

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 777–781 (1985)

Zur Umsetzung von Phthalaldehyd mit Aminen, 3. Mitt.¹⁾

Synthese von 5,7-Dihydropyrido[2',3' : 4,5]pyrimido[2,1-a]isoindolen

Reinhard Troschütz, Jutta Troschütz*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
und Monica Söllhuber-KretzerDepartamento de Química Organica y Farmaceutica, Universidad Complutense, Madrid
Eingegangen am 16. Mai 1984

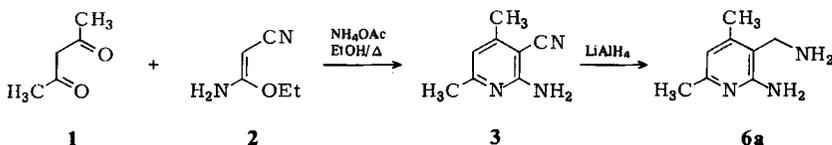
Phthalaldehyd (**7**) und 3,4-Dimethoxyphthalaldehyd (**8**) reagieren im sauren Milieu mit den Pyridindiaminen **6a** und **6b** zu den Titelverbindungen. Pyrido[3',2' : 5,6]pyrimido[2,1-a]isoindolone entstehen aus **7** bzw. **8** und dem 2-Aminonicotinsäureamid **15**.

Reactions of Phthalaldehyde with Amines, III: Synthesis of 5,7-Dihydropyrido[2',3' : 4,5]pyrimido[2,1-a]isoindoles

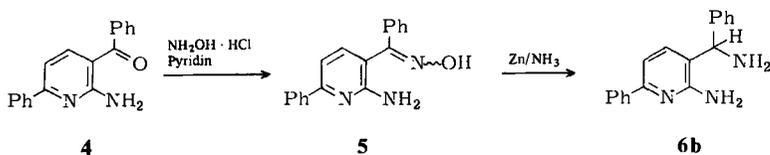
Phthalaldehyde (**7**) and 3,4-dimethoxyphthalaldehyde (**8**) react with pyridinediamines **6a** and **6b** in acidic medium to yield the title compounds. Pyrido[3',2' : 5,6]pyrimido[2,1-a]isoindolones are synthesized from **7** or **8** and the 2-aminopyridine-3-carboxamide **15**.

Phthalaldehyd (**7**) wird häufig zum fluorimetrischen Nachweis von biogenen Aminen¹⁾, Aminosäuren²⁾ und Indolderivaten³⁾ herangezogen. Aromatische Amine reagieren mit **7** unter geeigneten Bedingungen zu Phthalimidinen⁴⁾. Wie kürzlich berichtet wurde, setzt sich **7** mit Diaminen vom Typ des 2-Aminobenzylamins im sauren Milieu unter Doppelringschluß zu 5,11-Dihydro-isoindolo[2,1-a]chinazolinen um⁵⁾. Durch Variation der Aldehydkomponente einerseits und der Aminkomponente andererseits sollten durch diese zweifache Cyclokondensation neuartige mehrkernige Heterocyclen zugänglich sein. Zunächst interessierte die Umsetzung von **7** mit Diaminen vom Pyridintyp.

