

Protoberberine aus Reissert-Verbindungen, 3. Mitt.¹⁾:

Synthese und Umsetzungsversuche von 8*H*-Isochino [2,1-*b*][2,7]naphthyridin-8-on

Protoberberines from Reissert Compounds, III¹⁾ : Synthesis and Attempted Reactions of 8*H*-Isoquino[2,1-*b*][2,7]naphthyridin-8-oneEberhard Reimann* und Helmut Benend²⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität, Sophienstr. 10, D-80333 München

Eingegangen am 31. März 1994

Ausgehend von den aus **1** und **2a** leicht herstellbaren 1-benzylierten Reissert-Derivaten, beispw. **3a**, konnten wir vor einiger Zeit über eine neue effiziente Synthese von 8*H*-Dibenzo[*a,g*]-8-chinolizinonen (u.a. **4a**) berichten, die ihrerseits nach reduktiver Alkylierung zu **5a** und anschließender NaBH₄-Reduktion 8-Methyldibenzo[*a,g*]-chinolizidine, z.B. **6a**, lieferten (Schema 1)³⁾.

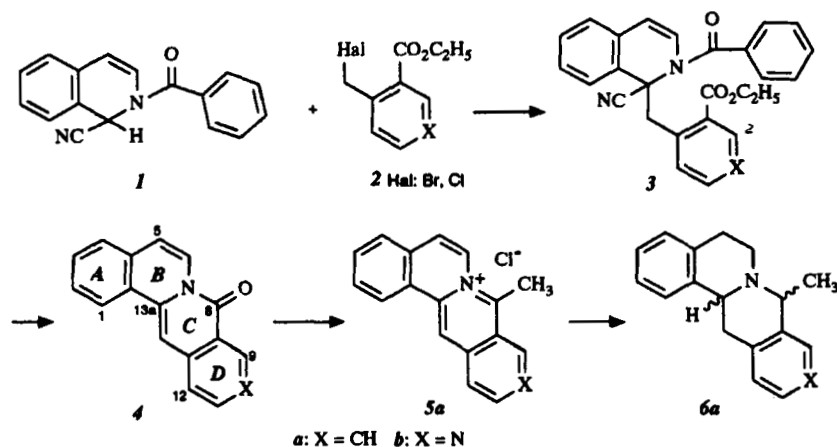
In diesem Zusammenhang war naheliegend zu prüfen, ob sich dieser Weg auch für die Synthese der entspr. Azalogen, d.h. der Isochinonaphthyridine **4b** und **5b** eignen würde, die die dehydrierten Grundgerüste der in neuerer Zeit entdeckten Alangia-Alkaloide wie z.B. des Alangimarins und Alangimaridins sowie des Alamaridins bilden^{4,5)} (Schema 2).

Wie wir jetzt fanden, entsteht bei der Alkylierung der Reissert-Verbindung **1** mit 4-Chlormethylnikotinsäureethylester-Hydrochlorid (**2b**-HCl)⁶⁾ unmittelbar das intensiv gelbe, kristalline Isochinonaphthyridin **4b** neben ca. 12% der primär erwarteten Vorstufe **3b**, die erwartungsgemäß unter bereits bewährten Hydrolysebedingungen³⁾ ebenfalls zur Titelverbindung **4b** cyclisierbar ist, so daß eine Gesamtausb. von etwa 60% resultiert. Alle Versuche, in einer „Eintopfreaktion“ ausschließlich das Cyclisierungsprodukt **4b** zu erhalten, führten nicht zum Ziel.

