

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 886–889 (1986)

Naphtho[2,3-*c*]pyrane und Benz[*g*]isochinoline aus 6-Methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-on¹⁾

Fritz Eiden* und Bernhard Wunsch

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
8000 München 2

Eingegangen am 23. August 1985

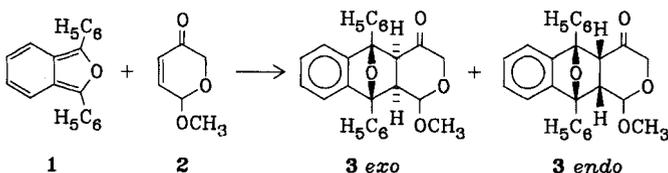
Durch Cycloaddition des Methoxy-dihydro-3-pyranons **2** mit dem Isobenzofuran **1** entsteht **3** (*exo/endo*), das durch Dehydratisierung, Reduktion und erneute Wasserabspaltung in das Naphtho[2,3-*c*]pyran **6** übergeführt werden kann. Reaktion mit Ammoniumacetat/Essigsäure bildet das Benzisochinolin **7**, aus dem man durch *N*-Alkylierung und Hydrierung das Tetrahydro-Derivat **9** gewinnen kann.

Naphtho[2,3-*c*]pyrans and Benz [*g*]isoquinolines from 6-Methoxy-2*H*-pyran-3(6*H*) one

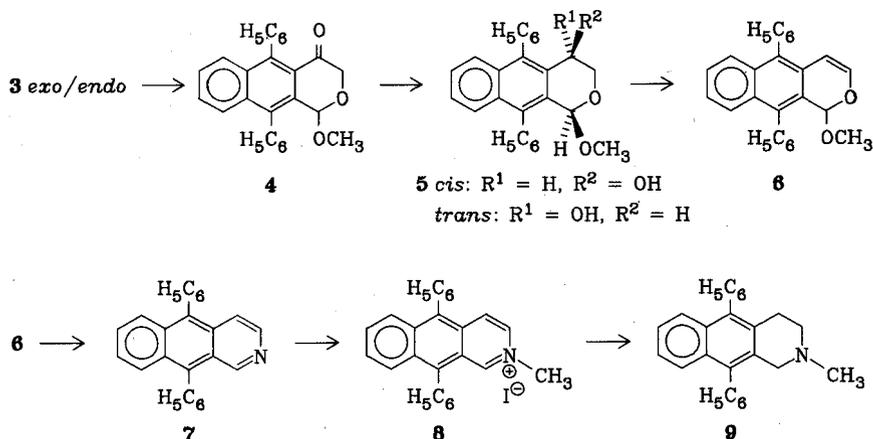
Cycloaddition of the dihydromethoxy-3-pyranone **2** with isobenzofuran **1** yields **3** (*exo/endo*) which can be converted into naphtho[2,3-*c*]pyran **6** by dehydration, reduction and repeated water elimination. Reaction with ammonium acetate/acetic acid leads to the benzoisoquinoline **7**. Subsequent *N*-alkylation and hydrogenation result in the formation of the tetrahydro derivative **9**.

Zur Untersuchung von Beziehungen zwischen Struktur und ZNS-Wirkung anellierter Pyrane und Pyridine wurde die Eignung einfacher, aus Pentosen darstellbarer 3-Pyranone zur Synthese solcher Verbindungen geprüft.

Cycloadditionen des Methoxy-dihydro-3-pyranons **2** mit Alkyl-, Alkoxy- und Trialkylsilyloxybutadien-Derivaten sind mehrfach beschrieben worden²⁾. Wir haben **2** mit dem Diphenylisobenzofuran **1** umgesetzt und – wie beim Dihydro-3-pyranon³⁾ – ein Gemisch der Cycloadditionsprodukte **3_{exo}** und **3_{endo}** erhalten; eine Trennung ist durch Umkristallisieren möglich.



Die Isomere **3_{exo}** und **3_{endo}** ließen sich durch Einwirken von Natriummethanolat in das Naphthopyranon-Derivat **4** überführen, das mit LiAlH_4 zum Gemisch der diastereomeren Alkohole *cis***5** und *trans***5** reagierte. Diese, durch Umkristallisieren trennbar, konnten mit Mesylchlorid/Triethylamin zum Naphthopyran **6** dehydratisiert werden. Erhitzen mit Ammoniumacetat in Eisessig lieferte dann das Diphenyl-benzisochinolin **7**, das mit Methyljodid das Ammoniumsalz **8** bildete. NaBH_4 -Reduktion führte schließlich zum Tetrahydro-benzisochinolin **9**⁴⁾.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

4*a*,5,10,10*a*-Tetrahydro-1-methoxy-5,10-diphenyl-5,10-epoxy-1*H*-naphtho[2,3-*c*]pyran-4(3*H*)-on (**3**)

