80 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, CH₂N), 3.90 (s; 3H, OCH₃), 4.03 (q,

J = 7 Hz; 2H, CH_3CH_2), 6.08 (s; breit, 1H, OH), 6.66, 6.70 (jeweils s, 1H, Aromaten-H), 7.58, 8.01 (jeweils d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Furan-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (315.3) Ber. C 64.75 H 5.43 N 4.44 Gef. C 64.64 H 5.59 N 4.32

4-[3,4-Dihydro-6,7-(methylendioxy)-1-isochinoliny]-3-furancarbonsäure-ethylester-hydrochlorid (1c): Ausb. 73%, Schmp. 197–199 °C (aus Methanol/Ether). – IR: 2800–2300 m (NH), 1720 sh, 1690 s (CO_2R), 1640 sh, 1635 s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1.23 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 3.24 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, ArCH_2), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, CH_2N), 4.26 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CH_3CH_2), 6.16 (s; 2H, OCH_2O), 7.05, 7.11 (jeweils s, 1H, Aromaten-H), 8.32, 8.55 (jeweils d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Furan-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ (349.8) Ber. C 58.38 H 4.61 Cl 10.14 N 4.00

Gef. C 58.24 H 4.80 Cl 9.85 N 3.84

4-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinoliny)-3-furancarbonitril-hydrochlorid (1d): Ausb. 83%; gelbe Kristalle, Schmp. 204–207 °C (aus Methanol/Ether). – IR: 3080 w, 2800–2300 w (NH), 2240 s (CN), 1615 s, 1595 s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 3.20 (t, *J* = 7 Hz; 2H, ArCH_2), 3.82, 4.01 (jeweils s, 3H, OCH_3), 3.97 (t, *J* = 7 Hz; 2H, CH_2N), 7.10, 7.16 (jeweils s, 1H, Aromaten-H), 8.48, 8.68 (jeweils d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Furan-H). – MS: *m/z* = 282 (100%, M^+), 267 (46, $\text{M} - \text{CH}_3$), 253 (28).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ -Base (282.3) Ber. C 68.07 H 5.00 N 9.92 Gef. C 67.91 H 5.19 N 9.83

4-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinoliny)-N-(2-furylmethyl)-3-furancarboxamid-hydrochlorid (1f): Ausb. 67%, Schmp. 215–217 °C (Zers., aus Methanol/Ether). – IR: 3270 m (NH), 3090 m, 2550 m br (NH), 1650 s (CONH), 1630 s, 1600 s, 1555 s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 3.16 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, ArCH_2), 3.70, 3.98 (jeweils s, 3H, OCH_3), 3.94 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, CH_2N), 4.40 (s; 2H, NHCH_2), 6.23, 6.31 und 7.36 (jeweils m, 1H, Furan-H), 7.00, 7.13 (jeweils s, 1H, Aromaten-H), 8.32, 8.38 (jeweils d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Furan-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ (416.9) Ber. C 60.51 H 5.08 Cl 8.51 N 6.72

Gef. C 60.19 H 5.28 Cl 8.39 N 6.30

4-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinoliny)-N-(2-methoxyethyl)-3-furancarboxamid-hydrochlorid (1g): Ausb. 74%, Schmp. 211–214 °C (Zers., aus Methanol/Ether). – IR: 3200 s (NH), 3100 m, 2650 s (NH), 1740 m, 1650 s, 1615 s, 1600 m, 1560 s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 3.17 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, ArCH_2), 3.42 (s; 3H, OCH_3), 3.77 (s; 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.94 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, CH_2N), 3.97 (s; 6H, 2 × OCH_3), 7.09, 7.16 (jeweils s, 1H, Aromaten-H), 8.35, 8.36 (jeweils d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Furan-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ (394.9) Ber. C 57.79 H 5.87 Cl 8.98 N 7.10

Gef. C 57.35 H 6.02 Cl 9.02 N 7.11

4-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinoliny)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-furancarboxamid-hydrochlorid (1h): Ausb. 71%, Schmp. 194–196 °C (Zers., aus Methanol/Ether). – IR: 2800–2300 w (NH), 1740 m, 1660 s, 1550 m, 1510 s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 2.72, 3.12 (jeweils t, *J* = 7 Hz, 2H, ArCH_2), 3.48, 3.86 (jeweils t, *J* = 7 Hz, 2H, CH_2N), 3.67, 3.70, 3.73 und 3.95 (4 s; 12H, 4 × OCH_3), 6.65–6.82 (m; 3H, Aromaten-H), 7.02, 7.07 (jeweils s, 1H, Aromaten-H), 8.20 und 8.31 (jeweils d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Furan-H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$ (501.0) Ber. C 62.34 H 5.63 Cl 7.08 N 5.59

Gef. C 62.17 H 5.71 Cl 6.91 N 5.55

4-(3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-isochinoliny)-3-furancarbonsäure-hydrochlorid (1i): Eine Lösung von 15 g (45.5 mmol) 2a in 150 ml Ethanol wird mit 10 ml 5 N KOH versetzt und 1 h auf 50 °C erwärmt. Nach Neutralisieren mit verd. Salzsäure wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand unter Erwärmung in Ethanol digeriert und zur Bildung von 1i-Hydrochlorid mit ethanolischer Salzsäure versetzt. Man filtriert heiß, wäscht mit heißem Ethanol nach, engt das Filtrat

i. Vak. ein, fällt mit Aceton und kristallisiert aus Methanol/Ether. Ausb. 13.6 g (88%), Schmp. 212 – 214 °C. – IR: 3460 – 3300 m (CO₂H), 3120 m, 3060 w, 2800 – 2300 m br (NH), 1715 s (CO₂H), 1630 s, 1590 m, 1550 m cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 3.20 (t, J = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 3.77, 4.00 (jeweils s, 3H, OCH₃), 3.98 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂N), 7.07, 7.18 (jeweils s, 1H, Aromaten-H), 8.35, 8.50 (jeweils d, J = 1.5 Hz, 1H, Furan-H).

