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

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 Wiegrebe*)**)***)

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 $C_4H_9O^{\cdot}$-Radikal in einstufiger Reaktion[1]. Wir haben diese Abspaltung früher als charakteristisch für Hydroxybutyl-substituierte Naphthaline[2] angesehen, *Walther* fand jedoch, daß diese zwar die *gesamte* C-Kette, aber unter Übertragung eines Wasserstoffs auf den aromatischen Molekülteil übertragen[3], während Anisole mit 3′-Hydroxybutyl-Seitenkette wohl die Elemente C_4H_9O verlieren, aber zweistufig als C_3H_6O + CH_3-Radikal[4]. 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)

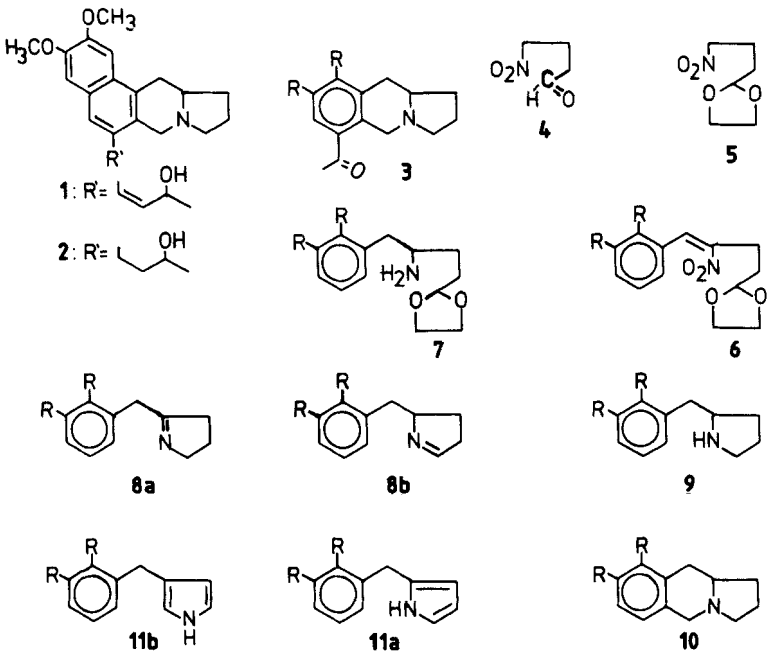
Wir gingen von 4-Nitrobutanal **(4)** aus (Schema 1), das analog[5] aus Nitromethan und Acrolein gewonnen wurde. Gute Qualität des Nitromethans, weitgehender Lichtausschluß und schnelles Herausdestillieren von **4** aus dem polymeren Reaktionsgemisch

**) 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.

0365-6233/83/0909–0773 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983



Schema 1 R = OCH_3

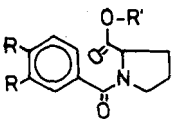
führen zu gegenüber [5] deutlich erhöhter Ausbeute. – Das äußerst reaktionsfreudige **4** wird in das Dioxolan **5**[6] überführt; zahlreiche Versuche, **5** mit 2,3-Dimethoxybenzaldehyd mittels KOH, $NaOC_2H_5$, NaH oder Triton B zu kondensieren, schlugen fehl. Zusatz von n-Butylamin[7] zur Lösung des 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 $M^{+\cdot}$ im Massenspektrometer in erheblichem Ausmaß (48% rel. Int.) ein $CH_3O^{\cdot}$-Radikal abspaltet. Säurekatalysierte Hydrolyse des Aldehydacetals und Ringschluß führten zu den Δ1-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 $(M^{+\cdot}\text{-}CH_3O^{\cdot})^+$ 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[8] führte zu **3**. Die ms CH_3O- bzw. $H_3C\text{-}CO^{\cdot}$-Abspaltungen aus M^+ 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 Pyrrylmagnesiumchlorid erhielten wir erwartungsgemäß[9] die isomeren Benzylpyrrole **11a** (Hauptprodukt) und **11b**. **11a** färbt sich auf dem DC mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd/HCl rotviolett, **11b**

