

# DARSTELLUNG VON HALOGENIERTEN 3-AMINOMETHYL-6,7-DIHYDROXY-PHTHALIDEN

Von

Cs. SZÁNTAY und E. SZABÓ\*

Lehrstuhl für Organische Chemie, Technische Universität, Budapest

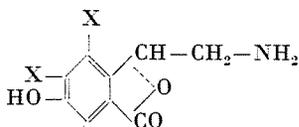
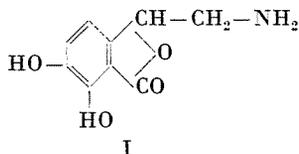
(Eingegangen am 14. Juni 1963)

Vorgelegt von Lehrstuhlleiter Dr. K. LEMPERT

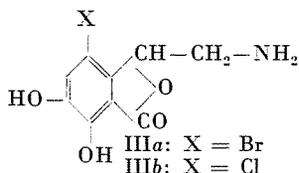
In einer früheren Arbeit berichteten wir über eine pharmakologisch überaus interessante Verbindungsgruppe, namentlich über die Derivate der 1-Amino-1-(3-phthalidyl)-alkane (1).

Für weitere pharmakologische Untersuchungen wurde nun versucht, halogenierte Derivate dieser Verbindungsgruppe darzustellen. Auf Grund früherer biologischer Untersuchungen (2, 3) schienen in dieser Hinsicht die Salze der 3-Aminomethyl-6,7-dihydroxy-phthalids (I) bzw. seiner Abkömmlinge die interessantesten zu sein, weshalb wir in erster Linie die Halogenderivate dieser Verbindung herstellten.

Durch Behandlung des Hydrobromids von I in Eisessig mit überschüssigem Brom erhielten wir das Hydrobromid des Dibromderivats von IIa, während die Reaktion bei Anwendung der äquivalenten Brommenge zum Hydrobromid der Verbindung IIIa führte. Die Stellung des Bromatoms in IIIa wurde synthetisch bewiesen.



IIb: X = Cl

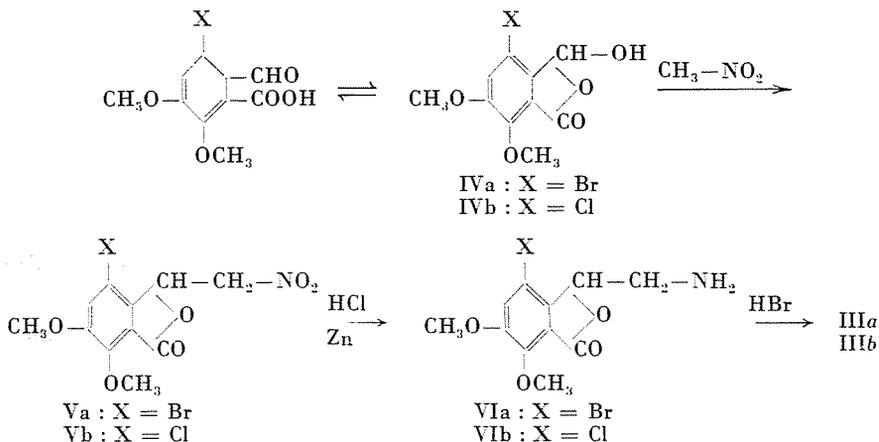


IIIb: X = Cl

Ausgehend von der von Prinz (4) beschriebenen Brom-opiansäure (3-Hydroxy-4-brom-6,7-dimethoxy-phthalid), IVa erhielten wir durch Kondens-

\* Dem Artikel liegt die Diplomarbeit von Fr. E. SZABÓ zugrunde (1958).

sation mit Nitromethan die Verbindung Va, deren Reduktion mit nachfolgender Behandlung der so erhaltenen Aminoverbindung VIa mit 48%iger Bromwasserstoffsäure zu einem Produkt führte, das mit der durch direkte Bromierung erhaltenen Verbindung IIIa in jeder Hinsicht identisch war.



Mit direkter Chlorierung der Opiansäure konnte nur das Dichlor-Derivat von IIb gewonnen werden. Versuche, das Monochlor-Derivat (IIIb) aus I direkt darzustellen, verliefen erfolglos; wir konnten diese Verbindung nur aus der bereits bekannten Chloropiansäure (IVb) (4) nach dem Muster der Strukturbeweis-Synthese von IIIa erhalten.

Über die pharmakologische Wirkung der neuen Verbindungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Für die Durchführung der Mikroanalysen sind wir Frl. Dipl.-Chem. Ilona Batta zu Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil

#### 1. 3-Nitromethyl-4-brom-6,7-dimethoxy-phthalid (Va)

25 g (0,086 Mol) Bromopiansäure (IV) wurden in 150 ml Äthanol suspendiert und mit 5,80 g (5,20 ml; 0,096 Mol) Nitromethan versetzt. Unter lebhaftem Rühren wurde nun bei  $-5^\circ\text{C}$  eine Lösung von 12,4 g (0,218 Mol) KOH in 20 ml Wasser + 20 ml Äthanol zur Flüssigkeit getropft, und zwar mit einer Geschwindigkeit, bei der die Temperatur den angegebenen Wert nicht überstieg (ca. 20 Minuten). Während der Zugabe der KOH-Lösung löste sich die Bromopiansäure auf, worauf sich das gebildete Salz wieder ausschied. Es wurde noch 20 Minuten gerührt, das Reaktionsgemisch dann bei  $-5^\circ\text{C}$  bis zur sauren Reaktion mit 10%iger Salzsäure versetzt und schließlich mit

Eiswasser (150 ml) verdünnt. Nach langsamem Erwärmen des Gemisches auf dem Wasserbade bis auf 80° C und nachfolgendem Erkalten wurden die ausgeschiedenen weißen Kristalle abgesaugt. Ausbeute 27,4 g (95,4%), Schmp.: 183—184° C; änderte sich nach Umkristallisieren aus Äthanol nicht.