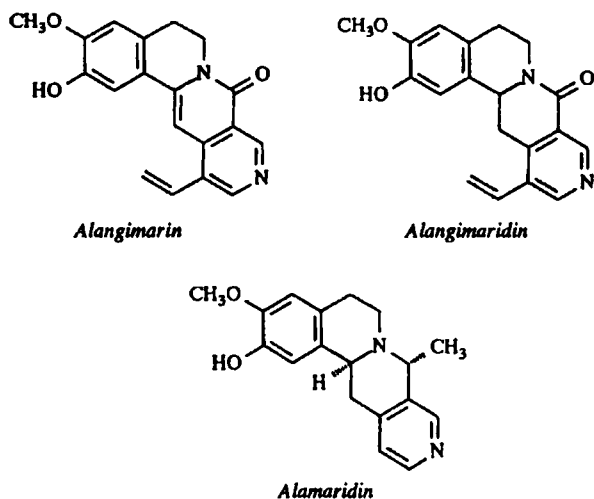
Versuche zur Herstellung des zu **2b** analogen 4-Halogen-methylnikotinsäurenitrils aus der Stammverbindung **7** oder aus deren *N*-Oxid **8** u.a. mit *N*-Bromsuccinimid oder aus dem 4-Hydroxymethyl-Derivat **10**, das aus **8** durch Boekeheide-Umlagerung zu **9** und anschließende Verseifung erhältlich ist, gelangen nicht (Schema 3).

Reduktionsversuche von **4b**: Die partielle Reduktion von **4b** zum 5,6-Dihydro- bzw. 5,6,13,13a-Tetrahydro-Derivat gemäß den Grundgerüsten der in Schema 2 angegebenen Alkaloide ließ sich nicht realisieren. So ist **4b** beispw. gegen NaBH₄ oder NaBH₃CN in Essigsäure oder Trifluoressigsäure - auch unter forcierten Bedingungen - praktisch resistent. Lediglich bei katalytischer Reduktion, d.h. mit Pt/Eisessig bei 10 bar/20°C werden exakt zwei Moläquiv. H₂ absorbiert, wobei jedoch nicht die Ringe B und C sondern ausschließlich Ring D unter Bildung des luftempfindlichen 9,10,11,12-Tetrahydro-Derivats **11a** angegriffen wird. Bei energischeren Bedingungen (50°C/72 bar H₂-Druck) wird kein weiterer Wasserstoff aufgenommen (Schema 4).

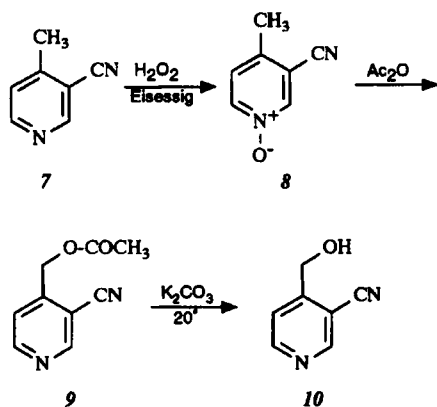
Bei Hydrierung in Eisessig/Acetanhydrid-Gemisch bildet sich unmittelbar das stabilere *N*-Acetyl-Derivat **11b**; wegen der besseren Ausb. ist allerdings die Umsetzung in getrennt-



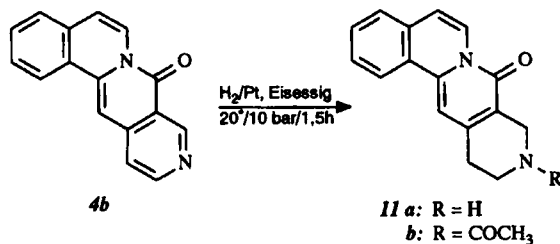
Schema 1



Schema 2



Schema 3



Schema 4

ten Schritten vorzuziehen (Experim. Teil). Im ^1H -NMR-Spektrum sind die für Amide typischen Doppelsignale bemerkenswert, die auf ein Rotamerenverhältnis von etwa 5:1 bei der Meßtemp. schließen lassen (detaillierte Daten s. Experim. Teil).

