

Herstellung von Pyrimido[6,1-*a*]isochinolinen mit Formaldehyd

Pál Kiss^{a*} und Sándor Holly^b

Fabrik Chemisch-Pharmazeutischer Produkte Chinoin AG^a, Pf. 110, H-1325 Budapest-Ujpest 1,
und Zentralforschungsinstitut für Chemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften^b,
Pusztaszeli u. 57/69, H-1025 Budapest

Eingegangen am 24. März 1980

Aus dem Isochinolin-1-ylidenacetonitril **1** wurden mit Formaldehyd und Hydrazin, Acylhydrazinen oder Hydroxylamin das 3,3'-Bi(pyrimidoisochinolin) **5** bzw. die 3-Amino- und 3-Hydroxy-pyrimido[6,1-*a*]isochinolin-Derivate **6** und **8** dargestellt. **8** ließ sich in die an N-3 unsubstituierten Derivate **12**, **14** und **15** überführen, die verschiedene Oxidationsgrade im Pyrimidinring aufweisen.

Synthesis of Pyrimido[6,1-*a*]isoquinolines with Formaldehyde

The isoquinolin-1-ylidenacetonitrile derivative **1** reacts with formaldehyde and hydrazine, acyl hydrazines or hydroxylamine to give the 3,3'-bi(pyrimidoisoquinoline) **5** and the 3-amino- and 3-hydroxypyrimido[6,1-*a*]isoquinolines **6** and **8**, respectively. **8** was transformed into **12**, **14**, and **15** which are unsubstituted at N-3 and have various oxidation levels in the pyrimidine moiety.

Aus Isochinolinen und Formaldehyd können verschiedene kondensierte Ringsysteme hergestellt werden^{1 – 11}.

In einer früheren Arbeit¹²) haben wir über die Synthese des 1,3-Oxazino[4,3-*a*]isochinolins **2** bzw. der Pyrimido[6,1-*a*]isochinoline **3** aus dem Isochinolin **1**, Formaldehyd und primären Aminen berichtet.

Die Herstellung einer großen Zahl von Tricyclen vom Typ **3** zeigt, daß dieser Weg eine allgemein anwendbare Methode ist. Mit Diaminen bilden sich die entsprechenden Bis(pyrimidoisochinoline) vom Typ **4**¹³).

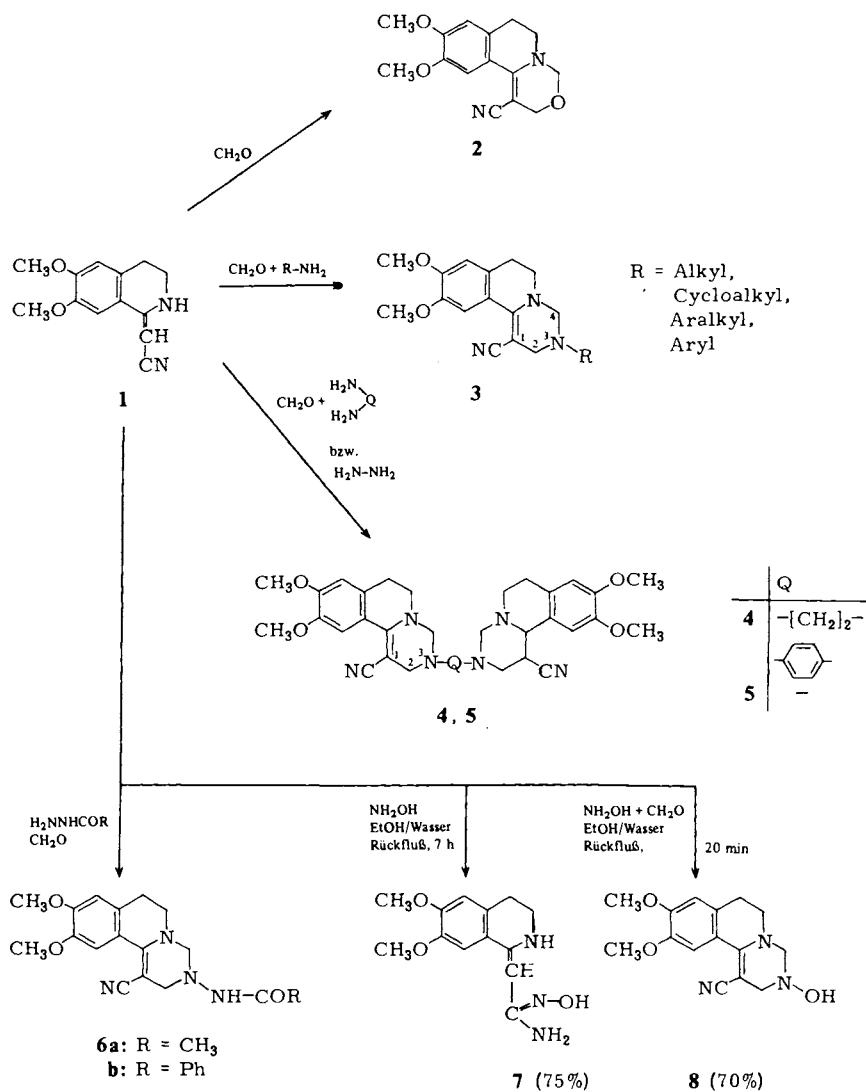
In den Verbindungen **3** und **4** trägt das Stickstoffatom N-3 des Tricyclus einen Aryl- oder Alkylsubstituenten. Wir versuchten nun, durch Umsetzung von **1** mit Hydrazinen und Hydroxylamin Pyrimido[6,1-*a*]isochinoline herzustellen, die an N-3 einen Heterosubstituenten (N oder O) tragen.