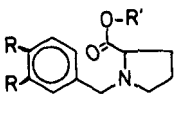
blauviolett. Beide IR-Spektren zeigen scharfe NH-Schwingungen, die UV-Spektren sind identisch, desgleichen die MS-Fragmentierungen in qualitativer Hinsicht: Das Fragment bei m/z 80 (99 % bzw. 100 %), das durch β-Spaltung entsteht, lagert sich nach [10] zum Pyridinium-Ion um. – Die NMR-Spektren unterscheiden 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 $CH_3O^{\cdot}$-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)



13a: R' = CH_3

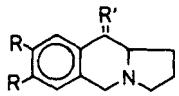
13b: R' = CH_2-Ø



14a: R' = CH_3

14b: R' = CH_2-Ø

14c: R' = H, HCl-Salz



R = OCH_3

15: R' = O

16: R' = H, OH

17: R' = H, O-Ac

12: R' = 2H

Schema 2

Wir setzten L-Prolinmethylester-HCl[11] mit 3,4-Dimethoxybenzoesäure zu **13a** um, stellten jedoch fest, daß bei der Herstellung des Prolinmethylesters nach *Govindachari*[11] ein Gemisch mit L-Prolin-HCl anfällt. Günstiger ist L-Prolinbenzylester-HCl[12], dessen Kondensation mit 3,4-Dimethoxybenzoesäure nach der N,N-Dicyclohexylcarbodiimid-Methode[13] in guter Ausbeute zum Ester-Amid **13b** führt. *Borch*-Reduktion[14] 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** hydrogenolysieren. – 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 CH_3-Verlust; eine $\cdot OCH_3$-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. *^{1}H-NMR*: Varian EM 360 (60 MHz), Bruker (90 MHz), $CDCl_3$, TMS inn. Stand. bei 30°. *MS*: Varian MAT CH 5; 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° bis −8° getropft. *Danach wurden 5 ml konz. HCl in 20 ml H_2O bei 0° 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° 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° übersteigen durfte, da sonst kleine Explosionen eintraten ($Sdp._{0.1}$ 55–60°). Farblose Flüssigkeit. Ausb.: 9 g (15 %, bez. auf Acrolein, Lit.[5]. Sdp. 86–87°). IR (Film): 1710 cm^{-1} (CO). ^{1}H-NMR: δ (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 ($Sdp._{0.1}$ 75°). Farblose Flüssigkeit. Ausb.: 18 g (75 %); Lit.[6]: 46.5 %. MS (70 eV): m/z = 161 (1 %, M^+), 160 (3 %), 115 (1 %), 99 (3 %), 86 (5 %), 73 (100 %). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.53–2.50 (m; 4H, $C\underline{H}_2C\underline{H}_2CHO_2$), 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, $C\underline{H}O_2$).

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°. $C_{15}H_{19}NO_6$ (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}H-NMR: δ (ppm) = 1.72–2.23 (m; 2H, $C\underline{H}_2CHO_2$), 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, $C\underline{H}O_2$), 6.93–7.22 (m; 3H, ArH), 8.25 (s; 1H, CH=). UV: λ max (log ε) = 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°), 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 cm^{-1} (NH). MS (75 eV; 311 A): m/z = 281 (5 % M^+), 280 (13 %), 250 (48 %), 180 (59 %), 151 (65 %), 73 (100 %). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.40 (s; 2H, NH_2), 1.64–2.00 (m; 4H, $C\underline{H}_2C\underline{H}_2CHO_2$), 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: λ max (log ε) = 218 sh, (3.93), 278 nm (3.09).

