

gabe von **2e** 15 Min. im Wasserbad erwärmt. Die abgekühlte Lösung wurde mit 2n HCl auf pH = 2 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Die nach dem Einengen des Extrakts ausgeschiedene braune Festsubstanz wurde wiederholt aus Dioxan umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 200–201°. Ausbeute: 6,8 g (31 % d.Th.).

C₅H₇BrN₄O (219,0) Ber.: C 27,40; H 3,22; N 25,54; Br 36,49. Gef.: C 27,38; H 3,04; N 25,27; Br 36,42.

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreuzberger, 1 Berlin 33 (Dahlem), Königin-Luise-Straße 2–4 [Ph 323]

H. Böhme und F. Ziegler

Zur Aminomethylierung von 1-Cyan-isochroman und 1-Cyan-isothiochroman

16. Mitt. über Untersuchungen in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe¹⁾, zugleich 46. Mitt. über α -halogenierte Amine²⁾

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn
(Eingegangen am 1. Juni 1973)

1-Cyan-isochroman (**1a**) und 1-Cyan-isothiochroman (**1i**) lassen sich über ihre Carbanionen **2** mit α -halogenierten Aminen **3** zu den Dialkylaminomethyl- bzw. Dialkylaminobenzyl-Verbindungen **4** aminomethylieren.

The Aminomethylation of 1-Cyano-isochromane and 1-Cyano-isothiochromane

Aminomethylation of 1-cyano-isochromane (**1a**) and 1-cyano-isothiochromane (**1i**) can be achieved via reaction of carbanions **2** with α -haloamines **3**. Dialkylaminomethyl and dialkylaminobenzyl compounds **4** are formed.

Wie kürzlich gezeigt wurde, läßt sich 1-Cyan-homoisochroman über sein Carbanion mit Dialkyl-methylen-iminiumchloriden in 1-Stellung aminomethylieren³⁾. In ähnlicher Weise sollten auch 1-Cyan-isochroman und -isothiochroman (**1a** bzw. **1i**) reagieren und erwartungsgemäß Verbindungen entstehen, die aufgrund ihrer β -Phenyl-äthylamin-Teilstruktur pharmakologisches Interesse verdienen und die durch Man-

1 15. Mitt.: H. Böhme und F. Ziegler, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

2 45. Mitt.: H. Böhme und F. Martin, Chem. Ber. 106, 3540 (1973).

3 H. Böhme und V. Hitzel, Arch. Pharmaz. 306, 947 (1973).

nich-Synthese oder über die 1-Cyan-1-chlormethyl-derivate nicht zugänglich sind⁴). Bisher scheinen lediglich durch Alkylierung von 1-Aminomethyl-isochroman⁵) einige Monoalkylaminomethyl-isochromane dargestellt worden zu sein, die schwach hypo- bzw. hypertensive Wirkungen aufwiesen⁶).

Wir überführten 1-Cyan-isochroman (1a)⁷) bzw. -isothiochroman (1i)⁸) in einem Äther-Dioxan-Gemisch bei -10° durch Zugabe der äquivalenten Menge Phenyllithium in die gelb gefärbten Carbanionen 2 und ließen anschließend mit Iminiumhalogenid 3 reagieren. Ausgehend von den Dialkyl-methylen-iminiumchloriden 3a – 3e⁹) wurden die Mannich-Basen 4a – 4e und 4i – 4m isoliert sowie ausgehend von den Benzyliden-iminiumchloriden 3f – 3h und 3n⁹) die aromatisch substituierten Basen 4f – 4h und 4n. Nur die Anfangsglieder der Isochroman-Reihe 4a und 4b und das Isothiochromanderivat 4k waren nicht kristallin.

Die zu den Aminomethylierungsprodukten führende Reaktion läßt sich NMR-spektroskopisch am Verschwinden des Signals für die C-1-Protonen der Ausgangsverbindungen um $\tau = 5$ und Auftreten der Protonenresonanzen der eintretenden Gruppe leicht verfolgen. Die Methylenprotonen am C-1 der Dialkylaminomethyl-Derivate 4a – 4e und 4i – 4m sind infolge des benachbarten Asymmetriezentrums diastereotop und werden in Deuteriochloroform als AB-Spektrum um $\tau = 7$ abgebildet, wie dieses von den analogen Alkoxyethyl- und Alkylthioethyl-Derivaten bekannt ist¹⁰)¹¹). Bei den Verbindungen des Typs 4f – 4h und 4n sind Enantiomerenpaare zu erwarten. Einen Hinweis darauf geben die unscharfen Schmelzpunkte sowie die NMR-Spektren; das Anfangsglied der Reihe 4f ist beispielsweise durch das Auftreten von 2 scharfen Singulets für die Dimethylaminogruppe im NMR-Spektrum (CDCl₃) charakterisiert.

Prüfungen von 1-Morpholinomethyl-1-cyan-isochroman (4e) und 1-Pyrrolidinomethyl-1-cyan-isothiochroman (4i) auf Veränderung der motorischen Aktivität nach Pervitin-Vorbehandlung, auf analgetische oder antiphlogistische Wirksamkeit (Brennstrahlmethode bzw. Pfotenödemtest) verliefen negativ. Dieses galt auch für die Prüfung von 4e am Langendorff-Herz sowie auf spasmolytische Wirkung.