Beim Kochen von **1**, Formaldehyd und Hydrazin in Ethanol entsteht in guter Ausbeute das Bi(pyrimido[6,1-*a*]isochinolin) **5**, mit Acylhydrazinen bilden sich unter ähnlichen Bedingungen die Acylaminoverbindungen **6**.

In Gegensatz zu dieser Reaktion, in der sich der mit dem Isochinolin-Gerüst kondensierte dritte Cyclus praktisch frei von Nebenprodukten bildet, mußte bei der Umsetzung von **1** mit Formaldehyd und Hydroxylamin auch mit anderen Reaktionsmöglichkeiten gerechnet werden.

Früher hatten wir nämlich aus **1** mit Hydroxylamin in Ethanol das Isochinolinylidenacetamidoxim **7** hergestellt¹⁴⁾, und daher mußte mit dem Entstehen von **7** und mit einer eventuellen Reaktion desselben mit dem Formaldehyd als Konkurrenz unter Bildung der Pyrimidinverbindung gerechnet werden.

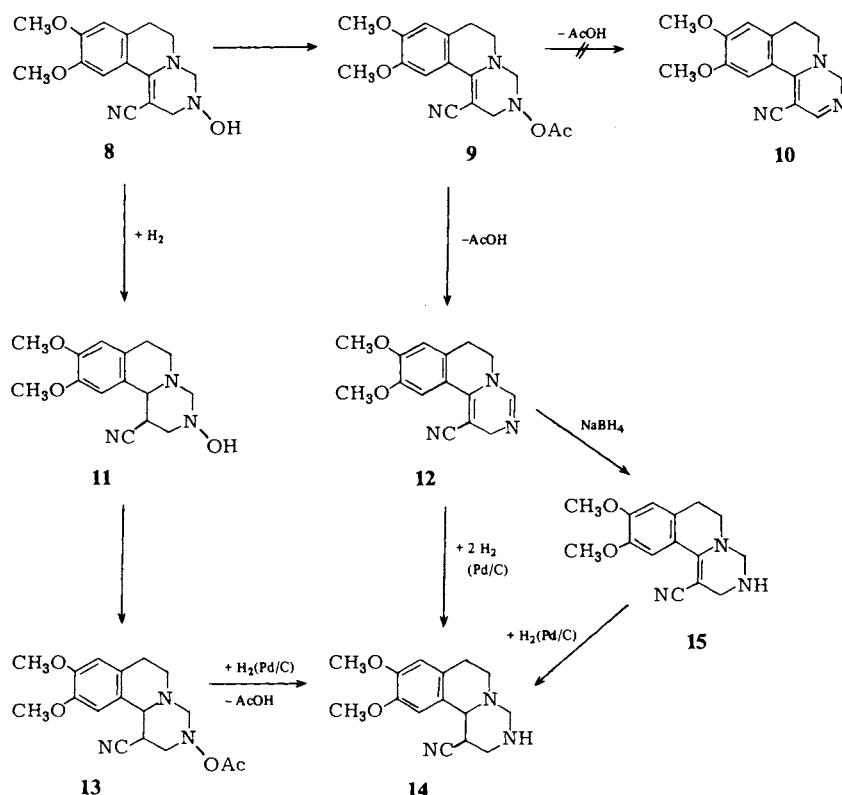
Die Bildung von **7** erfordert mehrstündigtes Erhitzen in Ethanol, während sich nach den bisherigen Erfahrungen in den meisten Fällen der Pyrimidinring innerhalb von einigen Minuten bildet.