Umsetzungsversuche von 4b mit Methylolithium: Versuche, die Titelverbindung mit Methylolithium zum entspr. 8-Methyl-Derivat 5b analog 4a ra 5a³⁾ umzusetzen, gelangen nicht. Neben größtenteils unverändertem Edukt erhielt man lediglich einige % braune, harzige, sich dunkel färbende Masse, die das gewünschte Produkt nicht enthielt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Lit.³⁾. DC: Fließmittel (Fl.) 1. $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$ 19/1/0.1; 2. $\text{CHCl}_3/\text{Petrolether}$ 2/1; 3. Ethylacetat/Petrolether 1/1.

2-Benzoyl-1-cyano-1,2-dihydroisochinolin (1): Lit.³⁾.

4-Chlormethylnikotinsäureethylester-Hydrochlorid (2b-HCl; Hal = Br): Lit.⁶⁾.

8H-Isolino[2,1-b][2,7]naphthyridin-8-on (4b) und 4-(2'-Benzoyl-1'-cyano-1'-2'-dihydro-1'-isochinolinyl)methyl-pyridin-3-carbonsäureethylester (3b)

Zur Suspension von 3.7 g (33 mmol) K-tert-butylat in 30 ml absol. THF tropft man unter N_2 innerhalb von 5 min die Lösung von 4.6 g (17.7 mmol) 1 in 30 ml absol. THF. Die rote Mischung wird auf -78°C gekühlt und innerhalb von 30 min mit einer fein dispergierten Suspension von 2.8 g (11.9 mmol) 2b-HCl in 50 ml absol. THF versetzt. Nach 3 h Rühren bei -78°C läßt man die Mischung auf Raumtemp. kommen und gibt vorsichtig 10 ml H_2O zu, wobei gelbes, kristallines 4b ausfällt. Das Produkt wird abfiltriert (Aufarbeitung des Filtrats s.u.), nacheinander fünfmal mit H_2O und zweimal mit eiskaltem Ether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (52%) gelbe, in den üblichen Lösungsmitteln schwerlösliche Kristalle; löslich in Essigsäure, leichtlöslich in Ameisensäure. Schmp. 226°C . DC (Fl. 1): $R_f = 0.73$. IR: $1660 (\text{CO-Lactam}) \text{ cm}^{-1}$. UV (CHCl_3): 1 max ($A_{1\text{cm}}^{1\%}$) = 282 (294.1), 294 (3080), 375 (2809), 396 (3010), 418 (3080) nm. ^1H -NMR (60 MHz; DCO_2D): δ (ppm) = 9.85 (s, 1H, 9-H), 8.90-8.45 (m, insgesamt 3H, darin bei 8.80 d, J = 8 Hz, 2H, 6-H, 11-H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 1H, 12-H), 8.0-7.7 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H, 5-H). ^{13}C -NMR (20 MHz; DCO_2D): δ (ppm) = 159.69 (s, C-8), 146.58 und 146.39 (je d, C-9 und C-11), 144.91 (s, C-12a), 137.58 und 134.73 (je d, 2 C), 132.67 (s, C-13a), 130.70, 128.64 und 126.40 (je d, 3 C), 125.58 (s, C-4a), 123.65 (d, C-6), 122.83 (s, C-13b), 117.53 (d, C-5), 115.71 (s, C-8a), 97.78 (d, C-13). MS: $m/z = 246 (\text{M}^+)$. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (246.3) Ber. C 78.0 H 4.09 N 11.4 Gef. C 78.0 H 4.11 N 11.4.

