

H. Böhme und V. Hitzel

## Homoisochroman-Derivate mit basischer Seitenkette in 1-Stellung\*)

### 2. Mitt. über Untersuchungen in der Homoisochroman-Reihe<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn.  
(Eingegangen am 2. Februar 1973)

1-Cyan-homoisochromane (**1**;  $R' = H$ ) lassen sich über ihre Carbanionen in 1-Stellung mit  $\beta$ -Dialkylaminoäthylchloriden zu **2**  $\beta$ -aminoäthylieren und mit  $\alpha$ -halogenierten Aminen zu **3** aminomethylieren. - Durch Einwirkung von Lithiumalanat werden 1-Cyan-homoisochromane und ihre Alkylierungsprodukte in 1-Stellung (**1**;  $R' = H$  oder Alkylrest) zu den entsprechenden 1-Aminomethyl-homoisochromanen **4** reduziert, während aus 1-Acyl-1-cyan-homoisochromanen (**Ii** oder **II**)  $\gamma$ -Hydroxyamine (**4k** bzw. **4m**) entstehen.

#### Homoisochromane Derivatives with a Basic Side Chain in the 1-Position

Via the carbanions of 1-cyano homoisochromanes (**1**,  $R' = H$ ) with  $\beta$ -dialkylaminoethyl chlorides or  $\alpha$ -chloroamines the  $\beta$ -aminoethylation or aminomethylation products **2** or **3** are formed. - Lithium alanate reductions of 1-cyano homoisochromanes and their alkylation products yield the corresponding 1-aminomethyl homoisochromanes **4**, from 1-acyl-1-cyano homoisochromanes (**Ii** and **II**)  $\gamma$ -hydroxy amines (**4h** and **4m**) are obtained.

Durch Umsetzung von 1-Brom-homoisochroman und dessen 4,4-Dimethylderivat sind 1-Cyan-homoisochroman (**1a**) bzw. 4,4-Dimethyl-1-cyan-homoisochroman (**1n**) erhalten worden<sup>1)</sup>, Verbindungen, die sich zur Darstellung pharmazeutisch interessanter Homoisochroman-Derivate mit basischer Seitenkette eignen sollten. Sie weisen nämlich in 1-Stellung ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom auf und lassen sich über ihre Carbanionen leicht alkylieren oder acylieren<sup>1)</sup>. Eine Umsetzung mit  $\beta$ -Dialkylaminoäthylchloriden sollte damit zu Aminoäthylierungsprodukten führen, die eine gewisse strukturelle Verwandtschaft mit den Analgetika, Antitussiva und Spasmolytika des Polamidontyps<sup>2)</sup> aufweisen.

Wir erhitzen **1a** bzw. **1n** in benzol. Lösung unter Rühren mit Natriumamid, wobei lebhaft Ammoniakentwicklung eintrat, vertrieben nach dem Abkühlen Reste davon

\*) Herrn Prof. Dr. O.-E. Schultz in freundschaftlicher Verbundenheit zum 65. Geburtstag gewidmet.

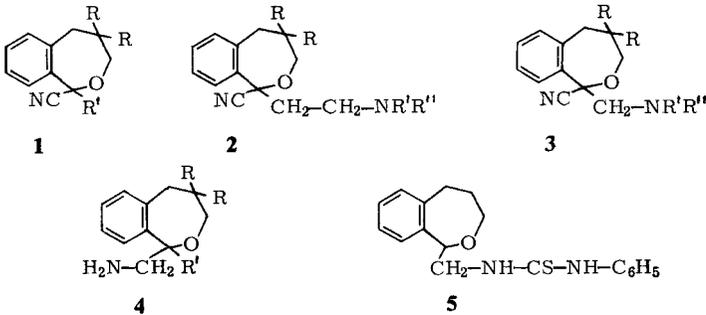
1) 1. Mitt.: H. Böhme und V. Hitzel, Liebigs Ann. Chem. 734, 187 (1970)

2) Vgl. G. Ehrhart und H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. 1, S. 86, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1972

mittels Durchleiten von trockenem Stickstoff, fügten sodann das  $\beta$ -Dialkylamino-äthylchlorid hinzu und erhitzen noch einige Stunden unter Rückfluß. Die nach dem Aufarbeiten erhaltenen, im Feinvakuum destillierbaren, öligen Aminoäthylierungsprodukte **2** wurden zur Reinigung in die gut umzukristallisierenden Perchlorate übergeführt und daraus anschließend die Basen in Freiheit gesetzt.