Tatsächlich setzt sich das Nitril **1** mit 1.1 Moläquivalenten Hydroxylamin und 2 mol Formaldehyd in Ethanol binnen kurzer Zeit und mit guter Ausbeute zum 3-Hydroxy-pyrimido[6,1-*a*]isochinolin **8** um; das Amidoxim **7** konnte nicht einmal in Spuren nachgewiesen werden.

Wir beabsichtigten, aus dem *N*-Hydroxyderivat **8** das an N-3 unsubstituierte Pyrimidoisochinolin darzustellen, dessen Gewinnung aus **1** mit Ammoniak und Formaldehyd nicht gelungen war.

Eine unmittelbare Dehydratation von **8** erfolgte nicht. Daher führten wir die Spaltung der N – O-Bindung mit Hilfe der bei den Hydroxylaminderivaten üblichen Acylierung durch. Bei schwachem Erwärmen mit Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin in Dioxan oder mit Acetanhydrid bildete sich aus **8** das *O*-Acetyl-Derivat **9**, aus dem sich durch Erwärmen in einem Lösungsmittel oder durch Schmelzen leicht Essigsäure abspalten lässt. Dabei können **10** und **12** entstehen. Auf Grund der spektroskopischen Daten ist das Vorliegen von **12** anzunehmen.



Die katalytische Hydrierung von **12** bei Raumtemperatur und Normaldruck in Gegenwart von Palladium/Kohle führte unter vollständiger Sättigung des Dihydropyrimidinringes zu **14**. Mit Natriumboratan in Methanol gelang auch die selektive Reduktion

der C = N-Doppelbindung zu **15**, dessen Oxidationsgrad dem der *N*-substituierten Verbindungen vom Typ **3** entspricht. Die katalytische Reduktion von **15** führte zu dem aus **12** unmittelbar erhaltenen gesättigten Pyrimidin-Derivat **14**.

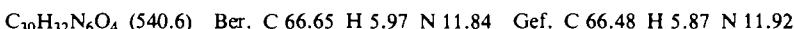
Die Herstellung von **14** aus **8** gelang auch auf anderem Wege. Durch katalytische Hydrierung stellten wir das gesättigte Derivat **11** her, aus dem durch Acetylierung die *O*-Acetyl-Verbindung **13** erhalten wurde. Analog der Umsetzung **9** → **12** konnte aus **13** unter Abspaltung von Essigsäure kein einheitliches Produkt gewonnen werden. Die katalytische Hydrierung von **13** führte jedoch – im Gegensatz zu dem eine freie Hydroxylgruppe enthaltenden **11** – bereits zur Hydrogenolyse der N – O-Bindung, wobei sich **14** und Essigsäure bildeten.

Für die Aufnahme und Auswertung der NMR-Spektren gebührt unser Dank den Herren Dr. P. Kolonits und Dr. A. Neszmélyi, für die Mikroanalysen Herrn Dr. I. Rempert und Fräulein G. Nagydiósi. Fräulein A. Baróti und Fräulein V. Harangozó danken wir für ihre experimentelle Hilfe.

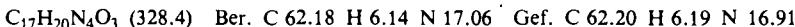
Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren; AEI Typ, RS-2 (60 MHz), und Varian XL-100-FT (100 MHz). – IR-Spektren: 4R-10 und Perkin-Elmer 225. Abkürzungen vs = sehr stark; s = stark; ms = mittelstark; m = mittel; w = schwach; vw = sehr schwach. – Schmelzpunkte: unkorrigiert.