2-(2,3-Dimethoxybenzyl)-Δ1-pyrrolin **(8a)** *und 5-(2,3-Dimethoxybenzyl)-Δ1-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_2O verdünnt, mit 50-proz. NaOH alkalisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die über K_2CO_3 getrocknete Lösung wurde eingeengt, der Rückstand im Kugelrohr destilliert ($Sdp._{0.4}$ 170°) und das Öl durch präp. DC (Al_2O_3/MeOH) gereinigt; das Gemisch der Tautomere wurde analysiert und weiterverarbeitet. Ausb.: 0.6 g (18%). $C_{13}H_{17}NO_2$ (219.27) MS (70 eV): m/z = 219 ($M^{+\cdot}$), 218, 204, 191, 190 (*164.84), 189, 188 (*161.39), 151, 136 (*122.49), 91. MS (80 eV; 112 S): m/z = 219 ($M^{+\cdot}$), 191, 190, 189, 188, 173, 136. ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.05–3.35 (m; 7–8H, $ArCH_2$, Pyrrolinteil), 3.86 (s; 6H, OCH_3), 6.60–7.10 (m; 3H, ArH), 7.56 (m; 2/3H, N=CH). UV: λ max (log ε) = 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 eingeengt, mit 20 ml H_2O verdünnt, unter Kühlung mit 50-proz. NaOH alkalisiert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde mit H_2O gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde im Kugelrohr destilliert ($Sdp._{0.1}$ 120°). Farbloses Öl. Ausb.: 3.3 g (74%).

b) 0.5 g (2.3 mmol) **8a/8b** wurden in 10 ml absol. Et_2O gelöst und zu der eisgekühlten Suspension von 0.5 g (13 mmol) $LiAlH_4$ in 25 ml absol. Et_2O getropft. Es wurde 3 h gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert ($Sdp._{0.1}$ 120°); farbloses Öl. Ausb.: 0.2 g (40%). $C_{13}H_{19}NO_2$ (221.29) Ber. N 6.3; Gef. N 6.3. IR (Film): 3335 cm^{-1} (NH). MS (12 eV): m/z = 221 (3% $M^{+\cdot}$), 190 (13%), 98 (3%), 84 (3%), 70 (100%). MS (70 eV): m/z = 221 (1% $M^{+\cdot}$), 220 (1%), 190 (18%, *163.35), 152 (5%), 151 (3%), 136 (10%), 91 (20%), 84 (14%), 70 (100%). ^{1}H-NMR: δ (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, $ArCH_2$), 3.83, 3.86 (s; 6H, OCH_3), 6.62–7.22 (m; 3H, ArH). UV: λ max (log ε) = 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 $POCl_3$ 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) $NaBH_4$ versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wurde auf ca. 10 ml eingeengt, mit 25 ml H_2O verdünnt, mit CH_2Cl_2 extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Solvens wurde abdestilliert, der Rückstand sc (Al_2O_3/1.CH_2Cl_2, 2.Et_2O) gereinigt und im Kugelrohr destilliert ($Sdp._{0.1}$ 150°). Ausb.: 2 g (71%), Schmp. 40°. $C_{14}H_{19}NO_2$ (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% $M^{+\cdot}$), 232 (58%, *231.00), 216 (8%), 164 (100%), 149 (38%, *135.37), 121 (10%). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.00–2.80 (m; 7H, Pyrrolidin-H's), 290–3.40 (m; 2H, $ArCH_2$), 3.34, 4.07 (AB; J = 14 Hz, 2H, $ArCH_2N$), 3.84, 3.88 (s; 6H, OCH_3), 6.81 (s; 2H, ArH). UV: λ max (log ε) = 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_2O wurden nach Zugabe eines Jodkristalls 32.7 g (0.3 mol) Ethylbromid in 80 ml absol. Et_2O unter Rückfluß getropft, dann wurde 1 h gerührt. In die filtrierte Lösung wurden unter N_2 und Eiskühlung 20.1 g (0.3 mol) frisch über Na dest. Pyrrol in 40 ml absol.