C₁₆H₁₅NO₅ · HCl · H₂O (355.8) Ber. C 54.01 H 5.10 Cl 9.97 N 3.94
Gef. C 54.17 H 5.19 Cl 9.72 N 3.64

*1-Formyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*aj*]isoquinolin-2-carbonsäure-Derivate 2a – g*

Allgemeine Vorschrift: Die Lösung von je 50 mmol 1a – g in 25 ml des angegebenen, frisch destillierten Amins wird unter N₂-Schutz 1 – 2 h bei Siedetemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst, die Lösung nacheinander mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigester verrieben und abgesaugt. Die NMR-spektroskopisch einheitlichen Rohprodukte werden ohne weitere Reinigung verarbeitet. Zur Analyse wurden Proben der Umsetzungsprodukte nach Säulenchromatographie (Kieselgel; CH₂Cl₂/Methanol 100 : 2) aus den angegebenen Lösungsmitteln kristallisiert.

*1-Formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrrolo[2,1-*aj*]isoquinolin-2-carbonsäure-ethylester (2a):* Durch Umlagerung von 1a mit Morpholin, Ausb. 98%, Schmp. 185 – 187 °C (aus Essigester). – IR: 3110 w (CH), 3060 w (CH), 1730 sh, 1700 s (CHO), 1655 s (CO₂R), 1600 m, 1570 m cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1.37 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 3.00 (t, J = 7 Hz; 2H, ArCH₂), 3.91, 4.01 (jeweils s, 3H, OCH₃), 4.07 (t, J = 7 Hz; 2H, CH₂N), 4.33 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 6.71 (s; 1H, 3-H), 7.33 (s; 1H, 7-H), 8.62 (s; 1H, 10-H), 10.67 (s; 1H, CHO). – MS: m/z = 329 (100%, M⁺), 300 (41, M – CHO), 283 (41, M – C₂H₅OH).

C₁₈H₁₉NO₅ (329.35) Ber. C 65.64 H 5.81 N 4.25 Gef. C 65.93 H 6.01 N 4.00

*1-Formyl-5,6-dihydro-9-hydroxy-8-methoxypyrrrolo[2,1-*aj*]isoquinolin-2-carbonsäure-ethylester (2b):* Durch Umlagerung von 1b mit Morpholin, Ausb. 68%, Schmp. 218 – 222 °C (aus Essigester). – IR: 3400 – 3100 m br (OH), 3070 w, 1700 s (CHO), 1640 s (CO₂R), 1600 s, 1590 s, 1530 s cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.36 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.98 (t, J = 7 Hz; 2H, ArCH₂), 3.99 (s; 3H, OCH₃), 4.04 (t, J = 7 Hz; 2H, CH₂N), 4.33 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 5.73 (s; breit, 1H, OH), 6.72 (s; 1H, 3-H), 7.34 (s; 1H, 7-H), 8.36 (s; 1H, 10-H), 10.66 (s; 1H, CHO).

C₁₇H₁₇NO₅ (315.3) Ber. C 64.75 H 5.43 N 4.44 Gef. C 64.94 H 5.52 N 4.19

*1-Formyl-5,6-dihydro-8,9-(methylendioxy)pyrrrolo[2,1-*aj*]isoquinolin-2-carbonsäure-ethylester (2c):* Durch Umlagerung von 1c mit 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin, Ausb. 73%, Schmp. 167 – 168 °C (aus Essigester). – IR: 3125 m, 1690 s (CHO), 1660 s (CO₂R), 1620 w cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.36 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.98 (t, J = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 4.05 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂N), 4.32 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 5.98 (s; 2H, OCH₂O), 6.70 (s; 1H, 3-H), 7.34 (s; 1H, 7-H), 8.32 (s; 1H, 10-H), 10.66 (s; 1H, CHO).

C₁₇H₁₅NO₅ (313.3) Ber. C 65.17 H 4.83 N 4.47 Gef. C 65.33 H 4.96 N 4.41

*1-Formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrrolo[2,1-*aj*]isoquinolin-2-carbonitril (2d):*

a) Durch Umlagerung von 1d mit Morpholin: Ausb. 82%, Schmp. 221 – 222 °C (aus Essigester). – IR: 3100 w (CH), 2220 s (CN), 1660 s (CHO), 1600 m, 1575 m cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.06 (t, J = 7 Hz; 2H, ArCH₂), 3.91, 3.98 (jeweils s, 3H, OCH₃), 4.11 (t, J = 7 Hz; 2H, CH₂N), 6.76 (s; 1H, 3-H), 7.20 (s; 1H, 7-H), 8.10 (s; 1H, 10-H), 10.14 (s; 1H, CHO). – MS: m/z = 282 (100%, M⁺), 267 (19, M – CH₃), 239 (9, M – CH₃, – CO).

C₁₆H₁₄N₂O₃ (282.3) Ber. C 68.07 H 5.00 N 9.92 Gef. C 68.07 H 5.12 N 9.83

b) Durch Umlagerung von **1d** · HCl in DMF: Die Lösung von 14 g (43.9 mmol) **1d**-Hydrochlorid in 200 ml reinem DMF wird 45 min zum Sieden erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und an Kieselgel (Eluent: CH_2Cl_2 /Methanol 100: 5) gereinigt. Aus Essigester hellorangefarbene Kristalle, Schmp. 220 – 221 °C, identisch mit dem Produkt nach a).