In ähnlicher Weise konnten wir auch durch Umsetzung mit  $\alpha$ -halogenierten Aminen<sup>3)</sup> die durch Mannich-Kondensation nicht zugänglichen Aminomethylierungsprodukte **3** des Homoisochromans gewinnen. Wir stellten durch Einwirkung von Phenyllithium auf **1a** in Äther-Dioxan-Lösung dessen Carbanion dar, gaben zu der gelben Suspension bei tiefer Temperatur unter Rühren sowie Feuchtigkeitsausschluß das  $\alpha$ -halogenierte Amin und rührten anschließend noch 48 Stunden bei Raumtemperatur. Der auf diese Weise gewonnene Morpholinabkömmling **3e** war kristallin, das Dimethylaminderivat **3b** ein im Feinvakuum destillierbares Öl.

Schließlich reduzierten wir **1a** bzw. **1n** mit Lithiumalanat und gewannen die 1-Aminomethyl-homoisochromane **4a** bzw. **4n**, die über die gut umkristallisierbaren Hydrochloride gereinigt wurden und mit Phenylsenföl zu Thioharnstoff-Derivaten wie **5** reagierten. In gleicher Weise ließen sich auch die Alkylierungs- und Acylierungsprodukte des 1-Homoisochromans **1b**, **1f**, **1g**, **1i**, **1l** und **2b** zu den entsprechenden Aminomethyl-Derivaten **4b**, **4f**, **4g**, **4h**, **4k** und **4m** hydrieren; von ihnen verdienen **4k** und **4m** als  $\gamma$ -Hydroxyamine und **4h** wegen seiner 2 basischen Seitenketten in 1-Stellung besonderes Interesse, bieten sie sich doch als Ausgangsprodukte zu weiteren Umsetzungen an.



R	R'	R''	R	R'	R	R'	R''	
a:	H	H	f:	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	l:	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO
b:	H	CH <sub>3</sub>	g:	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>	m:	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH(OH)
c:	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	h:	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	n:	CH <sub>3</sub>	H
d:	H		i:	H	CH <sub>3</sub> OCO	o:	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
e:	H		k:	H	HOCH <sub>2</sub>	p:	CH <sub>3</sub>	

3 H. Böhme und K. Hartke, Chem.Ber. 93, 1305 (1960)

Tabelle 1: Homoisochroman-Derivate mit basischer Seitenkette in 1-Stellung

	Summen- Formel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, $n_D^{20}$ bzw. Schmp. (aus)	Ausb. Analysen %	Ausb. Analysen			Bemerkungen
				C	H	N	
<b>2c</b> 1-[ $\beta$ -Diäthylamino-äthyl]- 1-cyan-homoisochroman	$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,4)	118°/0,02 1,5153	14	Ber.: 74,96 Gef.: 74,43	8,88 9,17	10,29 10,70	Perchlorat Schmp. 108–109° (aus Äthanol)
<b>2d</b> 1-[ $\beta$ -Piperidino-äthyl]- 1-cyan-homoisochroman	$C_{18}H_{24}N_2O$ (284,4)	148°/0,01 1,5384	46	Ber.: 76,02 Gef.: 75,33	8,51 8,56	9,85 10,20	Perchlorat Schmp. 174–176° (aus Äthanol)
<b>2o</b> 4,4-Dimethyl-1-[ $\beta$ -dimethyl- amino-äthyl]-1-cyan-homo- isochroman	$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,4)	118–122°/0,01 1,6167	52	Ber.: 74,96 Gef.: 74,30	8,88 9,00	10,29 9,78	Perchlorat Schmp. 211–212° (aus Äthanol)
<b>2p</b> 4,4-Dimethyl-1-[ $\beta$ -piperi- dino-äthyl]-1-cyan-homo- isochroman	$C_{20}H_{28}N_2O$ (312,4)	135–140°/0,02 1,5261	42	Ber.: 76,88 Gef.: 76,38	9,03 9,17	8,97 9,27	Perchlorat Schmp. 166–167° (aus Äthanol)
<b>3e</b> 1-Morpholinomethyl-1-cyan- homoisochroman	$C_{16}H_{20}N_2O_2$ (272,3)	84–85° (Äthanol)	39	Ber.: 70,56 Gef.: 70,60	7,40 7,22	10,29 9,91	
<b>4b</b> 1-Methyl-1-aminomethyl- homoisochroman-hydro- chlorid	$C_{12}H_{18}NO[Cl]$ (227,7)	219–221° (Äthanol/Äther)	74	Ber.: 63,27 Gef.: 62,81	7,97 8,05	6,15 5,79	Ber.: Cl 15,57 Gef.: Cl 15,53
<b>4f</b> 1-Aminomethyl-1-benzyl- homoisochroman-hydro- chlorid	$C_{18}H_{22}NO[Cl]$ (303,8)	249–252° (Äthanol/Äther)	85	Ber.: 71,16 Gef.: 70,55	7,30 7,56	4,61 4,48	Ber.: Cl 11,67 Gef.: Cl 11,90
<b>4g</b> 1-Aminomethyl-1-methoxy- methyl-homoisochroman- hydrochlorid	$C_{13}H_{20}NO_2[Cl]$ (257,8)	185–187° (Äthanol/Äther)	93	Ber.: 60,57 Gef.: 60,71	7,82 7,83	5,44 5,69	Ber.: Cl 13,75 Gef.: Cl 13,86