Et_2O getropft, anschließend wurde 30 min gerührt, dann wurden 18.9 g (0.1 mol) 2,3-Dimethoxybenzylchlorid[15] in 160 ml absol. Et_2O innerhalb 5 min zugegeben. Nach 1 h wurde das Eisbad entfernt und der Ansatz 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man gab Eis und NH_4Cl-Lösung zu und schüttelte mit Et_2O aus. Die org. Phase wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft, der schwarze ölige Rückstand sc (SiO_2/Toluol) gereinigt. Anschließend Kugelrohrdestillation ($Sdp._{0.1}$ 180°). Ausb.: 5 g (23 %), Schmp. 37°. $C_{13}H_{15}NO_2$ (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^{-1} (scharf, NH). MS (70 eV): m/z = 217 (100 % $M^{+\cdot}$), 216 (14 %), 202 (25 %), 186 (21 %), 170 (14 %), 121 (24 %), 80 (99 %). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 3.88 (s; 6H, OCH_3), 3.96 (s; 2H, $ArCH_2$). 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 ($Sdp._{0.1}$ 180°). $C_{13}H_{15}NO_2$ (217.27). IR (Film): 3380 cm^{-1} (scharf, NH). MS (70eV): m/z = 217 (94 % $M^{+\cdot}$), 216 (21 %), 202 (32 %), 186 (34 %), 170 (15 %), 81 (30 %), 80 (100 %). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 3.78 (s; 2H, $ArCH_2$), 3.84 (s; 6H, OCH_3), 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_2O und 0.8 ml konz. H_2SO_4 nach[8]) bereitet) 5.0 min auf dem Asbestnetz zum Sieden[8]) erhitzt, danach in 50 ml Wasser gegossen, aufgekocht und heiß filtriert. Nach Erkalten wurde erneut filtriert, mit konz. NH_3 unter Kühlung alkalisiert (pH 10) und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen (Na_2SO_4) der Lösung wurde das Rohprodukt sc (Al_2O_3/Et_2O) gereinigt und aus Petrolether (50–70°) umkristallisiert. Ausb.: 0.19 g (23 %), Schmp. 89°.

$C_{16}H_{21}NO_3$ (275.34) Ber. N 5.1; Gef. N 5.0. IR (KBr): 1660 cm^{-1} (CO). MS (12eV): m/z = 275 (100 % $M^{+\cdot}$), 274 (17 %), 260 (16 %), 233 (9 %), 232 (8 %), 206 (7 %). MS (70eV): m/z = 275 (100 % $M^{+\cdot}$), 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 %). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.20–2.60 (m; 7H, Pyrrolidin-H's), 2.56 (s; 3H, $COCH_3$), 3.05–3.34 (m; 2H, $ArCH_2$), 3.86, 4.40 (AB; J = 16 Hz, 2H, $ArCH_2N$), 3.88, 3.91 (s; 6H, OCH_3), 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[11]) und 4.3 g Triethylamin wurden 15 min in 250 ml absol. CH_2Cl_2 gerührt, mit 3,4-Dimethoxy-benzoesäure 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, $NaHCO_3$-Lösung und H_2O geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine 30 cm Säule (Ø 3 cm, Al_2O_3/CH_2Cl_2) gereinigt: 3.5 g (29 %) leicht gelb gefärbtes, zähes Öl. IR (Film): 1616 (tert. Amid), 1732 cm^{-1} (CO). MS (12 eV): $C_{15}H_{19}NO_5$ m/z 293 (90 % $M^{+\cdot}$), 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[12]) und 10.1 g (0.1 mol) Triethylamin wurden 15 min in 250 ml absol. CH_2Cl_2 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 (Al_2O_3/Et_2O) gereinigt. Farblose Kristalle. Ausb.: 23 g (62 %), Schmp. 133° (EtOAc). $C_{21}H_{23}NO_5$ (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 cm^{-1} (CO, Amid). MS (76 eV; 311 A): m/z = 369 (7 %, $M^{+\cdot}$), 234 (14 %), 165 (100 %). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.70–2.40 (m; 4H, CH_2CH_2), 3.50–3.70 (m; 2H, NCH_2), 3.88, 3.91 (s; 6H, OCH_3), 4.70 (t; 1H, $CH_2\underline{CH}CO$), 5.20 (s; 2H, $ArCH_2$), 6.65–7.25, (m; 3H, ArH), 7.40 (s; 5H, ArH, Benzylrest). UV: λ max (log ε) = 254 (3.78), 284 nm (3.49).