3b: Das Filtrat (s.o.) wird i.Vak. konzentriert, der Rückstand in 20 ml H_2O aufgenommen und die Mischung mit 5 x 20 ml Ether extrahiert (ggf. bessere Phasentrennung durch Zugabe von wenig NaCl). Die Etherphasen extrahiert man mit 2 N-HCl, alkalisiert die saure wässrige Phase mit 2 N-NaOH und extrahiert mehrmals mit Ether. Nach Trocknen der Etherextrakte mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird das zurückbleibende blaßgelbe Öl in der eben ausreichenden Menge heißem Ethanol gelöst und die Lösung 24 h im Kühlschrank aufbewahrt. Durch Zugabe von n-Hexan zur Mutterlauge bis zur schwachen Trübung läßt sich die Kristallisation vervollständigen. Ausb. 580 mg (12%) farblose Kristalle, Schmp. 124°C (Ethanol/Hexan). DC (Fl. 2): $R_f = 0.20$. IR: 2220 (Nitril; sehr schwach), 1710 (CO-Ester), 1670 (CO-Amid) cm^{-1} . ^1H -NMR (60 MHz): δ (ppm) = 9.0 (s, 1H, 2-H), 8.7 (d, J = 6 Hz, 1H, 6-H), 7.9-6.9 (m, 10 H), 6.45 und 5.75 (je d, je J = 8 Hz, je 1H, 3'-H und 4'-H), 4.6 (d, J = 13 Hz, 1H, AB-Systemteil, CH_2), 4.3-3.8 (m, 3H, darin bei 4.1 q, J = 7 Hz, 2H, CO_2CH_2 sowie bei 3.9 d, J = 13 Hz, 1H, AB-Systemteil, CH_2), 1.3 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3). MS: $m/z = 292$ (20%), 259 (56), 105 (100), kein M^+ . $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (423.5) Ber. C 73.7 H 4.99 N 9.9 Gef. C 73.9 H 4.69 N 9.8.

4b durch hydrolytische Spaltung von 3b

Man löst 500 mg (1.2 mmol) 3b unter Erhitzen in 10 ml Ethanol, fügt 140 mg KOH (2.5 mmol) in 1.5 ml H_2O zu und erhitzt die Mischung 30 min unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen saugt man den gelben

Feststoff ab, wäscht mit H₂O und wenig eiskaltem Ether und kristallisiert aus ca. 40 ml Ethanol um. Ausb. 200 mg (68%).- Analytik s.o.

4-Methylnikotinsäurenitril (7): Lit.^{7).}

3-Cyano-4-methylpyridin-1-oxid (8)

Zur Lösung von 10.2 g (86.4 mmol) 7 in 50 ml Eisessig gibt man 8.5 ml 30proz. H₂O₂ und erhitzt 3 h auf 80°C. Nach erneuter Zugabe von 6 ml 30proz. H₂O₂ erhitzt man weitere 13 h auf 70-80°C und konzentriert dann die Mischung auf ca. die Hälfte ihres Volumens i.Vak., gibt noch 20 ml H₂O zu und destilliert das selbe Volumen i.Vak. wieder ab. Der Rückstand wird nacheinander mit 50 ml CHCl₃ und 30 ml ges. K₂CO₃-Lösung versetzt und dann die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Schicht sättigt man mit K₂CO₃ und extrahiert mit 6 x 20 ml CHCl₃ (DC-Kontrolle der wässrigen Phase auf restliches Produkt; Fl. und Rf s.u.). Die vereinigten CHCl₃-Phasen prüft man mit KI/Stärke-Papier auf Peroxide, die ggf. durch Zugabe einer Spatelspitze 5proz. Pd-Kohle und 15 h Rühren der Mischung entfernt werden. Nach ggf. Filtration und Trocknen des CHCl₃-Extrakts wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und eine analytische Probe aus Ethanol umkristallisiert. Das farblose Rohprodukt ist für weitere Umsetzungen rein genug. Ausb. (Rohprod.) 9.4 g (81%).- Schmp. 180°C (Ethanol).- DC (Fl. 1): Rf = 0.31.- IR: 2220 (Nitril), 1280 (NO) cm⁻¹.- ¹H-NMR (60 MHz): d (ppm) = 8.55 (d, J = 2 Hz, 1H, 2-H), 8.45 (dd, J = 7/2 Hz, 1H, 6-H), 7.45 (d, J = 7 Hz, 1H, 5-H), 2.65 (s, 3H, CH₃).- MS: m/z = 124 (M⁺, 100%), 108 (36), 91 (41).- C₇H₆N₂O (134.1) Ber. C 62.7 H 4.51 N 20.9 Gef. C 62.6 H 4.49 N 20.9.