1.35 g (5 mmol) **1** und 0.7 g (5.5 mmol) **2** wurden in 2 ml Toluol 30 h gerührt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol fraktioniert kristallisiert. 1. Kristallfraktion: Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 164–164.5°, Ausb. 0.64 g (32.1 %). ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (398.5) Ber. C 78.4 H 5.56; Gef. C 78.2 H 5.76 Mol.-Masse 367 (M^+31) (ms). – IR(KBr): 1720, 1455 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm}) = 2.87$ (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J = 17\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J = 17\text{Hz}$, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.92–7.82 (m, 14H). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm}) = 52.22$ (d), 54.65 (q), 56.01 (d), 67.97 (t), 89.60 (s), 90.60 (s), 97.45 (d), 118.56 118.80, 125.56, 125.89, 127.07, 127.59, 127.89, 128.22, 128.59 (zus. 14C arom.), 134.70 (s), 135.67 (s), 147.03 (s), 205.67 (s). 2. Kristallfraktion: Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 138°, Ausb. 0.7 g (35.2 %). $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (398.5) Ber. C 78.4 H 5.56; Gef. C 78.3, H 5.63 Mol.-Masse 367 (M^+31) (ms). – IR(KBr): 1710, 1450 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm}) = 2.83$ (dd, $J = 18/1\text{Hz}$, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.37–4.03 (m, 3H), 4.7 (d, $J = 1\text{Hz}$, 1H), 6.75–7.97 (m, 14H). – $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm}) = 49.25$ (d), 53.34 (d), 55.13 (q), 65.97 (t), 89.18 (s), 90.51 (s), 97.60 (d), 120.32, 121.53, 127.04, 127.22, 127.40, 127.98, 128.43, 128.62 (14C arom.); 136.19 (s), 136.37 (s), 145.73 (s), 205.61 (s).

1-Methoxy-5,10-diphenyl-1H-naphtho[2,3-c]pyran-4(3H)-on (4)

Eine Lösung von 2.0 g (5 mmol) **3** in 25 ml CH₂Cl₂ ließ man innerhalb 10 min zu einer Lösung von 1.9 g Na in 25 ml Methanol tropfen. Nach 6 h wurde mit Wasser verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde i. Vak. eingedampft. Aus Methanol blaßgelbe Kristalle, Schmp. 230–233° (Zers.), Ausb. 1.1 g (57.9%). C₂₆H₂₀O₃ (380.4) Ber. C 82.1 H 5.30; Gef. C 81.8 H 5.54 Mol.-Masse 380 (ms). – IR(KBr): 1695 cm⁻¹. – UV(CHCl₃): λ_{max} = 259, 312, 359 nm (log ε = 4.68, 3.84, 3.58). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 3.30 (s, 3H), 4.12 (d, J = 18Hz, 1H), 4.58 (d, J = 18Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.00–8.05 (m, 14H).

3,4-Dihydro-1-methoxy-5,10-diphenyl-1H-naphtho[2,3-c]pyran-4-ol (cis 5/trans 5)

1.8 g (4.7 mmol) **4** wurden in 30 ml absol. CH₂Cl₂ und 30 ml absol. Et₂O mit 0.35 g (9.2 mmol) LiAlH₄ versetzt. Nach dem vollständigen Umsatz von **4** (dc-Kontrolle, ca. 24 h) wurde mit 2 ml H₂O versetzt. Es wurde über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. 1. Kristallfraktion (*cis***5**): Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 188–190°, Ausb. 1.1 g (60.8%). C₂₆H₂₂O₃ (382.5) Ber. 81.7 H 5.80; Gef. 81.7 H 5.80 Mol.-Masse 382 (ms). IR(KBr): 3460 (OH), 1070 cm⁻¹. – UV(CHCl₃): λ_{max} = 238, 294 nm (log ε = 4.81, 4.07). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 3.41 (s, 3H), 3.77–4.09 (dd, J = 12/3.5 Hz, 1H), 4.17–4.47 (dd, J = 12/2Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12Hz, 1H, H/D-Tausch), 4.47–4.86 (3d, J = 12/3.5/2Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.17–7.87 (zentr. m 14H).

2. Kristallfraktion (*trans***5**): Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 238.5–240°, Ausb. 0.4 g (22.1%). C₂₆H₂₂O₃ (382.5) Ber. 81.7 H 5.80; Gef. C 81.5 H 5.91 Mol.-Masse 382 (ms). – IR(KBr): 3460 (OH), 1042 cm⁻¹. – UV(CHCl₃): λ_{max} = 238, 295 nm (log ε = 4.79, 4.03). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 2.20 (d, breit, J = 7Hz, 1H, H/D-Tausch), 3.07 (s, 3H), 3.70–4.03 (dd, J = 13/2Hz, 1H), 4.30–4.63 (dd, J = 13/2Hz, 1H), 4.40–4.63 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.20–7.83 (m, 14H).