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

19.8 g L-Prolinmethylester-HCl[11] wurden in 150 ml absol. Dioxan suspendiert, 10 min unter Eiskühlung gerührt und mit 20 g K_2CO_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, K_2CO_3 abfiltriert, Dioxan abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Ether ausgekocht. Die Etherphase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und der ölige braune Rückstand im Kugelrohr destilliert. ($Sdp_{\cdot 0.001}$ 96°), Ausb.: 9.5 g (34 %).

$C_{15}H_{21}NO_4$ (279.1) Ber. C 64.5 H 7.52; Gef. C 64.3 H 7.47. IR (KBr): 1740 cm^{-1} (CO). MS (70eV): m/z = 279 (3% $M^{+\cdot}$), 220 (32 %, *173.48), 156 (39 %), 151 (100 %, *103.64), 138 (31 %), 123 (12 %, *109.63). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.60–3.40 (m; 7H, Prolin-H's), 3.62 (s; 3H, -$COOCH_3$), 3.72 (s; 2H, $ArCH_2$-N<), 3.81, 3.87 (s; 6H, 2 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. CH_2Cl_2 gelöst und unter N_2 mit 11.4 g (0.06 mol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat versetzt. Es wurde 24 h bei Raumtemp. unter 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) $NaBH_4$ versetzt und 15 h bei Raumtemp. gerührt. EtOH wurde bis auf ca. 15 ml i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml H_2O versetzt. Es wurde mit Et_2O ausgeschüttelt, mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_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 (Al_2O_3/Et_2O) gereinigt. Ausb.: 7.25 g (51 %).

$C_{21}H_{25}NO_4$ (355.42) Ber. C 71.0 H 7.1; Gef. C 70.8 H 6.8. IR (Film): 1730 cm^{-1} (CO). MS (76eV; 311 A): m/z (T_E = 40°) = 355 (10 % $M^{+\cdot}$), 220 (33 %), 151 (100 %). ^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.57 – 3.37 (m; 7H, Prolin-H's), 3.57, 3.84 (AB; J = 13 Hz, 2H, $ArCH_2N$), 3.83, 3.87 (s; 6H, OCH_3), 5.10 (s; 2H, CH_2CO_2), 6.74–6.97 (m; 3H, ArH), 7.38 (s; 5H, ArH, Benzylrest). UV: λ max (log ε) = 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 Et_2O aufgekocht und abgekühlt. Die Kristalle wurden mit kaltem Et_2O gewaschen. Ausb.: 3 g (66 %), Schmp. 175° (Et_2O).

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 CH_2Cl_2 wurde i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in wenig Aceton gelöst und bei –10° trockenen Et_2O/HCl-Dämpfen ausgesetzt. Nach Stehen über Nacht bei –20° kristallisierte das Hydrochlorid aus. Ausb.: 0.7 g (56 %), Schmp. 175°. $C_{14}H_{20}NO_4Cl$ (301.77). IR (KBr): 3400 (OH, breit), 1735 cm^{-1} (CO). MS (70 eV): $C_{14}H_{19}NO_4$ m/z =

265 (1 % $M^{+\cdot}$), 220 (20 %, *182.64), 151 (100 %, *103.64). ^{1}H-NMR ($MeOH-d_4$): δ (ppm) = 1.60–3.40 (m; 7H, Prolin-H's), 3.60, 3.65 (s; 6H, OCH_3), 4.21 (s; 2H, CH_2N), 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_2 gemischt und mit 5 Tropfen $POCl_3$ unter N_2 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 $CHCl_3$ extrahiert, die org. Phase mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und der leicht gelb gefärbte Rückstand aus MeOH umkristallisiert. Ausb.: 1.74 g (61 %), Schmp. 162°. $C_{14}H_{17}NO_3$ (247.1) Ber. C 68.0 H 6.9, Gef. C 67.5 H 6.9. IR (KBr): 1675 cm^{-1} (CO). MS (70 eV): m/z = 247 (95 % $M^{+\cdot}$), 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).