3,3',4,4',6,6',7,7'-Octahydro-9,9',10,10'-tetramethoxy[3,3'-bi-2H-pyrimido[6,1-*aj*isochinolin-1,1'-dicarbonitril (5): In eine Suspension von 4.61 g (20 mmol) (1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isochinolinyldien)acetonitril¹⁵⁾ (**1**) in 100 ml wasserfreiem Ethanol lässt man eine Lösung von 0.50 g (10 mmol) Hydrazinhydrat in 20 ml wasserfreiem Ethanol und darauffolgend 3.5 ml (40 mmol) 37proz. Formaldehydlösung einlaufen. Das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Rückfluß gekocht und dann eingedampft. Der Rückstand wird mit 250 ml Wasser behandelt und das Produkt abfiltriert. Ausb. 3.35 g (62%), Schmp. 100–102 °C (Zers.) (aus Acetonitril). – IR (KBr): 2170 vC≡N s; 1595 s; 1565 s; 1518 cm⁻¹ s.



N-(1-Cyan-3,4,6,7-tetrahydro-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-*aj*isochinolin-3-yl)acetamid (6a): Zu einer Suspension von 6.91 g (3.0 mmol) **1** in 125 ml wasserfreiem Ethanol werden 2.22 g (30 mmol) Essigsäurehydrazid, 5 ml (60 mmol) 37proz. Formaldehydlösung und 2 ml 2N NaOH gegeben. Das Gemisch wird 1.5 h unter Rückfluß gekocht und anschließend i. Vak. eingedampft. Das bei Behandlung mit Aceton ausfallende **6a** wird abgesaugt. Ausb. 6.75 g (68%), Schmp. 249 °C (aus Nitromethan). – IR (KBr): 3305 (vNH) s; 2170 (vC≡N) s; 1690 (vCO) vs; 1615 w; 1590 m; 1555 s; 1522 m; 1370 cm⁻¹ m.



N-(1-Cyan-3,4,6,7-tetrahydro-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-*aj*isochinolin-3-yl)benzamid (6b): Man verfährt wie im vorangehenden Beispiel, verwendet jedoch statt Essigsäurehydrazid 4.08 g (30 mmol) Benzoësäurehydrazid. Ausb. 9.4 g (80%), Schmp. 227–228 °C (aus Acetonitril). – IR (KBr): 3270 (vNH) m; 2170 (vC≡N) s; 1670 (vCO) vs; 1610 w; 1590 m; 1558 s; 1515 s; 1482 m; 728 m; 724 m; 696 cm⁻¹ m.



3,4,6,7-Tetrahydro-3-hydroxy-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-*aj*isochinolin-1-carbonitril (8): Aus 4.83 g (0.21 mol) Natrium und 100 ml wasserfreiem Ethanol wird eine Natriummethyletlösung bereitet, in die man unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 13.90 g (0.20 mol)

Hydroxylamin-hydrochlorid in 250 ml wasserfreiem Ethanol einfließen lässt. Nach Absaugen des gebildeten Natriumchlorids lässt man die Lösung der Hydroxylamin-Base unter Rühren in eine Suspension von 36.84 g (0.16 mol) **1** in 150 ml wasserfreiem Ethanol einfließen. Danach werden 27 ml (0.33 mol) 37proz. Formaldehydlösung zugegeben. Es wird nun 15 min gekocht und dann über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Am anderen Tag wird das ausgeschiedene kristalline Produkt abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 25.65 g (55.8%), Schmp. 188 – 190 °C (aus absolut. Ethanol). – IR(KBr): 3360 (vOH) s; 2150 (vC≡N) vs; 1608 w; 1587 m; 1550 s, br; 1516 m; 1483 cm⁻¹ m.

