

H. Böhme und K. Lindenberg

Über 1-Hydroxymethyl-1-cyan-isochroman und
-isothiochroman9. Mitt. über Untersuchungen in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe¹⁾

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 21. Mai 1969)

Durch Anlagerung von Formaldehyd an 1-Cyan-isochroman bzw. -isothiochroman wurde 1-Hydroxymethyl-1-cyan-isochroman bzw. -isothiochroman (**1a** bzw. **1e**) gewonnen und durch Umsetzung mit Benzoylchlorid, Phenylisocyanat oder Thionylchlorid substituiert. Durch Lithiumalanat wurde **1a** zu 1-Aminomethyl-1-hydroxymethyl-isochroman (**2a**) reduziert; daraus entstand durch Einwirkung von Thionylchlorid **2b**, während die Umsetzung mit Aldehyden zu den Spiro-N,O-acetalen **3** führte.

Reactions of 1-Hydroxymethyl-1-cyano-isochromane and -isothiochromane

Addition of formaldehyde to 1-cyano-isochromane or -isothiochromane leads to 1-hydroxymethyl-cyano-isochromane or -isothiochromane (**1a** or **1e**), which can be substituted by reaction with benzoyl chloride, phenyl isocyanate or thionyl chloride. Reduction of **1a** by lithium aluminium hydride yields 1-aminomethyl-1-hydroxymethyl-isochroman (**2a**) which may be converted to **2b** using thionyl chloride. Condensation of **2b** with aldehydes leads to the spiro-N-O-acetals **3**.

In α -Stellung durch Arylgruppen substituierte Acetonitrile lassen sich, wie *M. Avramoff* und *Y. Sprinzak*²⁾ gezeigt haben, mit Paraformaldehyd in Gegenwart von Triton B in β -Hydroxypropionitrile überführen. Wir erhielten in ähnlicher Weise aus 1-Cyan-isochroman und 1-Cyan-isothiochroman in Pyridinlösung mit Paraformaldehyd in Gegenwart von Triton B 1-Hydroxymethyl-1-cyan isochroman (**1a**) und 1-Hydroxymethyl-1-cyan-isothiochroman (**1e**) als farblose, sehr viskose, im Feinvakuum destillierbare Öle. Im IR-Spektrum sind beide Verbindungen durch die Hydroxylbanden bei $2,90 \mu$ charakterisiert; nur die Schwefelverbindung **1e** weist die Nitrilbande bei $4,45 \mu$ auf. Das Fehlen der letzteren bei dem Sauerstoffanalogon **1a** ist nicht ungewöhnlich; man beobachtet es, wenn am selben Kohlenstoffatom Nitrilgruppe und Sauerstoff gebunden sind³⁾.

Die Hydroxymethylverbindung **1a** und **1e** reagieren mit Benzoylchlorid zu den kristallinen Benzoessäureestern **1b** bzw. **1f** und mit Phenylisocyanat zu den gleichfalls kristallinen Phenylcarbaminsäureestern **1c** und **1g**, mit Thionylchlorid in Chloroform erhält man das kristalline 1-Chlormethyl-1-cyan-isochroman (**1d**) bzw. das ölige, im Feinvakuum destillierbare 1-Chlormethyl-1-cyan-isothiochroman (**1h**).

¹⁾ 8. Mitt.: *H. Böhme* und *R. Schweitzer*, *Arch. Pharmaz.* **303**, 170 (1970).

²⁾ *J. org. Chemistry* **26**, 1284 (1961).

³⁾ *Z. B. H. Böhme*, *R. Priesner* und *B. Unterhalt*, *Arch. Pharmaz.* **299**, 931 (1966).



1

a: X = O; R = HO

b: X = O; R = C₆H₅CO₂c: X = O; R = C₆H₅-NH-CO₂

d: X = O; R = Cl

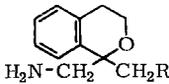
e: X = S; R = HO

f: X = S; R = C₆H₅CO₂g: X = S; R = C₆H₅-NH-CO₂

h: X = S; R = Cl

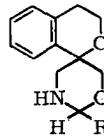
Erhitzt man **1h** mit Natronlauge, so tritt Hydrolyse ein und man erhält 1-Hydroxymethyl-1-cyan-isothiochroman (**1e**) zurück, während 1-Chlormethyl-1-cyan-isochroman (**1d**) unter diesen Bedingungen nicht hydrolysiert wird.