^{1}H-NMR: δ (ppm) = 1.65–3.72 (m; 7H, Prolin-H), 3.56, 4.07 (AB, A-Teil aufgesp. zum d; J = 15/2 Hz, 2H, $ArC\underline{H}_2$-N<), 4.00 (s; 6H, 2 $ArOCH_3$), 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_2 in 20 ml absol. Dioxan/14 ml absol. THF/14 ml absol. MeOH mit 800 mg $NaBH_4$ 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^{-1} (OH, scharf). MS (70 eV): $C_{14}H_{19}NO_3$ m/z = 249 (28 % $M^{+\cdot}$). 180 (100 %), 179 (40 %, *178.00), 165 (18 %, *151.25), 151 (13 %, *127.38). UV: λ max (log ε) = 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_2O hydrolysiert, mit NH_3 alkalisiert und 5 x mit je 25 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 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_2O_3/CH_2Cl_2) getrennt. Die *Dragendorff*-positiven Zonen wurden abgehoben und mit CH_2Cl_2 desorbiert.

Fraktion 1 (Rf = 0.63, **17a**). $C_{16}H_{21}NO_4$ (291.34). IR (Film): 1735 cm^{-1} (CO). MS (70 eV): m/z = 291 (1 %, $M^{+\cdot}$), 231 (46 %), 230 (39 %), 222 (16 %), 180 (100 %), 179 (28 %). ^{1}H-NMR (90 MHz): δ (ppm) = 2.12 (s; 3H, $CO-CH_3$), 3.84, 3.86 (s; 6H, OCH_3), 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**). $C_{16}H_{21}NO_4$ (291.34). IR (Film): 1735 cm^{-1} (CO). MS (70 eV): m/z = 291 (1 %, $M^{+\cdot}$), 231 (36 %), 230 (26 %), 222 (16 %), 180 (100 %), 179 (25 %). ^{1}H-NMR (90 MHz): δ (ppm) = 2.17 (s; 3H, $CO-CH_3$), 3.83, 3.85 (s; 6H, OCH_3), 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_2 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_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach

Alkalisieren mit 2N-NaOH wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die org. Phase nach Trocknen über Na_2SO_4 abgezogen: 20 mg (30 %) **12**; ölig. $C_{14}H_{19}NO_2$ (233.3). MS (12 eV): m/z = 233 (100 %, $M^{+\cdot}$), 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]

Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 781–788 (1983)

Partialsynthese neuer Ergolinderivate aus Clavinalkaloiden, 3. Mitt.[1)]

O-Acyl- und O-Alkyl-1,6-dimethyl-8-hydroxymethyl-ergol-9-ene

Eckart Eich

Fachbereich Pharmazie der Universität Mainz, Saarstr. 21, D–6500 Mainz
Eingegangen am 9. August 1982

Elymoclavin **(1)**, Lysergol **(2)** und O-Acyl-lysergole werden in flüssigem Ammoniak mit Kalium und Methyliodid zunächst am Indolstickstoff methyliert. Durch Variation der Versuchsbedingungen werden **1** und **2** sekundär auch an der Hydroxylgruppe methyliert. Aus 1-Methyl-lysergol **(3)** sind daher nach der gleichen Methode mit verschiedenen Alkyliodiden 1-Methyl-lysergol-ether darstellbar. Dagegen gelingt die Ethersynthese nach *Williamson* aus 17-Halogen-ergolenen nicht.

0365-6233/83/0909-0781 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983