$C_{15}H_{17}N_3O_3$ (287.3) Ber. C 62.70 H 5.96 N 14.62 Gef. C 62.88 H 6.14 N 14.78

3-Acetoxy-3,4,6,7-tetrahydro-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-*a*]isochinolin-1-carbonitril (9)

Methode A: In eine Lösung von 1.44 g (5.0 mmol) **8** in 20 ml Dioxan und 4 ml Pyridin lässt man im Laufe von 15 min 4 ml (5.7 mmol) Acetylchlorid eintropfen. Das Reaktionsgemisch wird nach halbstündigem Rühren auf 100 ml Eiswasser gegossen. Das Produkt scheidet sich nach 2 – 3 min aus der wässr. Lösung aus, worauf man absaugt, mit Wasser wäscht und trocknet. Ausb. 1.4 g (85%), Schmp. 110 – 113 °C (aus Acetonitril). – IR(KBr): 2170 (vC≡N) s; 1752 (vCO) s; 1610 w; 1587 m; 1557 s; 1512 m; 1490 cm⁻¹ m.

$C_{17}H_{19}N_3O_4$ (329.3) Ber. C 61.99 H 5.81 N 12.76 Gef. C 62.18 H 5.50 N 12.91

Methode B: Zu 1.44 g (5.0 mmol) **8** werden 3 ml Acetanhydrid gegeben, worauf unter Erwärmen die Umsetzung vor sich geht. Die Masse wird auf 50 ml Wasser gegossen, das überschüssige Acetanhydrid zersetzt, das kristallisierte **9** abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.0 g (60%), Schmp. 110 – 113 °C (aus Acetonitril).

6,7-Dihydro-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-*a*]isochinolin-1-carbonitril (12)

Methode A: Die Lösung von 0.66 g (2.0 mmol) **9** in 12 ml Toluol wird 2 h gekocht. Nach dem Erkalten wird das ausgeschiedene Produkt abgesaugt. Ausb. 0.25 g (46%), Schmp. 171 °C. – IR(KBr): 2180 (vC≡N) s; 1660 (vC=N) s; 1608 m; 1582 w; 1562 m; 1512 cm⁻¹ s.

$C_{15}H_{15}N_3O_2$ (269.3) Ber. C 66.89 H 5.61 N 15.60 Gef. C 67.00 H 5.35 N 15.66

Methode B: In einem mit Saugstutzen versehenen Rundkolben werden 0.99 g (3.0 mmol) **9** unter Anlegen von Vakuum geschmolzen. Die Schmelze wird aus wasserfreiem Ethanol umkristallisiert, und das Produkt wird abgesaugt. Ausb. 0.48 g (59%), Schmp. 169 – 170 °C (aus absolut. Ethanol).

1,3,4,6,7,11b-Hexahydro-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-*a*]isochinolin-1-carbonitril (14)

Methode A: Zu einer Lösung von 2.69 g (10 mmol) **12** in 250 ml Ethylacetat werden 5.0 g 8proz. Palladium/Kohle gegeben und unter Schütteln wird bei Normaldruck hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen wurde, wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert und das Produkt abgesaugt. Ausb. 1.5 g (55%), Schmp. 181 – 182 °C. – IR(KBr): 3350 (vNH) vw; 2235 (vC≡N) w; 1610 w; 1527 cm⁻¹ s.

$C_{15}H_{19}N_3O_2$ (273.3) Ber. C 65.91 H 7.01 N 15.37 Gef. C 65.87 H 6.94 N 15.22

Methode B: 0.99 g (3.0 mmol) **13** werden in 150 ml Ethylacetat gelöst und in Gegenwart von 1.5 g 8proz. Palladium/Kohle bei Atmosphärendruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus 10 ml wasserfreiem Ethanol umkristallisiert. Man erhält farbloses kristallisiertes **14**. Ausb. 0.60 g (73%), Schmp. 182 °C.

3,4,6,7-Tetrahydro-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-*a*]isochinolin-1-carbonitril (15): Zur Lösung von 0.80 g (3.0 mmol) **12** in einem Gemisch aus 30 ml Methanol und 4 ml Wasser werden in

15 min unter Röhren 0.45 g Natriumboranat gegeben. Man röhrt 1 h weiter, dampft dann i. Vak. ein und behandelt den Rückstand mit 120 ml Wasser. Das ausgeschiedene Produkt wird abgesaugt. Ausb. 0.37 g (46%), Schmp. 175–177 °C (aus Acetonitril). – IR(KBr): 3340, 3300 (vNH) w; 2165 (vC≡N) vs; 1610 vw; 1590 m; 1550 s; 1517 m; 1485 cm⁻¹ vw. – ¹H-NMR (CDCl₃ + [D₆]DMSO): δ = 3.93 (OCH₃), 2.87, 3.32 (6-H₂, 7-H₂), 3.73, 4.18 (2-H₂, 4-H₂), 7.03 (NH).