1-Formyl-5,6-dihydro-N-(2-hydroxypropyl)-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]isochinolin-2-carboxamid (2e)

a) Durch Umlagerung von **1e** mit Morpholin: Ausb. 67%, Schmp. 154 – 157 °C (aus Ethanol/Ether). – IR: 3260 – 3140 m, 3060 m, 1650 sh, 1640 sh, 1630 s (CO), 1600 s, 1570 s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.26 (t, J = 7 Hz; 3H, CH_3CH), 3.03 (t, J = 6.5 Hz; 2H, ArCH_2), 3.33 – 3.67 (m; 3H, CH_2CH), 3.86 (s; 7H, 2 \times OCH_3 und 1 OH), 4.08 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH_2N), 6.87 (s; 1H, 3-H), 7.08 (s; 1H, 7-H), 7.62 (s; 1H, 10-H), 10.17 (s; 1H, CHO), 10.38 (t, J = 5 Hz; 1H, NHCO).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (358.4) Ber. C 63.67 H 6.18 N 7.82 Gef. C 63.59 H 6.11 N 7.81

b) Durch Hydrolyse von **3a**: Die Mutterlauge von **3a**-Hydrochlorid wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in 5 ml Ethanol aufgenommen und die Lösung mit 2 ml 2 N HCl 1 h bei 50 °C gerührt. Danach wird mit 25 ml Wasser verdünnt, mit CH_2Cl_2 mehrmals extrahiert und, nach Trocknen der organischen Phasen über Natriumsulfat, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Als Rückstand verbleiben 560 mg rohes **2e**, das an Kieselgel (Eluent CH_2Cl_2 /Methanol 100: 7) gereinigt wird. Ausb. 217 mg nach Kristallisation aus Ethanol/Ether, Schmp. 153 – 155 °C.

2e und 1e (Hydrochlorid)

c) Durch Umsetzung von **1a** mit 1-Amino-2-propanol: Die Lösung von 10 g (30.4 mmol) **1a** in 6.8 g (90.5 mmol) 1-Amino-2-propanol wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird überschüssiges Amin i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und an Al_2O_3 (Eluent CH_2Cl_2 /Methanol 100: 2) säulen-chromatographiert. **1e** trennt sich dabei als schneller laufende Fraktion ab. Es wird aus Essigester kristallisiert, durch Lösen des Kristallisats in ethanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gebildet und aus Methanol/Ether kristallisiert. Die Elution einer weiteren Fraktion und Umkristallisiert aus Ethanol liefert 4.6 g (46%) **2e**.

1e: Ausb. 3.7 g (31%), Schmp. 196 – 197 °C; R_F = 0.37 (System B).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ (394.9) Ber. C 57.78 H 5.87 Cl 8.97 N 7.09
Gef. C 57.50 H 5.87 Cl 8.89 N 6.74

2e: Schmp. 155 – 157 °C, R_F = 0.52 (System B).

2e und 5,6-Dihydro-N-(2-hydroxypropyl)-1-[(2-hydroxypropylimino)methyl]-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]isochinolin-2-carboxamid (3a): Die Lösung von 2.0 g (5.1 mmol) **1e**-Hydrochlorid in 10 ml 1-Amino-2-propanol wird 1.5 h zum Sieden erhitzt. Danach wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst, durch Ausschütteln mit Wasser von anhaftendem Amin befreit, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in CH_2Cl_2 auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und mit CH_2Cl_2 /Methanol (100: 2) eluiert. Als erste Fraktion werden 630 mg eines ölichen Rückstandes erhalten, die aus Ethanol/Ether kristallisiert werden. Ausb. 580 mg (32%), Schmp. 156 – 157 °C, identisch mit **2e**, R_F = 0.52 (System B).

Die weitere Elution liefert 940 mg der Schiffbase **3a**, die in das Hydrochlorid übergeführt und aus Ethanol/Ether kristallisiert wird. Ausb. 401 mg (17%); gelbe Kristalle, Schmp. 246 – 248 °C, R_F = 0.1 (System B). – IR: 3500 m (OH), 3340 m br (NH), 2800 – 2500 w (NH), 1670 s (CONH), 1650 s (C = N), 1580 m, 1565 m, 1530 m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1.20, 1.29 (jeweils d,

$J = 7$ Hz, 3 H, CH_3CH), 3.09 (t, $J = 6.5$ Hz; 2 H, $ArCH_2$), 3.22–4.33 (m; 6 H, 2 \times CH_2CH), 3.91, 3.93 (jeweils s, 3 H, OCH_3), 4.18 (t, $J = 6.5$ Hz; 2 H, CH_2N), 7.09 (s; 1 H, 3-H), 7.29 (s; 1 H, 7-H), 7.93 (s; 1 H, 10-H), 8.51 (t, $J = 5$ Hz; 1 H, $NH - CH_2$), 8.32 (s; 1 H, $CH = N$).

$C_{22}H_{29}N_3O_5 \cdot HCl$ (452.0) Ber. C 58.46 H 6.69 Cl 7.84 N 9.29
Gef. C 58.18 H 6.61 Cl 8.06 N 9.23

*1-Formyl-N-(2-furylmethyl)-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]isoquinolin-2-carboxamid (2f)*

a) Durch Umlagerung von **1f** mit Morpholin, Ausb. 78%; rotorangefarbene Kristalle, Schmp. 194–195 °C (aus CH_2Cl_2 /Ether). – IR: 3600–3250 m br (NH), 3080 w, 3060 m, 1670 sh, 1650 s (CO), 1600 m, 1560 s cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.89$ (t, $J = 6.5$ Hz; 2 H, $ArCH_2$), 3.84 (t, $J = 6.5$ Hz; 2 H, CH_2N), 3.83, 3.91 (jeweils s, 3 H, OCH_3), 4.68 (s; 2 H, CH_2NH), 6.36, 6.39 und 7.35 (jeweils m, 1 H, Furan-H), 6.76 (s; 1 H, 3-H), 6.86 (s; 1 H, 7-H), 7.91 (s; 1 H, 10-H), 9.09 (s; 1 H, CHO).