(3-Cyano)-4-picolyacetat (9)

Die Lösung von 9.4 g (70.1 mmol) 8 in 90 ml Acetanhydrid wird 5 min auf 140° erhitzt, wobei sie sich in exothermer Reaktion zunächst rot, dann schwarz färbt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Acetanhydrids wird der Rückstand i. Ölpumpenvak. fraktioniert. Vorlauf: Sdp_{0.05} 41-50°C; Hauptfraktion: 4.5 g bernsteinfarbenes Öl mit Sdp_{0.045} 80-95°C; DC (Fl. 3): Rf = 0.18 (9), Rf = 0.3, nicht identifiziertes Nebenprodukt, das durch flash-Chromatographie (Fl. 3) abgetrennt wird. Ausb. 2.6 g (21%) blaßgelbes Öl mit n¹⁹_D = 1.5201.- IR: 2220 (Nitril), 1750 (Ester) cm⁻¹.- ¹H-NMR (60 MHz): d (ppm) = 8.95 (s, 1H, 2-H), 8.85 und 7.55 (je d, je J = 6 Hz, je 1H, 6-H und 5-H), 5.4 (s, 2H, CH₂-O), 2.25 (s, 3H, CH₃).- Hydrochlorid: Beigefarbene Kristalle mit Schmp. 167°C (Ethanol/Ether).- MS: m/z = 177 (M⁺, 3%), 176 (10), 135 (29), 134 (100).- C₉H₉ClN₂O₂ (212.6) Ber. C 50.8 H 4.27 N 13.2 Gef. C 50.8 H 4.21 N 13.3.

3-Cyano-4-hydroxymethylpyridin (10)

Die Lösung von 3.5 g 9-Rohprodukt (entspr. 11.4 mmol Reinsubstanz) in 100 ml CH₃OH wird nach Zugabe von 2.74 g (19.8 mmol) K₂CO₃ in 40 ml H₂O 5 h bei Raumtemp. gerührt. Man destilliert das Methanol ab, sättigt den wässrigen Rückstand unter Rühren und Kühlen mit K₂CO₃ und extrahiert mit 6 x 30 ml CHCl₃ (DC-Kontrolle der wässrigen Phase). Nach Trocknen der CHCl₃-Extrakte mit Na₂SO₄ destilliert man das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der Rückstand wird in der eben ausreichenden Menge Ethanol/Ether (3:1) gelöst und zur eisgekühlten Lösung solange n-Hexan getropft, bis das Produkt zu kristallisieren beginnt. Ausb. 1.2 g (79%) farblose Kristalle mit Schmp. 143°C.- DC (Fl. 1): Rf = 0.3.- IR: 3200 (OH, breit), 2220 (Nitril) cm⁻¹.- ¹H-NMR (60 MHz; [D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.97 (s, 1H, 2-H), 8.85 und 7.72 (je d, je J = 6 Hz, je 1 H, 6-H und

5-H), 4.7 (s, 2H, CH₂O), 3.35 (breites s, OH).- MS: m/z 134 (M⁺)- C₇H₆N₂O (134.1) Ber. C 62.7 H 4.51 N 20.9 Gef. C 62.9 H 4.45 N 20.7.

9,10,11,12-Tetrahydro-8H-isochino[2,1b][2,7]naphthyridin-8-on (11a)