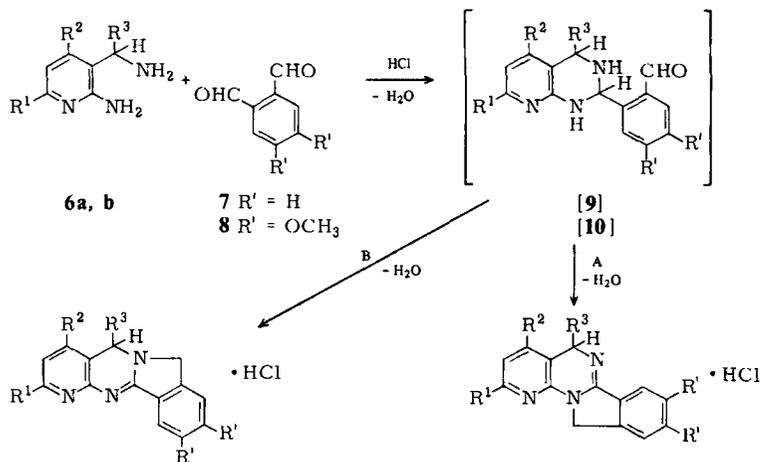
Im Folgenden wird über die Darstellung der Pyridindiamine **6a** und **6b** berichtet. **6a** ist bisher nur über eine vierstufige Synthese darstellbar, die eine Druckreaktion mit Ammoniak beinhaltet⁶⁾. Wir haben für **6a** bzw. seine Vorstufe **3** ein einfacheres Verfahren gefunden, das die Druckreaktion vermeidet. Durch Umsetzung von Acetylaceton (**17**) mit dem Enamin **2**⁷⁾ in Gegenwart von Ammoniumacetat erhält man in guten Ausbeuten das Nicotinsäurenitril **3**, das mit LiAlH₄ zu **6a** reduziert wird.



Das Amin **6b** läßt sich aus dem Aminoketon **4**⁸⁾ über das Oxim **5** und nachfolgende Reduktion mit Zink in wäßriger Ammoniaklösung bequem darstellen.



Bringt man Phthalaldehyd (**7**) mit **6a** in saurer Lösung zur Reaktion, so bildet sich schnell ein hellblau fluoreszierendes Reaktionsprodukt, das als Hydrochlorid anfällt. Nach den IR-, ¹H-NMR- und MS-Daten könnte ihm Struktur **11** oder **12** zukommen. Mit großer Wahrscheinlichkeit bildet sich zunächst das nicht isolierbare Aminal **9**⁹⁾, das weiter intramolekular cyclisieren kann. Zwei Wege sind denkbar: A) Angriff der zweiten intakten Aldehydgruppe an der aliphatischen sekundären Aminogruppe unter Bildung von **11** oder B) Angriff der Aldehydgruppe an dem heteroaromatischen Amin unter Bildung von **12**.

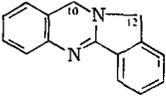


12 · HCl	R ¹	R ²	R ³	R'
a	CH ₃	CH ₃	H	H
b	Ph	H	Ph	H
14 · HCl				
a	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃

11 · HCl
13 · HCl

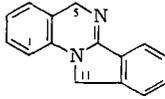
Eine Entscheidung zwischen **11** und **12** sollte durch das UV-Spektrum des Reaktionsproduktes möglich sein. Die beiden Strukturisomere **11** und **12** unterscheiden sich durch

die Länge des Chromophors. Deshalb wurden die UV-Daten des eingangs erwähnten 5,11-Dihydroisindolo[2,1-*a*]chinazolins und des 10,12-Dihydroisindolo[1,2-*b*]chinazolins zum Vergleich herangezogen.



10,12-Dihydro-isindolo-
[1,2-*b*] chinazolins

$\lambda_{\text{max.}} = 336 \text{ nm (MeOH)}$

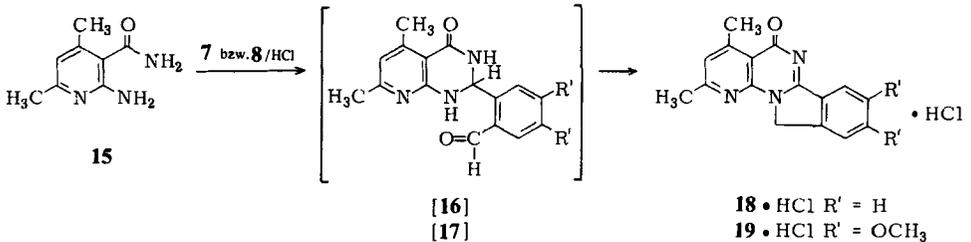


5,11-Dihydro-isindolo-
[2,1-*a*] chinazolins

$\lambda_{\text{max.}} = 312 \text{ nm (MeOH)}$

Das erhaltene Reaktionsprodukt zeigt ein Extinktionsmaximum bei 344 nm. Dieser Wert ist nur mit Struktur **12** vereinbar. Der Unterschied von +8 nm gegenüber dem UV-Maximum des Isoindolo[1,2-*b*]chinazolins läßt sich durch die unterschiedlichen Extinktionsmaxima der Ausgangsamine 2-Amino-benzylamin und **6a** erklären.