$C_{21}H_{20}N_2O_5$ (380.4) Ber. C 66.28 H 5.30 N 7.40 Gef. C 66.11 H 5.30 N 7.28

b) Durch Umsetzung von **1i** · HCl mit Furfurylamin: Die Lösung von 5.5 g (16.3 mmol) **1i**-Hydrochlorid in 100 ml reinem DMF wird mit 3.1 g (19.1 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt und bei Raumtemp. 10 min gerührt. Danach werden 1.6 g (16.5 mmol) Furfurylamin zugegeben, 1 h wird gerührt, über Al_2O_3 (Eluent CH_2Cl_2 /Methanol 100:1) gereinigt und aus CH_2Cl_2 /Ether kristallisiert. Ausb. 3.96 g (64%), identisch mit nach a) hergestelltem **2f**.

*1-Formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxy-N-(2-methoxyethyl)pyrrolo[2,1-*aj*]isoquinolin-2-carboxamid (2g):* Durch Umlagerung von **1g** · HCl mit 2-Methoxyethylamin (Reaktionszeit 16 h), Ausb. 78%, Schmp. 142–145 °C (Essigester/Petrolether). – IR: 3240 w, 3200 m (NH), 3140 m, 3075 m, 1740 m (CO), 1640 s (CONH), 1580 s, 1530 s cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.02$ (t, $J = 6.5$ Hz; 2 H, $ArCH_2$), 3.44 (s; 3 H, OCH_3), 3.61, 3.64 (jeweils s, 2 H, $NHCH_2CH_2O$), 3.93, 3.96 (jeweils s, 3 H, OCH_3), 4.04 (t, $J = 6.5$ Hz; 2 H, CH_2N), 6.83 (s; 1 H, 3-H), 7.07 (s; 1 H, 7-H), 7.56 (s; 1 H, 10-H), 10.13 (s; 1 H, CHO). – MS: $m/z = 358$ (20.5%, M^+), 330 (72, M – CO), 300 (9.6, M – $CH = CHOCH_3$), 284 (41, M – $NHCH_2CH_2OCH_3$), 256 (22.9, 284 – CO).

$C_{19}H_{22}N_2O_5$ (358.4) Ber. C 63.67 H 6.19 N 7.82 Gef. C 63.65 H 6.46 N 7.72

*N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-1-formyl-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]isoquinolin-2-carboxamid (2h):* Durch Umsetzung von 1.8 g (5.1 mmol) **1i** · HCl mit 1.0 g (5.5 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin und 1.0 g (6.2 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol in 20 ml DMF nach Beispiel **2f** (Variante b). Ausb. 1.6 g (68%); rotorangefarbene Kristalle, Schmp. 154–155 °C (aus Essigester). – IR: 3400 br w, 1740 m (CHO), 1670 s (NHCO), 1650 s, 1570 s cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.71$ –3.18 (m; 4 H, 2 \times $ArCH_2$), 3.78 (s; 9 H, 3 \times OCH_3), 3.92 (s; 3 H, OCH_3), 3.58–4.07 (m; 4 H, 2 \times CH_2N), 6.60–6.87 (m; 6 H, 4 Aromaten-H, 1 Pyrrol-H, 1 NHCO), 7.53 (s; 1 H, 10-H), 9.22 (s; 1 H, CHO). – MS: $m/z = 464$ (68%, M^+), 313 (100, M – $CH_2C_6H_3(OCH_3)_2$), 285 (36, 313 – CO).

$C_{26}H_{28}N_2O_6$ (464.5) Ber. C 67.22 H 6.08 N 6.03 Gef. C 67.32 H 6.31 N 6.19

*N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylimino]methyl]-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]isoquinolin-2-carboxamid (3b):* 2.0 g (4.0 mmol) **1h** · Hydrochlorid und 5 ml 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin werden 1 h zum Sieden erhitzt. Danach wird überschüssiges Amin i. Vak. abgezogen, der Rückstand zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt, die über Natriumsulfat getrocknete und über Aktivkohle filtrierte organische Phase i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Petrolether kristallisiert. Ausb. 1.4 g (56%), Schmp. 151–152 °C. – IR: 1740 m, 1630 m, 1600 m, 1510 m cm^{-1} . – 1H -NMR (CD_3OD): $\delta =$

2.61 – 3.08 (m; 6H, 3 ArCH₂), 3.42 – 3.97 (m; 4H, 2 × CH₂N), 4.07 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, CH₂N), 3.68, 3.71, 3.73, 3.77 und 3.89 (5 s; 18H, 6 × OCH₃), 6.68 (s; 1H, 3-H), 7.04 (s; 1H, 7-H), 7.56 (s; 1H, 10-H), 8.39 (s; 1H, HC = N). – MS: *m/z* = 627 (3.8%, M⁺), 476 (20, M – CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 447 (30, 476 – CH₂ = NH).

C₄₆H₄₁N₃O₇ (627.75) Ber. C 68.88 H 6.58 N 6.69 Gef. C 68.73 H 6.61 N 6.62

5,6-Dihydro-1-(hydroxymethyl)-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*ajisochinolin-2-carbonsäure-ethyl-ester* (4a): Die Suspension von 5.0 g (15.2 mmol) **2a** und 1.65 g (43.6 mmol) Natriumboranat in 100 ml Ethanol wird 2 h bei 40°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird überschüssiges NaBH₄ durch Zugabe von Eisessig zersetzt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und die Lösung nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Essigester kristallisiert. Ausb. 4.45 g (88.5%), Schmp. 153 – 155°C. – IR: 3450 s (OH), 3060 w, 1685 s (CO₂R), 1605 s, 1550 s cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.36 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.92 (t, *J* = 7 Hz; 2H, ArCH₂), 3.73 (t, *J* = 7 Hz; 1H, OH), 3.89, 3.93 (jeweils s, 3H, OCH₃), 4.00 (t, *J* = 7 Hz; 2H, CH₂N), 4.30 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 4.96 (t, *J* = 7 Hz; 2H, CH₂OH), 6.76 (s; 1H, 3-H), 7.29 (s; 2H, Aromaten-H).