<b>4h</b> 1-Aminomethyl-1-dimethyl-aminoäthyl-homoisochroman	$C_{15}H_{24}N_2O$ (248,4)	105–107°/0,01 1,5417	72	Ber.: 72,54 Gef.: 72,82	9,74 9,76	11,28 10,62
<b>4k</b> 1-Aminomethyl-1-hydroxymethyl-homoisochroman	$C_{12}H_{17}NO_2$ (207,3)	101–102° (Äther/Äthanol 10 : 1)	55	Ber.: 69,54 Gef.: 69,61	8,27 8,26	6,76 6,40
<b>4m</b> 1-Aminomethyl-1-[hydroxyphenyl-methyl]-homoisochroman	$C_{18}H_{21}NO_2$ (283,4)	148–149° (Benzol/Ligroin 1 : 1)	42	Ber.: 76,29 Gef.: 76,35	7,47 7,52	4,94 4,75
<b>4n</b> 4,4-Dimethyl-1-amino-methyl-homoisochroman	$C_{13}H_{19}NO$ (205,3)	51–52° (Petroläther)	68	Ber.: 76,05 Gef.: 76,06	9,33 9,37	6,82 6,88
<b>4n</b> Hydrochlorid	$C_{13}H_{20}NO[Cl]$ (241,8)	204–206° (Äthanol)	89	Ber.: 64,58 Gef.: 64,34	8,34 8,32	5,79 5,66

1- $[\beta$ -Piperidino-äthyl]-1-cyan-homoisochroman (**2d**) läßt im Screening eine Senkung der Körpertemperatur bei fehlender analgetischer Wirkung erkennen. Auch 4,4-Dimethyl-1- $[\beta$ -dimethylamino-äthyl]-1-cyan-homoisochroman (**2o**) senkt die Körpertemperatur von Mäusen und verstärkt bzw. verlängert bei Meerschweinchen die narkotische Wirkung von Novonal; im Test auf Implantationshemmung an der Ratte setzt es die durchschnittliche Fetenzahl im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen nicht herab. 1-Morpholinomethyl-1-cyan-homoisochroman (**3e**) zeigt keine sedative, neuroleptische, analgetische, antiphlogistische oder diuretische Wirkung.

Den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten und die Durchführung pharmakologischer Untersuchungen.

## Beschreibung der Versuche

### 1- $[\beta$ -Dimethylaminoäthyl]-1-cyan-homoisochroman (**2b**)

6,9 g 1-Cyan-homoisochroman (**1a**)<sup>1)</sup> in 150 ml absol. Benzol werden unter Feuchtigkeitsschluß mit 9 ml einer 30proz., benzol. Suspension von Natriumamid versetzt und unter Rühren 15 Min. zum schwachen Sieden erhitzt, wobei NH<sub>3</sub> entweicht. Man läßt abkühlen, leitet zur vollständigen Entfernung von NH<sub>3</sub> 90 Min. trocknen N<sub>2</sub> hindurch, tropft 9,5 g  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid in 40 ml Benzol hinzu und erhitzt 5 Std. unter Rückfluß. Man filtriert, schüttelt mit 6 n HCl aus, macht alkalisch und nimmt in Äther auf, trocknet über Kaliumcarbonat, engt ein und destilliert im Feinvakuum. Das Destillat wird in 50 ml Äthanol gelöst und mit der äquiv. Menge 70proz. Perchlorsäure versetzt. Das ausgefallene Perchlorat wird aus Äthanol umkristallisiert (Schmp. 124–126°), anschließend in Wasser suspendiert und die Base durch 5proz. NaOH freigesetzt, in Äther aufgenommen, über Kaliumcarbonat getrocknet und erneut bei 10<sup>-2</sup> Torr/Luftbad 98–100° destilliert.  $n_D^{20} = 1,5260$ , Ausb.: 3,0 g (30 %).