Analog läßt sich das Amin **6b** mit Phthalaldehyd (**7**) zu **12b** umsetzen. 3,4-Dimethoxy-phthalaldehyd (**8**) weist im sauren Milieu die gleiche Reaktivität wie **7** auf. Mit **6a** bildet sich bei pH 1 das stark hellblau fluoreszierende Isoindolderivat **14a**. Setzt man anstelle des Diamins **6a** das entsprechende Amid, 2-Amino-4,6-dimethyl-nicotinsäureamid (**15**), mit **7** bzw. **8** unter analogen Bedingungen um, so bilden sich durch Doppelringeschluß und transannulare Dehydratisierung die Isoindole **18** bzw. **19**.



Experimenteller Teil

Schmp.: Linströmblock (unkorr.); ¹H-NMR: Varian T-60 und Bruker WH 90 (TMS als int. Stand.); IR: Beckmann Acculab 10 und 2; UV: Beckmann DB-GT; MS: AEI MS 9. Elementaranalysen: Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Abt. Mikroanalyse.

2-Amino-4,6-dimethyl-pyridin-3-carbonitril (**3**)

2,24 g (20 mmol) 2-Cyanacetimidssäureethylester (**2**) und 2,0 g (20 mmol) Acetylaceton (**1**) sowie 6,16 g (80 mmol) Ammoniumacetat werden in 40 ml 96proz. Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt, wobei ein hellblau fluoreszierender gelblicher Niederschlag entsteht. Schmp.: 248–249 (H₂O), 247–249¹⁰,

249–251⁶⁾. Ausb.: 1,52 g (52 % d. Th.), 24 % d. Th.¹⁰⁾. IR (KBr): 3400, 3320, 3140 (NH₂), 2205 (CN), 1660 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) = 6,60 (s, breit, 2H, NH₂), 6,46 (s, 1H, H-5), 2,26 (s, 6H, 2 × CH₃).

Die Reduktion von **3** zum Amin **6a** erfolgte nach⁶⁾.

2-Amino-6-phenyl-3-pyridyl-phenyl-ketoxim (**5**)

9,6 g (35 mmol) 2-Amino-6-phenyl-3-pyridyl-phenylketon (**4**), 9,6 g (138 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid, 21 ml Pyridin und 210 ml 96proz. Ethanol werden 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Gelbliche Kristalle. Schmp.: 219–221°. Ausb.: 9,34 g (92,3 % d. Th.). C₁₈H₁₅N₃O (289) Ber.: C 74,7 H 5,19 N 14,5 Gef.: C 74,8 H 5,27 N 14,2. IR (KBr): 3450, 3300 (NH₂), 2700 (OH), 1620 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) = 13,3 (s, 1H, OH), 8,3–7,9 (m, 3H, arom.), 7,8–7,7 (m, 9H arom.), 5,5 (s, br. 2H, NH₂). MS (70 eV): m/e = 289 (100 % M⁺), 272 (70 %).

1-(2-Amino-6-phenyl-3-pyridyl)-1-phenyl-methylamin (**6b**)

4,0 g (14,6 mmol) Oxim **5**, 5,5 g Zinkstaub und 0,8 g Ammoniumacetat werden in 120 ml konz. Ammoniaklösung und 40 ml Ethanol unter ständigem Rühren 12 h unter Rückfluß erhitzt. Der erkaltete Ansatz wird filtriert, der Zinkstaub mit Chloroform gewaschen, die wäßrige Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt und die gesammelten Chloroformlösungen i. Vak. eingeengt. Aus Ethanol/Wasser (7 : 3) farblose Kristalle. Schmp.: 123–125°. Ausb.: 2,9 g (76,3 % d. Th.). C₁₈H₁₇N₃ (275) Ber.: C 78,5 H 6,18 N 15,3 Gef.: C 78,7 H 6,22 N 15,5. IR (KBr): 3400, 3300, 3200 (NH₂), 3050, 2850 cm⁻¹ (CH). ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) = 8,1–7,8 (m, 3H, arom.), 7,5–7,1 (m, 8H, arom.), 7,0 und 6,9 (d, J = 8Hz, 1H, H-5), 5,4 (s, br., 2H, NH₂), 5,2 (s, 1H, CH), 2,1 (s, br.).