C₁₅H₁₇N₃O₂ (271.3) Ber. C 66.40 H 6.32 N 15.49 Gef. C 66.27 H 6.27 N 15.43

*1,3,4,6,7,11b-Hexahydro-3-hydroxy-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-*aj*]isoquinolin-1-carbonitril (11):* 3.47 g (13 mmol) 8 werden in 400 ml Ethylacetat bei 35–40 °C gelöst und in Gegenwart von 5.0 g 8proz. Palladium/Kohle bei Atmosphärendruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus wasserfreiem Ethanol umkristallisiert. Nadelförmige Kristalle, Ausb. 2.25 g (60%), Schmp. 199–201 °C. – IR(KBr): 3420 (vOH) s; 2230 (vC≡N) m; 1608 m; 1517 cm⁻¹ s.

C₁₅H₁₉N₃O₃ (289.3) Ber. C 62.27 H 6.62 N 14.52 Gef. C 61.81 H 6.54 N 14.48

*3-Acetoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido[6,1-*aj*]isoquinolin-1-carbonitril (13):* Zu 2.03 g (7.0 mmol) 11 werden 6 ml Acetanhydrid gegeben. Das Gemisch wird bis zur Auflösung erwärmt. Die Lösung wird mit 100 ml kaltem Wasser behandelt und danach mit 3 × 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mit 2 × 25 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand erstarrt langsam; er wird aus wasserfreiem Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (60%) farbloses kristallisiertes Produkt, Schmp. 171 °C (Zers.) (aus wasserfreiem Ethanol). – IR(KBr): 2237 (vC≡N) w; 1758 (vCO) s; 1612 w; 1520 s; 1378 cm⁻¹ ms.

C₁₇H₂₁N₃O₄ (331.4) Ber. C 61.61 H 6.38 N 12.68 Gef. C 61.48 H 6.38 N 12.67

- ¹⁾ H. T. Openshaw und N. Whittaker, J. Chem. Soc. **1963**, 1449.
- ²⁾ K. Lénárd und P. Bite, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **38**, 57 (1963).
- ³⁾ L. Töke, Gy. Kalaus und Cs. Szántay, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **55**, 237 (1968).
- ⁴⁾ W. Schneider und K. Schilken, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **299**, 997 (1966).
- ⁵⁾ T. Kometani und S. Kano, J. Pharm. Soc. Japan **71**, 1007 (1951).
- ⁶⁾ T. Kometani und S. Kano, Yakugaku Zasshi **83**, 1043 (1963) [Chem. Abstr. **60**, 13242b (1964)].
- ⁷⁾ R. F. K. Meredith, A. C. Ritchie, T. Walker und K. D. E. Whiting, J. Chem. Soc. **1963**, 2672.
- ⁸⁾ V. Boeckelheide und A. L. Sieg, J. Org. Chem. **19**, 587 (1953).
- ⁹⁾ T. Kometani, K. Fukomoto, T. Terui, K. Jamaki und E. Taguchi, J. Chem. Soc. C **1971**, 2709.
- ¹⁰⁾ W. Schneider und E. Kammerer, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **299**, 817 (1966).
- ¹¹⁾ T. A. Crabb und R. F. Newton, Tetrahedron Lett. **1971**, 3361.
- ¹²⁾ K. Harsányi, P. Kiss und D. Korbonits, J. Heterocycl. Chem. **10**, 435 (1973).
- ¹³⁾ P. Kiss, Dissertation, Univ. Budapest 1978.
- ¹⁴⁾ Chinoi Gyogyszer es Vegyeszeti Termek Gyara Rt. (Erf. K. Harsanyi, K. Takacs, Z. Somfai, L. Milak, L. Tardos, D. Korbonits, P. Kiss und C. Gonczy) Ung. Pat. 156811 (22. Dez. 1969) [Chem. Abstr. **72**, 79092 (1970)].
- ¹⁵⁾ R. Child und F. L. Pyman: J. Chem. Soc. **1931**, 31.

[99/80]