C₁₈H₂₁NO₅ (331.4) Ber. C 65.24 H 6.39 N 4.23 Gef. C 65.07 H 6.51 N 4.00

5,6-Dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*ajisochinolin-1,2-dimethanol* (4b): Eine Suspension von 5.0 g (15.2 mmol) **2a** und 0.90 g (26.35 mmol) LiAlH₄ in 70 ml wasserfreiem THF wird 3 h bei 60°C gerührt und anschließend 10 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Zerstören von überschüssigem Reduktionsmittel durch Zugabe von 20 g Na₂SO₄ · 10 H₂O wird abgesaugt, der Filterrückstand zweimal mit THF gewaschen und das Solvens i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Ausb. 3.9 g (89%), Schmp. 157 – 158°C (aus Essigester/Petrolether). – IR: 3500 s, 3425 s (OH), 3075 w, 1610 w, 1560 s, 1535 s, 1500 s cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 2.92 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 3.88, 3.92 (jeweils s, 3H, OCH₃), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz; 2H, CH₂N), 4.56, 4.74 (jeweils s, 2H, CH₂O), 6.64 (s; 1H, 3-H), 6.81, 7.52 (jeweils s, 1H, Aromaten-H).

C₁₆H₁₉NO₄ (289.3) Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.84 Gef. C 66.67 H 6.66 N 4.74

1-(Aminomethyl)-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*ajisochinolin-2-carbonsäure-ethyl-ester* (4c): Die Lösung von 5.8 g (13.7 mmol) **5** in 180 ml wasserfreiem Methanol wird mit 40 ml flüssigem Ammoniak versetzt und in Gegenwart von Raney-Nickel 2 h bei 50 – 60°C unter Druck (5 bar) hydriert. Nach beendeter Umsetzung wird vom Katalysator abgetrennt, i. Vak. eingedampft, der Rückstand über eine Al₂O₃-Säule (Eluent CH₂Cl₂/Methanol 100:2) gereinigt, das Reaktionsprodukt in das Hydrochlorid übergeführt und dieses aus Ethanol kristallisiert. Ausb. 3.7 g (73%), Schmp. 235 – 237°C (Zers.). – IR: 3500 – 3200 m (NH), 2800 – 2300 m (NH), 1680 sh, 1670 s (CO₂R), 1605 m, 1560 m cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1.36 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.94 (t, *J* = 7 Hz; 2H, ArCH₂), 3.84, 3.91 (jeweils s, 3H, OCH₃), 4.07 (t, *J* = 7 Hz; 2H, CH₂N), 4.32 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 4.47 (s; 2H, CH₂N), 6.96 (s; 1H, 3-H), 7.16 (s; 1H, 7-H), 7.53 (s; 1H, 10-H). – MS: *m/z* = 330 (59%, M⁺), 301 (100, M – CH₂ = NH), 283 (79%).

C₁₈H₂₂N₂O₄ · HCl · 1/2 H₂O (375.9) Ber. C 57.52 H 6.43 Cl 9.43 N 7.45
Gef. C 57.23 H 6.68 Cl 9.21 N 7.10

1-[*(Acetylamino)methyl*]-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*ajisochinolin-2-carbonsäure-ethyl-ester* (4d): 3.2 g (9.7 mmol) **4c**-Base werden in 20 ml Acetanhydrid unter Erwärmen auf 40°C gelöst. Man lässt 15 h bei Raumtemp. stehen, zieht überschüssiges Acetanhydrid i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus Aceton unter Zugabe von Petrolether. Ausb. 2.9 g (80%).

Schmp. 185–187°C. – IR: 3360 m (NHCO), 1675 s (CO₂R), 1655 s (CONH), 1605 m, 1560 m cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 1.98 (s; 3H, CH₃CO), 2.90 (t, J = 7 Hz; 2H, ArCH₂), 3.86, 4.04 (jeweils s, 3H, OCH₃), 3.97 (t, J = 7 Hz; 2H, CH₂N), 4.27 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 4.71 (d, J = 6 Hz; 2H, CH₂NH), 6.67 (s; 1H, 3-H), 7.00 (t, J = 6 Hz; 1H, CONH), 7.23 (s; 1H, 7-H), 7.91 (s; 1H, 10-H).

C₂₀H₂₄N₂O₅ (372.4) Ber. C 64.50 H 6.50 N 7.52 Gef. C 64.57 H 6.32 N 7.26

1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamino]methyl]-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isoquinolin-2-carbonsäure-ethylester-hydrochlorid (**4e**) und N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino]methyl]-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isoquinolin-2-carboxamid-hydrochlorid (**4f**): 7.0 g (21.3 mmol) **2a** werden mit 15.5 g (85.6 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin 6 h auf 240°C erhitzt. Man lässt abkühlen, verdünnt mit 100 ml Ethanol, röhrt nach Zugabe von 2.4 g (61.5 mmol) NaBH₄ 2 h bei Raumtemp., zersetzt überschüssiges Reduktionsmittel durch Zugabe von Aceton und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengegnet. Das verbleibende Öl wird an Al₂O₃ (Eluent CH₂Cl₂/Methanol/Essigester 100:1:20) chromatographiert. Zuerst wird **4e**, dann **4f** abgetrennt. Die gereinigten Basen werden in die Hydrochloride übergeführt und aus Methanol/Ether kristallisiert.