2,3-Dimethyl-5,7-dihydro-pyrido[2',3' : 4,5]pyrimido[2,1-a]isoindolhydrochlorid (**12a**-HCl)

450 mg (3 mmol) **6a** werden in 20 ml 2 N-HCl gelöst. Man versetzt mit 10 ml 10 N-HCl und mit 0,411 g (3 mmol) **7**, gelöst in 4 ml Methanol. Nach 1 h auf dem Wasserbad von 60° wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Blaßgelbes Pulver. Schmp.: 280–282° (Methanol). Ausb.: 0,4 g (47 % d. Th.). IR (KBr): 3200–3000 (=NH[⊖]), 1650, 1630 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) = 7,93–7,66 (m, 4H arom.), 7,06 (s, 1H, H-3), 5,1 (s, 2H, H-5), 4,98 (s, 2H, H-7), 2,43 (s, 3H, CH₃ an C-2), 2,77 (s, 3H, CH₃ an C-4). UV (Methanol): λ_{max}. (lg ε) = 202 (4,364), 253 (4,212), 317 nm (3,826). Base: 203 (4,516), 241 (4,258), 344 nm (3,968). MS (70 eV): m/e = 249 (58 % M⁺), 248 (100 %). C₁₆H₁₅N₃ Ber.: 249,1266 Gef.: 249,1256.

2,5-Diphenyl-5,7-dihydro-pyrido[2',3' : 4,5]pyrimido[2,1-a]isoindol (**12b**)

0,275 g (1 mmol) Diamin **6b** werden in 20 ml 2 N- und 10 ml 10 N-HCl gelöst. Nach Zugabe von 0,135 g (1 mmol) **7** in 4 ml Methanol bildet sich spontan ein blaßgelber hellblau fluoreszierender Niederschlag von **12b**-HCl, der aus Methanol kristallisiert wird. Aus dem Hydrochlorid läßt sich mit Kaliumcarbonatlösung die Base freisetzen. **12b** kann auch dargestellt werden, indem man 0,275 g (1 mmol) **6b** mit 0,135 g (1 mmol) **7** in 5 ml Methanol einige d bei RT stehen läßt. Beim Einengen i. Vak. bleibt die gelbliche Base **12b** zurück, die aus Methanol kristallisiert wird. Gelbliche Kristalle. Schmp.: 140–142°. Ausb.: 0,23 g (62 % d. Th.) C₂₆H₁₉N₃ (273). IR (KBr): 3040, 3020, 2850, 1620 cm⁻¹. ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) = 8,3–7,9 (m, 4H arom.), 7,6–7,1 (m, 11H arom.), 7,0 und 6,9 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,69 (s, 1H, CH), 4,16 (s, 2H, CH₂). UV (Methanol): λ_{max}. (lg ε) = 204 (4,54), 251 (4,38), 339 nm (4,02). MS (70 eV): m/e = 373 (100 %, M⁺), 296 (95 %), 186,5 (M²⁺).

2,4-Dimethyl-9,10-dimethoxy-5,7-dihydro[2',3' : 4,5]pyrimido[2,1-a]isoindol-hydrochlorid (14a-HCl)

Darstellung analog **12a** aus 0,45 g (3 mmol) **6a** und 0,58 g (3 mmol) **8**. Gelbliches Pulver. Schmp.: 275–277° (Methanol). IR (KBr): 3000–2300 (=NH[⊖]), 1650 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (CF₃COOD): δ (ppm) = 7,93 (s, 1H, H-3), 7,43 (s, 1H arom.), 7,4 (s, 1H arom.), 5,4 (s, 2H, H-5), 5,1 (s, 2H, H-7), 4,2 (s, 6H, 2 × OCH₃), 2,87 (s, 3H, CH₃ an C-2), 2,67 (s, 3H, CH₃ an C-4). MS (70 eV): m/e = 309 (62 % M⁺), 308 (100 %), C₁₈H₁₉N₃O₂ Ber.: 309,1477 Gef.: 309,1472.