1-Hydroxymethyl-1-cyan-isochroman (**1a**) war mit Lithiumalanat in Äther zu 1-Aminomethyl-1-hydroxymethyl-isochroman (**2a**) zu reduzieren, mit dem sich interessante Umsetzungen durchführen ließen. So erhielten wir mit Thionylchlorid in Chloroform 1-Chlormethyl-1-aminomethyl-isochroman (**2b**). Mit Formaldehyd reagierte der γ -Aminoalkohol **2a** schließlich unter Bildung des kristallinen Spiroxazins **3a**; ausgehend von Benzaldehyd wurde die gleichfalls kristalline Substanz **3d** erhalten, während die Derivate des Acetaldehyds und Isobutyraldehyds **3b** bzw. **3c** viskose, im Feinvakuum destillierbare Öle darstellten.



2

a: R = OH; b: R = Cl



3

a: R = H; b: R = CH₃c: R = (CH₃)₂CH; d: R = C₆H₅

Die Substanzen **3a** und **3d** bewirkten an der Maus eine Überempfindlichkeit gegen Berührung sowie eine Motilitätsverminderung. **3d** zeigte bei der Prüfung auf neuroleptische Wirkung einen Zähmungseffekt am Goldhamster und bewirkte bei der Prüfung auf antiepileptische Eigenschaften an der Cardiazol-Maus eine geringfügige Verminderung der Krämpfe.

Unser besonderer Dank gilt den *Farbwerken Hoechst AG* für die Unterstützung unserer Arbeiten und die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

Beschreibung der Versuche

1-Hydroxymethyl-1-cyan-isochroman (**1a**)

Zu 1,6 g 1-Cyan-isochroman in 20 ml absol. Pyridin wurden 1,2 g Paraformaldehyd gegeben und anschließend unter Rühren 2 ml 40proz. methanol. Triton-B-Lösung zugetropft. Die Mischung färbte sich gelb-braun, und unter Erwärmen ging der Paraformaldehyd allmählich in Lösung. Nach 3 Std. wurde durch Zugabe eines Gemisches von Eisessig und Pyridin angesäuert und in Wasser gegossen. Man extrahierte mit Äther, trocknete über Natriumsulfat, engte ein und destillierte den Rückstand bei 10⁻² Torr/Badtemp. 110–115°. Farbloses, viskoses Öl, n_D²⁰ 1,5533, Ausbeute: 0,9 g (47% d.Th.).

C₁₁H₁₁NO₂ (189,2)

Ber.: C 69,83

H 5,86

N 7,40

Gef.: C 69,71

H 5,81

N 7,40

Analog wurde 1-Hydroxymethyl-1-cyan-isothiochroman (**1e**) dargestellt, farbloses, viskoses Öl, n_D^{20} 1,5945, das bei 10^{-2} Torr/155—160° Badtemp. siedete. Ausbeute: 59% d. Th.

| | | | | |
|---------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{11}H_{11}NOS$ (205,3) | Ber.: C 64,35 | H 5,40 | N 6,82 | S 15,62 |
| | Gef.: C 64,22 | H 5,46 | N 6,61 | S 15,31 |

1-Benzoxymethyl-1-cyan-isochroman (**1b**)

Zu 2,9 g **1a** und 1,2 g Pyridin in 30 ml absol. Äther tropfte man unter Rühren 2,1 g Benzoylchlorid in 10 ml absol. Äther. Die unter schwacher Selbsterwärmung einsetzende Reaktion wurde durch 3stdg. Rühren bei 30—40° beendet. Nach dem Erkalten wurde ausgeschiedenes Pyridinhydrochlorid abfiltriert, die äther. Lösung mit 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingengt. Das hinterbleibende Öl kristallisierte durch. Farblose Kristalle, Schmp. 158—159° (aus Methanol), Ausbeute: 2,6 g (59% d. Th.).

| | | | |
|----------------------------|---------------|--------|--------|
| $C_{18}H_{15}NO_3$ (293,3) | Ber.: C 73,71 | H 5,15 | N 4,78 |
| | Gef.: C 73,58 | H 5,18 | N 4,76 |