4e: Ausb. 6.7 g (64%), Schmp. 156°C (Zers.), R_F = 0.32 (System A). – IR: 3140 m br (NH), 2800–2200 m (NH), 1690 s (CO₂R), 1660 s (CONH), 1605 m, 1585 m cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1.31 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.96, 3.05 (jeweils t, J = 6.5 Hz, 2H, ArCH₂), 3.80, 3.84 und 3.91 (3 s; 14H, 4 × OCH₃ und CH₂CH₂N), 4.07 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂CH₂N), 4.21 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 4.56 (s; 2H, CH₂N), 6.67–6.91 (m; 3H, Aromaten-H), 6.93 (s; 1H, 3-H), 7.18 (s; 1H, 7-H), 7.56 (s; 1H, 10-H). – MS: m/z = 494 (2.5%, M⁺), 449 (0.8, M – OC₂H₅), 343 (12, M – CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 314 (100, M – NHCH₂CH₂C₆H₃(OCH₃)₂).

C₂₈H₃₄N₂O₆ · HCl · 1/2 H₂O (540.1) Ber. C 62.27 H 6.72 Cl 6.57 N 5.19
Gef. C 61.99 H 6.81 Cl 6.55 N 5.34

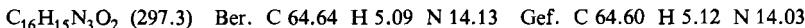
4f: Ausb. 2.96 g (22%), Schmp. 223–225°C, R_F = 0.22 (System A). – IR: 3210 m br (NH), 2800–2300 m (NH), 1700 w, 1610 s (CONH), 1585 m, 1555 s cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 2.58–3.07 (m; 6H, 3 × ArCH₂), 3.44 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂CH₂N), 3.67, 3.77, 3.79, 3.80, 3.84 und 3.91 (6 s; 20H, 6 × OCH₃ und CH₂CH₂N), 4.04 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂CH₂N), 4.42 (s; 2H, CH₂N), 6.63–6.88 (m; 6H, Aromaten-H), 6.96 (s; 1H, 3-H), 7.00 (s; 1H, 7-H), 7.40 (s; 1H, 10-H). – MS: m/z = 629 (3.8%, M⁺), 478 (3.5, M – CH₂C₆H₃(OCH₃)₂), 449 (23, 478 – CH₂=NH), 270 (23, 478 – NHCH₂CH₂C₆H₃(OCH₃), – CO), 228 (100, 270 – CH₂=N=CH₂).

C₃₆H₄₃N₃O₇ · HCl (702.7) Ber. C 64.90 H 6.66 Cl 5.32 N 6.31
Gef. C 65.16 H 6.85 Cl 5.34 N 6.35

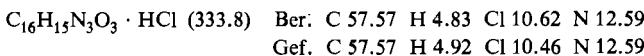
1-[2-Cyan-2-(ethoxycarbonyl)ethenyl]-5,6-dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-a]isoquinolin-2-carbonsäure-ethylester (**5**): 6.0 g (15.2 mmol) **2a** werden mit 15 ml Cyanessigsäure-ethylester 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen destilliert man überschüssigen Ester i. Vak. ab, verreibt den Rückstand mit Petrolether, saugt ab und kristallisiert aus Essigester/Petrolether. Ausb. 5.8 g (90%); gelbe Kristalle, Schmp. 157–159°C. – IR: 2220 m (CN), 1740 sh, 1730 sh, 1720 s (C=C – CO₂R), 1680 s (CO₂R); 1600 s, 1590 s, 1580 sh, 1535 m cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.34, 1.36 (jeweils t, J = 7 Hz, 6H, 2 × CH₃CH₂), 3.02 (t, J = 7 Hz; 2H, ArCH₂), 3.82, 3.89 (jeweils s, 3H, OCH₃), 4.04 (t, J = 7 Hz; 2H, CH₂N), 4.31, 4.36 (jeweils q, J = 7 Hz, 2H, CH₃CH₂), 6.78 (s; 1H, 3-H), 6.94 (s; 1H, 7-H), 7.39 (s; 1H, 10-H), 8.78 (s; 1H, CH=C – CO).

C₂₃H₂₄N₂O₆ (424.3) Ber. C 65.08 H 5.70 N 6.60 Gef. C 65.03 H 5.77 N 6.80

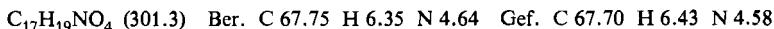
5,10-Dihydro-2,3-dimethoxypyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-*aj*]isochinolin-9(6H)-on (8a): 8.25 g (25.0 mmol) **2a** und 7 ml Hydrazin-hydrat werden 3 h in 40 ml siedendem Pyridin gerührt. Nach dem Erkalten wird der kristalline Niederschlag abgesaugt und durch Waschen mit Methanol von anhaftendem Pyridin befreit. Ausb. 7.1 g (95%). Zur Analyse wird eine Probe aus Methanol/CH₂Cl₂ umkristallisiert. Schmp. > 285 °C; in Lösung intensiv blaue Fluoreszenz. – IR: 3220 m (NH), 3080 m, 1660 s (CONH), 1620 m, 1600 m cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.07 (t, J = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 3.86, 3.93 (jeweils s, 3H, OCH₃), 4.34 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂N), 6.97 (s; 1H, 8-H), 7.30 (s; 1H, 4-H), 7.64 (s; 1H, 1-H), 8.49 (s; 1H, 12-H), 11.67 (s; 1H, NHCO).