600 mg (2.4 mmol) 4b in 60 ml Eisessig p.a. werden nach Zusatz von 10 mg Adams-Katalysator 1.5 h bei 10 bar und Raumtemp. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Nachwaschen mit wenig Eisessig alkaliert man das Filtrat unter Eiskühlung mit ges. K₂CO₃-Lösung und extrahiert mit 5 x 20 ml CHCl₃. Die CHCl₃-Extrakte werden mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. konzentriert. Der blaßgelbe, instabile Rückstand wird aus Ethylacetat (ca. 10 ml) umkristallisiert. Ausb. 500 mg (83%) schwachgelbe Sternchen, die sich bereits nach wenigen min unter Rotfärbung zersetzen. Schmp. 163°C.- DC (Fl. 1): Rf = 0.36.- IR: 3440 (NH), 1640 (CO-Lactam) cm⁻¹.- ¹H-NMR (400 MHz; [D₆]Aceton): δ (ppm) = 8.54 und 8.32 (je d, je J = 8.06 Hz, je 1H, 6-H und 1-H), 7.63-7.46 (m, 3H, 2-H/3-H/4-H), 7.2 (s, 1H, 13-H), 7.0 (d, J = 8.06 Hz, 1H, 5-H), 3.71 (s, 2H, 9-H), 3.94 (t, J = 5.86 Hz, 2H, 11-H), 2.78 (s, 1H, NH), 2.67 (t, J = 5.86 Hz, 2H, 12-H).- ¹³C-NMR (100 MHz; [D₆]DMSO): δ (ppm)/Zahl der H-Atome nach DEPT = 156.85/-, 145.85/- und 139.59/- (C=O, C 12a und C-13a), 130.38/1 (1 C), 129.80/- (C-4a), 128.69/1 und 127.27/1 (2 C), 126.13/- (C-13b), 123.98/1 (1 C), 122.27/1 (C-6), 119.87/- (C-8a), 113.80/1 und 100.97/1 (C-5 und C-13), 43.86/2, 42.20/2 und 29.23/2 (C-9, C-11 und C-12).- MS: m/z = 250 (M⁺, 59%), 249 (100).

N-Acetyl-9,10,11,12-tetrahydro-8H-isochino[2,1-b][2,7]naphthyridin-8-on (11b)

600 mg (2.4 mmol) 4b werden wie unter 11a hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wird mit 20 ml Acetanhydrid versetzt und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Weitere Aufarbeitung s. 11a mit CH₂Cl₂ statt CHCl₃. Ausb. 590 mg (84%) schwachgelbe Kristalle mit Schmp. 212°C (CH₃OH/H₂O 1:1).- DC (Fl. 1): Rf = 0.7.- IR: 1650 (CO-Lactam/Amid) cm⁻¹.- UV (CHCl₃): λ max (A^{1%}_{1cm}) = 260 (2159), 269 (2209), 293 (2109), 302 (2209), 368 (2061), 386 (2260), 408 (2209).- ¹H-NMR (400 MHz; 25°C): d (ppm) = 8.8 (d, J = 8.07 Hz, 1H, 6-H), 8.29 und 8.26 (je d, J = 8.07 Hz, insges. 1H, 1-H), 7.65-7.55 (m, 3H, 2-H/3-H/4-H), 7.22 (s, 1H, 13-H), 7.08 und 7.03 (je d, J = 8.07 Hz, insges. 1H, 5-H), 4.63 und 4.75 (je s, insges. 2H, 9-H), 3.90 und 3.74 (je t, J = 5.87 Hz, insges. 2H, 11-H), 2.91 (t, J = 5.87 Hz, 2H, 12-H), 2.25 und 2.22 (je s, insges. 3H, CH₃).- MS: m/z = 292 (M⁺, 93%), 249 (100).- C₁₈H₁₆N₂O₂ (292.3) Ber. C 73.9 H 5.52 N 9.6 Gef. C 73.9 H 5.58 N 9.6.

Literatur

2. Mitt.: E. Reimann, H. Renz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 253-258.
- Ht. Benend, Dissertation, Universität München, **1989**.
- E. Reimann, Ht. Benend, *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 939-948.
- S.C. Pakrashi, R.R. Sinha, A. Bhattacharjya, R. Mukhopadhyay, E. Ali, *Heterocycles* **1984**, 21, 557.
- A. Bhattacharjya, R. Mukhopadhyay, S.C. Pakrashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1215-1216.
- K. Clarke, J. Goulding, R.M. Scrowston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1984**, 1501-1505.
- J.M. Bobbit, D.A. Scola, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 560-564.

[KPh620]