Analog wurde 1-Benzoxymethyl-1-cyan-isothiochroman (**1f**) dargestellt, farblose Kristalle, Schmp. 121—122° (aus Methanol), Ausbeute: 66% d. Th.

| | | | | |
|-----------------------------|---------------|--------|--------|---------|
| $C_{18}H_{15}NO_2S$ (309,4) | Ber.: C 69,88 | H 4,89 | N 4,53 | S 10,36 |
| | Gef.: C 69,77 | H 5,04 | N 4,83 | S 10,11 |

1-Phenylcarbamoylmethyl-1-cyan-isochroman (**1c**)

2,9 g **1a** wurden in 50 ml absol. Äther gelöst und 1,8 g Phenylisocyanat sowie einige Tropfen Pyridin zugegeben. Nach 2täg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Anreiben. Farblose Kristalle, Schmp. 119 bis 120° (aus Äthanol), Ausbeute: 2,3 g (49% d. Th.).

| | | | |
|------------------------------|---------------|--------|--------|
| $C_{18}H_{16}N_2O_3$ (308,3) | Ber.: C 70,12 | H 5,23 | N 9,08 |
| | Gef.: C 69,97 | H 4,97 | N 9,17 |

Analog wurde 1-Phenylcarbamoylmethyl-1-cyan-isothiochroman (**1g**) gewonnen, farblose Kristalle, Schmp. 125—126° (aus Äthanol), Ausbeute: 38% d. Th.

| | | | | |
|-------------------------------|---------------|--------|--------|--------|
| $C_{18}H_{16}N_2O_2S$ (324,4) | Ber.: C 66,64 | H 4,97 | N 8,63 | S 9,88 |
| | Gef.: C 66,39 | H 4,96 | N 8,60 | S 9,68 |

1-Chlormethyl-1-cyan-isochroman (**1d**)

Zu 3,0 g **1a** in 50 ml Chloroform wurden unter Rühren und Kühlen 15 g Thionylchlorid in 50 ml Chloroform getropft. Man erhitzte nach 3 Std. zum Sieden, gab sodann vorsichtig 50 ml Äthanol hinzu und erhitzte weitere 30 Min. Nach dem Einengen i. Vak. hinterblieben farblose Kristalle, Schmp. 95—96° (aus Äthanol), Ausbeute: 2,7 g (82% d. Th.).

| | | | | |
|----------------------------|---------------|--------|----------|--------|
| $C_{11}H_{10}ClNO$ (207,7) | Ber.: C 63,61 | H 4,85 | Cl 17,07 | N 6,75 |
| | Gef.: C 63,39 | H 4,79 | Cl 16,83 | N 6,76 |

Analog wurde 1-Chlormethyl-1-cyan-isothiochroman (**1h**) dargestellt, gelbstichiges Öl, n_D^{20} 1,6029, das bei 10^{-2} Torr/120—125° Luftbad destillierte, Ausbeute: 72% d. Th.

| | | | | | |
|----------------------------|---------------|--------|----------|--------|---------|
| $C_{11}H_{10}ClNS$ (223,7) | Ber.: C 59,05 | H 4,50 | Cl 15,85 | N 6,26 | S 14,34 |
| | Gef.: C 58,87 | H 4,47 | Cl 15,74 | N 6,01 | S 14,51 |

1-Aminomethyl-1-hydroxymethyl-isochroman (**2a**)

Zu 0,8 g Lithiumalanat in 100 ml absol. Äther gab man unter Rühren 3,8 g **1a** in 20 ml absol. Äther so langsam, daß der Äther schwach siedete. Anschließend wurde noch 1 Std.

zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten vorsichtig unter Eiskühlung 1,6 ml Wasser zuge tropft. Man trennte und wusch den abgesaugten Rückstand mit Chloroform, trocknete die vereinigten Chloroformlösungen und engte i. Vak. ein. Farblose Kristalle, Schmp. 128 bis 129° (aus Äthanol), Ausbeute: 2,0 g (52% d. Th.).

| | | | |
|----------------------------|---------------|--------|--------|
| $C_{11}H_{15}NO_2$ (193,2) | Ber.: C 68,37 | H 7,82 | N 7,25 |
| | Gef.: C 68,25 | H 7,75 | N 6,95 |