Den *Farbwerken Hoechst AG* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten und Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

4 H. Böhme und K. Lindenberg, Arch. Pharmaz. 303, 229 (1970).

5 H. Böhme, K. Lindenberg, R. Priesner und B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. 301, 326 (1968).

6 A.T. Neygaropally, J.S. Bindra, N. Anand und R.C. Srimal, Indian J.Chem. 9, 89 (1971); Chem. Inform. 1971, 18–141.

7 P. Maitte, Ann. Chimie [12] 9, 431 (1954).

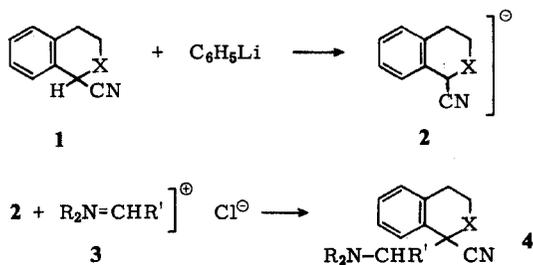
8 H. Böhme, L. Tils und B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. 297, 325 (1964).

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

10 H. Böhme und R. Schweitzer, Arch. Pharmaz. 303, 170 (1970).

11 H. Böhme und U. Sitorus, Int. J. Sulfur Chem., im Druck.

	Summenformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr, n _D ²⁰ bzw. Schmp. (aus)	Ausb. %	Analyse	C	H	N	S
4a	1-Dimethylaminomethyl- 1-cyan-isochroman C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O (216,3)	100–104°/0,05 1,5295	40	Ber.: 72,19 Gef.: 72,13	72,19	7,46	12,95	
4b	1-Diäthylaminomethyl- 1-cyan-isochroman C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O (244,3)	141–142°/0,02 1,5588	40	Ber.: 73,73 Gef.: 73,32	73,73	8,25	11,47	
4c	1-Pyrrolidinomethyl- 1-cyan-isochroman C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O (242,3)	73–75° (Äthanol)	36	Ber.: 74,35 Gef.: 73,94	74,35	7,49	11,56	
4d	1-Piperidinomethyl- 1-cyan-isochroman C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O (256,3)	85–86° (Äthanol)	16	Ber.: 74,96 Gef.: 75,28	74,96	7,86	10,93	
4e	1-Morpholinomethyl- 1-cyan-isochroman C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ (258,3)	93–94° (Äthanol)	60	Ber.: 69,75 Gef.: 69,36	69,75	7,02	10,85	
4f	1-[1'-Dimethylamino-benzyl]- -1-cyan-isochroman C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O (292,4)	104–117° (Äthanol)	34	Ber.: 78,05 Gef.: 78,13	78,05	6,89	9,58	
4g	1-[1'-Pyrrolidino-benzyl]- 1-cyan-isochroman C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O (318,4)	182–190° (Nitromethan/ Äthanol)	46	Ber.: 79,22 Gef.: 79,82	79,22	6,96	8,80	
4h	1-[1'-Piperidino-benzyl]- 1-cyan-isochroman C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O (332,5)	169–176° (Äthanol)	52	Ber.: 79,48 Gef.: 79,65	79,48	7,28	8,43	
4i	1-Dimethylaminomethyl- 1-cyan-isothiochroman C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S (232,3)	48–49° (Äthanol)	43	Ber.: 67,20 Gef.: 67,42	67,20	6,94	12,05	13,80 13,86
4k	1-Diäthylaminomethyl- 1-cyan-isothiochroman C ₁₅ H ₂₀ N ₂ S (260,4)	131–133°/0,05 1,5216	47	Ber.: 69,20 Gef.: 69,32	69,20	7,74	10,76	12,32 12,58
4l	1-Pyrrolidinomethyl- 1-cyan-isothiochroman C ₁₅ H ₁₈ N ₂ S (258,4)	72–73° (Äthanol)	33	Ber.: 69,73 Gef.: 70,04	69,73	7,02	10,84	12,41 12,82
4m	1-Morpholinomethyl- 1-cyan-isothiochroman C ₁₅ H ₁₈ N ₂ OS (274,4)	74–75° (Äthanol)	55	Ber.: 65,66 Gef.: 65,42	65,66	6,61	10,21	11,69 11,87
4n	1-[1'-Morpholino-benzyl]- 1-cyan-isothiochroman C ₂₁ H ₂₂ N ₂ OS (350,5)	118–124° (Äthanol)	45	Ber.: 71,97 Gef.: 72,23	71,97	6,33	7,99	9,15 9,23



	a	b	c	d	e	f	
X	O	O	O	O	O	O	
R bzw. R ₂	CH ₃	C ₂ H ₅				CH ₃	
R'	H	H	H	H	H	C ₆ H ₅	
	g	h	i	k	l	m	n
X	O	O	S	S	S	S	S
R bzw. R ₂			CH ₃	C ₂ H ₅			
R'	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	H	H	C ₆ H ₅

Beschreibung der Versuche

Unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß und Rühren kühlt man eine Lösung von 0,03 Mol 1-Cyan-isochroman bzw. -isothiochroman (1a bzw. 1i) in einem Gemisch von 40 ml absol. Dioxan und 60 ml absol. Äther auf -10° und tropft die äquiv. Menge einer etwa 1,3 mol., möglichst frisch bereiteten, äther. Phenyllithiumlösung hinzu. Unter weiterem Rühren beläßt man noch 15 Min. in der Kälte, läßt dann auf Raumtemp. kommen, kühlt erneut auf 0° ab und fügt 0,04–0,05 Mol des Iminiumhalogenids hinzu, wobei sich das gelbe Reaktionsgemisch allmählich entfärbt. Nach 20 Min. wird das Eisbad entfernt und für weitere 10–12 Std. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend trennt man über eine Fritte, wäscht mehrmals mit Äther und engt die vereinigten Filtrate i. Vak. ein. Der hinterbleibende Rückstand wird umkristallisiert oder i. Feinvak. destilliert, ggfs. auch nach vorheriger Reinigung über das Hydrochlorid durch Aufnehmen in verd. Salzsäure und anschließende Zugabe von verd. Natronlauge.