C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O (244,3)	Ber.: C 73,73	H 8,25	N 11,47
	Gef.: C 72,89	H 8,49	N 10,67

Analog wurden **2c**, **2d**, **2o** und **2p** gewonnen. Vgl. Tab. 1.

### 1-Dimethylaminomethyl-1-cyan-homoisochroman (**3b**)

Unter trockenem N<sub>2</sub> werden 10,2 g **1a** in einem Gemisch von 150 ml absol. Äther und 50 ml absol. Dioxan gelöst und auf -10° abgekühlt. Man tropft unter Rühren 52 ml 1,15 m Lithiumphenyl-Lösung in Äther hinzu, rührt noch 1 Std. in der Kälte und läßt auf Raumtemp. kommen. Nach erneutem Abkühlen auf -10° werden 5,6 g Dimethyl-chlormethyl-amin<sup>3)</sup> zugegeben und 2 Std. in der Kälte sowie anschließend 48 Std. bei Raumtemp. gerührt. Man versetzt mit 50 ml Wasser, extrahiert mit Äther, trocknet über Kaliumcarbonat, engt i.Vak. ein und destilliert bei 10<sup>-2</sup> Torr/Luftbad 85–90°. Das Destillat enthält nach dem NMR-Spektrum noch Ausgangsmaterial **1a**, das durch Zugabe von Petroläther ausgefällt wird. Bei erneuter Destillation gehen sodann 7,2 g (52 %) eines farblosen Öles bei 10<sup>-2</sup> Torr/Luftbad 84–86° über.  $n_D^{20} = 1,5302$ .

C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O (230,3)	Ber.: C 73,01	H 7,88	N 12,17
	Gef.: C 74,16	H 7,86	N 11,84

Analog wurde das kristalline Morpholinderivat **3e** dargestellt. Vgl. Tab. 1.

*1-Aminomethyl-homoisochroman (4a)*

Zu 0,8 g Lithiumalanat in 50 ml absol. Äther tropft man unter Rühren 3,5 g **1a** in 100 ml Äther, so daß das Reaktionsgemisch schwach siedet. Man rührt noch 1 Std. unter Rückfluß, läßt erkalten, hydrolysiert durch vorsichtige Zugabe von Wasser, trennt den Niederschlag über eine Fritte ab und wäscht ihn mit Äther. Die vereinigten Ätherauszüge werden über Kaliumcarbonat getrocknet und durch Einleiten von HCl das Hydrochlorid von **4a** ausgefällt. Zers.-P. 274° (aus Äthanol).

$C_{11}H_{16}NO]Cl$ (213,7)	Ber.:	C 61,84	H 7,55	N 6,56	Cl 16,59
	Gef.:	C 61,64	H 7,58	N 6,44	Cl 16,23

Aus der wässr. Lösung des Hydrochlorids wird die Base durch Zugabe verd. Natronlauge freigesetzt und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat und Einengen erhält man 1,5 g (42 %) **4a** als farbloses, bei  $10^{-2}$  Torr/Luftbad 94–96° siedendes Öl.  $n_D^{20} = 1,5578$ .

$C_{11}H_{15}NO$ (177,2)	Ber.:	C 74,54	H 8,53	N 7,90
	Gef.:	C 74,38	H 8,42	N 8,05

Analog **4a** wurden **4b**, **4f**, **4g**, **4h**, **4k**, **4m** und **4n** dargestellt. Vgl. Tab. 1.

0,88 g **4a** in 35 ml absol. Äther bilden bei Zugabe von 0,7 g Phenylsenföl nach Umschütteln und kurzem Erwärmen 1,44 g (93 %) 1-[Phenylthiocarbamoyl-aminomethyl]-homoisochroman (**5**). Schmp. 140–142° (aus Äthanol).

$C_{18}H_{20}N_2OS$ (312,4)	Ber.:	C 69,21	H 6,45	N 8,97	S 10,26
	Gef.:	C 68,93	H 6,62	N 8,71	S 10,16