1-Methoxy-5,10-diphenyl-1H-naphtho[2,3-c]pyran (6)

1.1 g (2.9 mmol) *cis*/*trans***5** wurden unter N₂ in 10 ml absol. CH₂Cl₂ und 2 ml absol. NEt₃ gelöst und auf –15° abgekühlt. Dann wurden langsam 0.4 g Mesylchlorid in 10 ml absol. CH₂Cl₂ zugetropft. Nach 5 h bei –15° wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Die CH₂Cl₂-Phase wurde je 2 × mit je 20 ml 2 proz. NaOH, 15 ml 1 proz. HCl und 15 ml H₂O geschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde i. Vak. abdestilliert. Aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Kristalle, Schmp. 167–169°, Ausb. 0.82 g (78%). C₂₆H₂₀O₂ (364.4) Ber. C 85.7 H 5.53; Gef. C 85.7 H 5.58 Mol.-Masse 364 (ms). – IR(KBr): 1630, 1020 cm⁻¹. – UV(CHCl₃): λ_{max} = 262, 306, 318 nm (log ε = 4.26, 4.18, 4.19). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 3.34 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.92 (d, J = 6Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6Hz, 1H), 7.23–7.79 (m, 14H).

*5,10-Diphenyl-benz[*g*]isochinolin (7)*

540 mg (1.5 mmol) **6** wurden mit 1.21 g NH₄OAc in 5 ml Eisessig 40 min auf 110° erhitzt. Dann wurden 40 ml 2N-NaOH zugegeben und die wäßrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ i. Vak. eingengt. Blaßgelbe Kristalle (iPr₂O), Schmp. 250–252°, Ausb. 0.37 g (75.4%). C₂₅H₁₇N (331.4) Ber. C 90.6 H 5.17 N 4.23; Gef. C 90.5 H 5.31 N 4.24 Mol.-Masse 331 (ms). – IR(KBr): 1600, 1390 cm⁻¹. – UV(CHCl₃): λ_{max} = 267.0, 389.7, 408.7 nm (log ε = 3.87, 3.81, 3.81). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 7.22–8.05 (m, 15H), 8.42 (d, J = 6Hz, 1H), 9.31 (s, 1H).

2-Methyl-5,10-diphenyl-benz[*g*]isocholinolinium-iodid (8)

300 mg (0.9 mmol) **7** wurden in 10 ml CH₃CN und 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 1 ml CH₃I versetzt. Nach 7 h bei Raumtemp. wurde i. Vak. eingedampft. Orangegelbe Kristalle (Methanol), Schmp. 300–302° (Zers.), Ausb. 390 mg (91 %). C₂₆H₂₀NI (473.4) Ber. C 66.0 H 4.26 N 2.96 I 26.81; Gef. C 66.0 H 4.34 N 2.86 I 26.82 Mol.-Masse 346 (ms). – IR(KBr): 3060, 1645, 1400 cm⁻¹. UV(CHCl₃): λ_{max} = 244.3, 269.0, 449.2 nm (log ε = 4.43, 4.56, 3.83). – ¹H-NMR(d₆-DMSO): δ(ppm) = 4.49 (s, 3H), 7.33–8.13 (m, 15H), 8.49 (dd, J = 7/1.5Hz, 1H), 9.48 (d, J = 1.5Hz, 1H).

1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-5,10-diphenyl-benz[*g*]isochinolin (9)

330 mg (0.7 mmol) **8** wurden in 15 ml absol. CH₃OH gelöst und portionsweise mit NaBH₄ bis zum Verschwinden der leuchtend gelben Farbe des Isochinolinium-iodids versetzt. Nach 1 h bei Raumtemp. wurde der Niederschlag abgesaugt und aus iPr₂O umkristallisiert (Ausb. 90 mg). Durch H₂O-Zusatz und Extraktion mit CH₂Cl₂ wurden aus der Mutterlauge weitere 100 mg **9** gewonnen. Farblose Kristalle (iPr₂O), Schmp. 178.5–179°, Ausb. 190 mg (78 %). C₂₆H₂₃N (349.5). Ber. C 89.4 H 6.63 N 4.0; Gef. C 89.4 H 6.62 N 4.0 Mol.-Masse 349 (ms). – IR(KBr): 2960, 2800, 1445 cm⁻¹. – UV(CHCl₃): λ_{max} = 248.0, 298.0 nm (log ε = 4.18, 4.04). – ¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) = 2.34 (s, 3H), 2.48–2.99 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 7.11–7.71 (m, 14H).

Literatur

- 1 116. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 115. Mitt. F. Eiden und W. Winkler, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 704 (1986).
- 2 U. a. G. Jones, Tetrahedron Lett. 1974, 2231; St. A. Sisk und C.R. Hutchinson, J. Org. Chem. 44, 3500 (1979); J. Jurczak und M. Tkacz, Synthesis 1979, 42; P.G. Sammes und R.J. Whitby, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984, 702.
- 3 F. Eiden und K.Th. Wanner, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 548 (1985).
- 4 Bei Tetrahydroisochinolininen wurden zentrale Wirkungen insbes. antidepressive Eigenschaften gefunden: z.B. R.M. Pinder in Annu. Rep. Med. Chem. 14, 1 (1979); Drugs of the Future 4, 510 (1979).

[Ph 138]