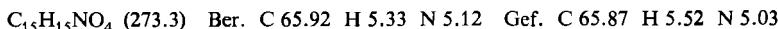
5,6-Dihydro-2,3-dimethoxypyridazino[4',5':3,4]pyrrolo[2,1-*aj*]isochinolin-9-ol (8b): 1.0 g (6.7 mmol) **8a** wird in 100 ml CH₂Cl₂ unter Zugabe von 50 ml Ethanol gelöst. Nach Filtrieren wird in ein Gemisch aus 50 ml CH₂Cl₂ und 5 ml ethanolischer Salzsäure getropft. Danach wird bei 10 °C i. Vak. eingeengt und der kristalline intensiv gelbe Niederschlag abgesaugt. Die getrockneten Kristalle zeigen im UV-Licht (254 nm) eine intensiv grüngelbe Fluoreszenz. Ausb. 805 mg (76%), Schmp. > 285 °C (bei ≈ 200 °C Farbveränderung nach farblos). – IR: 3300 – 3040 m (OH), 2800 – 2300 m (NH), 1650 sh, 1610 m, 1585 m, 1570 s, 1530 s, 1495 s cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.03 (t, J = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 3.81, 3.91 (jeweils s, 3H, OCH₃), 4.32 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂N), 7.03 (s; 1H, 8-H), 7.31 (s; 1H, 4-H), 7.72 (s; 1H, 1-H), 8.56 (s; 1H, 12-H), 11.73 (s; 1H, OH).



5,6-Dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]isochinolin-2-carbonsäure-ethylester (9a): Die Lösung von 4.1 g (12.45 mmol) **2a** in 310 ml trockenem Toluol wird in Gegenwart von 12 g Ph₃PRhCl im Schüttelautoklaven 20 h auf 120 °C erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird in CH₂Cl₂ gelöst, vom Katalysator abgetrennt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Eluent CH₂Cl₂/Methanol 100:2) gereinigt. Ausb. 2.1 g (56%), Schmp. 112 – 115 °C (aus Essigester/Petrolether) (Lit.^{1a}) 111 – 113 °C. – IR: 3150 w, 1710 s (CO₂R), 1610 w, 1575 m, 1530 m cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.34 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.99 (t, J = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 3.86, 3.91 (jeweils s, 3H, OCH₃), 4.07 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂N), 4.30 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 6.70, 7.03 (jeweils s, 1H, Aromaten-H), 6.80, 7.31 (jeweils d, J = 1.5 Hz, 1H, Pyrrol-H). – MS: m/z = 301 (100%, M⁺), 286 (35.5, M – CH₃), 256 (89, M – OC₂H₅).



5,6-Dihydro-7,8-dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]isochinolin-2-carbonsäure (9b): Die Lösung von 3.0 g (10.0 mmol) **9a** und 1.5 g (26.8 mmol) Kaliumhydroxid in 50 ml Ethanol wird 24 h auf Siedetemp. erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit ethanolischer Salzsäure neutralisiert, i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrmals mit heißem Ethanol extrahiert. Die vereinigten Auszüge werden i. Vak. zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wird aus Aceton kristallisiert. Ausb. 1.3 g (48%), Schmp. 231 – 236 °C (ab 200 °C Zers.) [Lit.^{1a}] 232 – 234 °C (Zers.). – IR: 3125 m, 2800 – 2500 m (CO₂H), 1650 s (CO₂H), 1605 m, 1560 m cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.95 (t, J = 6.5 Hz; 2H, ArCH₂), 3.77, 3.82 (jeweils s, 3H, OCH₃), 4.09 (t, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂N), 8.62, 7.42 (jeweils d, J = 1.5 Hz, 1H, Pyrrol-H), 6.87, 7.42 (jeweils s, 1H, Aromaten-H). – MS: m/z = 273 (100%, M⁺), 258 (41.2, M – 15), 230 (12.4), 186 (22).



5,6-Dihydro-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]isochinolin (9c): Die Lösung von 1.2 g (4.4 mmol) **9b** in 2 ml frisch destilliertem Chinolin wird mit 100 mg Cu-Pulver unter N₂-Schutz 2 h auf 210 °C erhitzt. Die dunkelgefärbte Lösung wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand zwischen Methylen-

chlorid und verd. Salzsäure verteilt und die organische Phase nach der üblichen Aufarbeitung nacheinander an Kieselgel (Eluent CH_2Cl_2 /Methanol 100: 3) und Al_2O_3 (Eluent CH_2Cl_2) gereinigt. Der nach Eindampfen i. Vak. verbleibende ölige Rückstand wird durch Verreiben mit Ether zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0.113 g (11%), Schmp. 132 – 133 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.0 (t, J = 7 Hz; 2H, ArCH_2), 3.89, 3.93 (jeweils s, 3H, OCH_3), 4.07 (t, J = 7 Hz; 2H, CH_2N), 6.20, 6.40 und 6.66 (3 m; 3H, Pyrrol-H), 6.78 und 7.03 (2 s; 2H, Aromaten-H). – MS: m/z = 229 (100%, M^+), 214 (62.7, $\text{M} - \text{CH}_3$), 186 (33.9).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229.3) Ber. C 73.34 H 6.59 N 6.11 Gef. C 73.33 H 6.49 N 6.09

1-Formyl-8,9-dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]chinolin-2-carbonsäure-ethylester (10a): Die Lösung von 6.0 g (18.2 mmol) **2a** in 60 ml Xylool wird mit 3 g Pd-Mohr versetzt und unter N_2 -Schutz 24 h bei Siedetemp. gerührt. Danach werden nochmals 3 g Pd-Mohr zugesetzt, und weitere 24 h wird zum Sieden erhitzt. Nachdem die Reaktion zum Stillstand gekommen ist (ca. 40 – 50proz. Stoffumsatz), wird vom Katalysator abgesaugt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand an Al_2O_3 (Eluent CHCl_3) säulenchromatographiert. Nach Elution von **2a** (3.2 g zurückgewonnen), wird **10a** abgetrennt und aus Essigester kristallisiert. Ausb. 0.60 g (30%), Schmp. 195 – 196 °C; R_F = 0.6 (System D). – IR: 3130 w, 3075 w, 1680 m (CHO), 1650 sh, 1640 m (CO_2R), 1625 m, 1610 m cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.42 (t, J = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 4.00, 4.16 (jeweils s, 3H, OCH_3), 4.42 (q, J = 7 Hz; 2H, CH_3CH_2), 7.06 (s; 1H, 3-H), 7.08 (d, J = 7 Hz; 1H, 6-H), 7.74 (d, J = 7 Hz; 1H, 5-H), 7.85 (s; 1H, 7-H), 9.92 (s; 1H, 10-H), 10.85 (s; 1H, CHO).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (327.3) Ber. C 66.05 H 5.23 N 4.28 Gef. C 65.91 H 5.37 N 4.27