1-Chlormethyl-1-aminomethyl-isochroman (2b)

Zu 3,0 g **2a** in 50 ml Chloroform wurden unter Rühren und Eiskühlung 15 g Thionylchlorid in 50 ml Chloroform getropft. Anschließend wurde noch 3 Std. im Sieden belassen, wobei sich ein zunächst gebildeter Niederschlag wieder auflöste. Nach dem Abkühlen wurden vorsichtig 50 ml Äthanol zugegeben und $\frac{1}{2}$ Std. erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingengt und das hinterbleibende Hydrochlorid von **2b** aus Acetonitril umkristallisiert. Farblose Kristalle Schmp. 179—180°, Ausbeute: 3,4 g (88% d. Th.).

| | | | | |
|----------------------------|---------------|--------|----------|--------|
| $C_{11}H_{15}ClNO$ (248,2) | Ber.: C 53,24 | H 6,09 | Cl 28,57 | N 5,65 |
| | Gef.: C 53,51 | H 6,12 | Cl 28,34 | N 5,94 |

4,0 g Hydrochlorid von **2b** wurden in wenig Wasser gelöst, mit 30 ml 15proz. Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen hinterblieben farblose Kristalle, Schmp. 128—129°, Ausbeute: 2,9 g (85% d. Th.).

| | | | | |
|----------------------------|---------------|--------|----------|--------|
| $C_{11}H_{14}ClNO$ (211,7) | Ber.: C 62,41 | H 6,66 | Cl 16,74 | N 6,62 |
| | Gef.: C 62,56 | H 6,72 | Cl 16,36 | N 6,89 |

Benzo[d]-1,8-dioxa-10-aza-spiro[5,5]-undecan (3a)

5,0 g **2a**, gelöst in 100 ml Benzol, wurden mit 2,0 g 40proz. Formaldehydlösung am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Wasser mehr übergang (4 Std.). Das nach dem Einengen i. Vak. hinterbleibende Öl erstarre bald. Farblose Kristalle, Schmp. 180—181° (aus Acetonitril), Ausbeute: 4,2 g (79% d. Th.).

| | | | |
|----------------------------|---------------|--------|--------|
| $C_{12}H_{15}NO_2$ (205,3) | Ber.: C 70,20 | H 7,36 | N 6,82 |
| | Gef.: C 70,23 | H 7,04 | N 6,93 |

Man kann in gleicher Weise auch ausgehend von 3,8 g **2a** und 0,6 g Paraformaldehyd verfahren. Ausbeute: 80% d. Th. **3a**.

Acetaldehyd lieferte entsprechend Benzo[d]-1,8-dioxa-9-methyl-10-aza-spiro[5,5]-undecan (**2b**), farbloses, zähflüssiges Öl, n_D^{21} 1,5589, das bei 10^{-2} Torr/Luftbad 100—105° destillierte, Ausbeute: 55% d. Th.

| | | | |
|----------------------------|---------------|--------|--------|
| $C_{13}H_{17}NO_2$ (219,3) | Ber.: C 71,19 | H 7,81 | N 6,39 |
| | Gef.: C 69,98 | H 7,78 | N 6,43 |

Aus Isobutyraldehyd entstand analog Benzo[d]-1,8-dioxa-9-isopropyl-10-aza-spiro[5,5]-undecan (**2c**), farbloses, zähflüssiges Öl, n_D^{20} 1,5464, das bei 10^{-2} Torr/Luftbad 105—110° destillierte, Ausbeute: 54% d. Th.

| | | | |
|----------------------------|---------------|--------|--------|
| $C_{15}H_{21}NO_2$ (247,3) | Ber.: C 72,84 | H 8,56 | N 5,66 |
| | Gef.: C 72,61 | H 8,29 | N 5,89 |

Ausgehend von Benzaldehyd wurde Benzo[d]-1,8-dioxa-9-phenyl-10-aza-spiro[5,5]-undecan (**2d**) erhalten, farblose Kristalle, Schmp. 123—124° (aus Äthanol), Ausbeute: 67% d. Th.

| | | | |
|----------------------------|---------------|--------|--------|
| $C_{18}H_{19}NO_2$ (281,3) | Ber.: C 76,84 | H 6,81 | N 4,98 |
| | Gef.: C 76,64 | H 6,78 | N 4,78 |