2,4-Dimethyl-5,11-dihydro-pyrido[3',2' : 5,6]pyrimido[2,1-a]isoindol-5-on-hydrochlorid (18-HCl)

0,5 g (3 mmol) **15** werden in 20 ml 2 N-HCl und 10 ml 10 N-HCl gelöst. Nach Zugabe von 0,4 g (3 mmol) **6** in 4 ml Methanol bildet sich bei 60° im Wasserbad nach 2 h ein gelblicher Niederschlag, der aus Methanol kristallisiert wird. Gelbliche Kristalle. Schmp. > 300°. Ausb.: 0,46 g (52 % d. Th.). Base: Schmp. 277–279° (Methanol). IR (KBr): 3060, 3020, 2980, 2920, 1675 (CO), 1620 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR der Base in CDCl₃: δ (ppm) = 8,4–8,1 (m, 1H, H-7), 7,8–7,4 (m, 3H, arom.), 7,0 (s, 1H, H-3), 5,1 (s, 2H, H-11), 2,9 (s, 3H, CH₃ an C-3), 2,7 (s, 3H, CH₃ an C-4). UV der Base in Methanol: λ_{max}. (lg ε) = 207 (4,39), 299 (4,07), 311 nm (4,11). MS (70 eV): m/e = 263 (100 % M⁺), 262 (18 %). C₁₆H₁₃N₃O Ber.: 263,1041 Gef.: 263,1050.

2,4-Dimethyl-8,9-dimethoxy-5,11-dihydro-pyrido[3',2' : 5,6]pyrimido[2,1-a]isoindol-5-on-hydrochlorid (19-HCl)

Darstellung analog **18** aus 0,5 g (30 mmol) **15** und 0,58 g (30 mmol) **8**. Beigefarbene Kristalle. Schmp.: 270–272° (Methanol). Ausb.: 0,42 g (39 % d. Th.). IR (KBr): 3000–2200 (=NH[⊖]), 1705 (CO), 1620 cm⁻¹ (C=N). ¹H-NMR (CF₃COOD): δ (ppm) = 7,9 (s, 1H, H-7), 7,6 (s, breit, 2H, H-3 und H-10), 5,9 (s, breit, 2H, H-11), 4,2 (s, 3H, OCH₃), 4,15 (s, 3H, OCH₃), 3,03 (s, 3H, CH₃ an C-2), 2,9 (s, 3H, CH₃ an C-4). MS (70 eV): m/e = 323 (100 % M⁺), 308 (57 % M⁺ – CH₃).

Literatur

- ⁺ 2. Mitt.: J. Troschütz, A. Kirfel und G. Will, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 690 (1985).
- 1 L. E. Martin und C. Harrison, Biochem. Med. 8, 299 (1973).
 - 2 M. Roth, Anal. Chem. 43, 880 (1971).
 - 3 R. P. Maikel und F. P. Miller, Anal. Chem. 38, 1937 (1966).
 - 4 J. Thiele und J. Schneider, Justus Liebigs Ann. Chem. 369, 287 (1909).
 - 5 J. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 729 (1980).
 - 6 P. J. Vanderhorst und C. S. Hamilton, J. Am. Chem. Soc. 75, 656 (1953).
 - 7 S. M. Mc Elvain und I. P. Schroeder, J. Am. Chem. Soc. 71, 40 (1949).
 - 8 M. Söllhuber-Kretzer, R. Troschütz und H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 199 (1982).
 - 9 H. Suter, E. Habicht und H. Martin, Swiss. Pat. 331,989, Sept. 30. 1958; C.A. 53, 5292 c (1959).
 - 10 A. Dornow und E. Neuse, Arch. Pharm. (Weinheim) 288, 174 (1955).