8,9-Dimethoxypyrrolo[2,1-*aj*]chinolin-2-carbonsäure-ethylester (10b): Die Lösung von 4.3 g (13.1 mmol) **2a** in 86 g Biphenyl wird mit 4.3 g 10proz. Pd-Kohle versetzt und unter N_2 -Schutz 21 h auf 228 – 230 °C erhitzt. Danach wird das Solvens i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, vom Katalysator abfiltriert und nach Einengen des Filtrats über eine Al_2O_3 -Säule (Eluent Chloroform) gereinigt. – Ausb. 1.3 g (33%), Schmp. 144 – 145 °C (aus Essigester). – IR: 3130 w, 1680 s (CO_2R), 1600 s cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.41 (t, J = 7 Hz; 3H, CH_3CH_2), 4.00, 4.06 (jeweils s, 3H, OCH_3), 4.43 (q, J = 7 Hz; 2H, CH_3CH_2), 6.80 (d, J = 7 Hz; 1H, 6-H), 7.04 (s; 1H, 7-H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz; 1H, 3-H), 7.47 (s; 1H, 10-H), 7.70 (d, J = 7 Hz; 1H, 5-H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz; 1H, 1-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (299.3) Ber. C 68.21 H 5.72 N 4.68 Gef. C 68.33 H 5.68 N 4.49

Versuche zur Umlagerung von 1a mit Natriumethylat und Natriumthiophenolat: Eine Lösung von 1.0 g **1a** und 0.50 g Natriumethylat bzw. Natriumthiophenolat in 10 ml Pyridin wurde 3 h zum Sieden erhitzt. Im hierauf angefertigten DC waren außer geringen Mengen an **1a** keine weiteren Produkte nachweisbar.

- 1a) C. Casagrande, A. Invernizzi, R. Ferrini und G. G. Ferrari, J. Med. Chem. **11**, 765 (1968). –
1b) C. Casagrande, A. Invernizzi, R. Ferrini und G. Miracoli, Farmaco, Ed. Sci. **27**, 1029 (1972). – 1c) Siphar, S. A. (Erf. G. Ferrari und C. Casagrande), Brit. Pat. **1, 153, 670** (29. 05. 1969) [Chem. Abstr. **71**, 81215q (1969)].
- 2) N. Nakayama, N. Imamura, T. Kanazawa und S. Yoneda, T. Sugimoto und Z. Yoshida, Heterocycles **20**, 168 (1983).
- 3) Mitsubishi Chem. Ind. Co. Ltd., Jap. Pat. **57**, 146, 773 (10. 09. 1982) [Chem. Abstr. **98**, 143286g (1983)].
- 4) J. Thesing und F. H. Funk, Chem. Ber. **91**, 1546 (1958).
- 5a) Y. Ban und M. Terashima, Tetrahedron Lett. **1961**, 796. – 5b) Y. Ban und M. Terashima, Chem. Pharm. Bull. **13**, 775 (1965).
- 6) S. Sakai, A. Kubo, M. Inaba, M. Katagiri und K. Tanno, Yakugaku Zasshi **86**, 856 (1966) [Chem. Abstr. **65**, 18558g (1966)].

- 7) *H. Meyer*, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1534.
8) *Ph. Cauwel* und *J. Gardent*, Tetrahedron Lett. **1972**, 2781.
9) *F. M. Hershenson*, J. Org. Chem. **40**, 740 (1975).
10) *E. Breuer*, *S. Zbaida*, *J. Pesso* und *I. Ronen-Braunstein*, Tetrahedron **33**, 1145 (1977).
11) *S. Kano*, *T. Yokumatsu*, *Y. Yuasa* und *S. Shibuya*, Heterocycles **19**, 2143 (1982).
12) *W. E. McEwen*, *I. C. Wang Huang*, *C. P. Cartaya Marin*, *F. McCarty*, *E. Marmugi Segnini*, *Ch. M. Zepp III* und *J. J. Lubinkowski*, J. Org. Chem. **47**, 3098 (1982).
13) *M. Hanaoka*, *A. Wada*, *Y. Sakamoto*, *M. Ichihara*, *S. Yasuda* und *T. Imanishi*, Heterocycles **16**, 1933 (1981).
14) *G. Blaskó*, *G. Dörnyei*, *M. Bárczai-Beke*, *P. Péchy* und *C. Szántay*, Heterocycles **20**, 273 (1983).
15) *Boehringer Ingelheim KG* (Erf. *W. Lösel*, *O. Roos*, *R. Reichl* und *F. J. Kuhn*), Europ. Patent-
anmeldung 0078949 [Chem. Abstr. **99**, 158275x (1983)].
16) *Van der Plas*, Heterocyclic Ring Transformations, Vol. 1., Acad. Press, London, New York
1973.
17) *J. E. Baldwin*, J. Chem. Soc., Chem. Commun **1976**, 734; 738.
18) *E. Schlittler* und *J. Hohl*, Helv. Chim. Acta **35**, 40 (1952).

[7/84]