Analyse:  $C_{11}H_{15}O_6NBr$  (332,10)  
 Berechnet: N 4,21%, Br 24,07%  
 Gefunden: N 4,43%, Br 24,30%

## 2. 3-Nitromethyl-4-chlor-6,7-dimethoxy-phthalid (Vb)

Wir erhielten die Verbindung durch Reaktion der Chloropiansäure (IV) nach dem unter 1. beschriebenen Verfahren mit einer Ausbeute von 94,8%.

Schmp.: 193—194° C.

Analyse:  $C_{11}H_{15}O_6NCl$  (287,65)  
 Berechnet: N 4,86% Cl 12,32%  
 Gefunden: N 4,92% Cl 12,36%

## 3. 3-Aminomethyl-4-brom-6,7-dimethoxy-phthalid (VIa)HCl

Wir erwärmten 25 g (0,075 Mol) der Verbindung Va in fein pulverisierter Form mit 150 g Zinkstaub und 50 ml 5%iger Salzsäure auf dem Wasserbade und tropften dann insgesamt 25 ml konzentrierte Salzsäure in Anteilen von 30 ml (verdünnt) in einem Tempo hinzu, welches die Aufrechterhaltung einer intensiven Gasentwicklung ermöglichte. Nach 7—8 Stunden dauerndem Kochen unter dem Rückflußkühler ging das Material in Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, sodann in einer Eis-Salz Mischung mit  $NH_3$ -Gas bis zur Auflösung des ausgeschiedenen Zink-Komplexes gesättigt und unverzüglich mit  $4 \times 50$  ml Chloroform extrahiert. Nach Abdestillieren des Chloroforms von der getrockneten Lösung hatten wir 13,5 g (59%) eines hellgelben Öles, welches nach Auflösen in abs.-Äthanol und schwachem Ansäuern mit abs.-äthanolischer Salzsäure eine weiße kristalline Masse lieferte. Nach Absaugen der Kristalle erhielten wir 14,8 g (57,9%) des salzsauren Salzes von VIa; Zersetzungspunkt: 222° C.

Analyse:  $C_{11}H_{13}O_4NBrCl$  (338,59)  
 Berechnet: N 4,14% Cl 10,46%  
 Gefunden: N 4,42% Cl 10,41%

## 4. 3-Aminomethyl-4-chlor-6,7-dimethoxy-phthalid (VIb)HCl

Die Reduktion der Verbindung Vb nach dem unter 3. beschriebenen Verfahren lieferte mit 45,5%iger Ausbeute das salzsaure Salz von VIb. Der Zersetzungspunkt lag bei 213° C.

Analyse:  $C_{11}H_{13}O_4NCl_2$  (294,16)  
 Berechnet: N 4,76% Cl 24,10%  
 Gefunden: N 4,95% Cl 23,80%

### 5. 3-Aminomethyl-4-brom-6,7-hydroxy-phthalid (IIIa)HBr

a) 10 g (0,029 Mol) der Verbindung VIa wurden mit 60 ml 48%iger wäßriger Bromwasserstoffsäure 90 Minuten lang gekocht, worauf das Reaktionsgemisch für die Nacht in einen Kühlschrank gestellt wurde. Nach Absaugen der ausgeschiedenen weißen Kristalle erhielten wir 10 g (93,5%) des Hydrobromids von IIIa, welches sich bei 270—272° C zersetzte.

Die Verbindung kann aus wäßriger Bromwasserstoffsäure umkristallisiert werden.

Analyse:  $C_9H_9O_4NBr_2$  (354,98)  
 Berechnet: N 3,94% Br (ionisch) 22,53%  
 Br (insgesamt) 45,07%  
 Gefunden: N 4,11% Br (ionisch) 22,81%  
 Br (insgesamt) 45,40%

b) 1,5 g (5,4 Millimol) 3-Aminomethyl-6,7-dihydroxy-phthalid-hydrobromid (I) (1) wurden in 20 ml Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 0,868 g (0,28 ml; 5,4 Millimol) Brom in 5 ml Eisessig versetzt und 30 Minuten lang gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand mit den Kristallen vereinigt, das Ganze in 10 ml Wasser gelöst und mit 10 ml 48%iger HBr-Lösung versetzt. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank und Absaugen erhielten wir mit 80%iger Ausbeute eine Verbindung, die mit dem unter a) beschriebenen Produkt in jeder Hinsicht identisch war.

### 6. 3-Aminomethyl-4-chlor-6,7-dihydroxy-phthalid (IIIb)HCl

Die Desalkylierung der Verbindung VIb nach der unter 5a angegebenen Methode lieferte mit nahezu quantitativer Ausbeute das Hydrobromid von IIIb (Zersetzungspunkt 272° C), aus welchem durch zweimaliges Umkristallisieren aus Salzsäure das Hydrochlorid mit dem Zersetzungspunkt 275° C gewonnen werden konnte.

Analyse:  $C_9H_9O_4NCl_2$  (266,06)  
 Berechnet: N 5,26% Cl (ionisch) 13,37%  
 Gefunden: N 5,33% Cl (ionisch) 13,30%

## 7. 3-Aminomethyl-4,5-dibrom-6,7-dihydroxy-phthalid (IIa)HBr

Die Behandlung der Verbindung I nach der unter 5b beschriebenen Methode, jedoch mit 2 Äquivalenten Brom lieferte mit nahezu quantitativer Ausbeute das Hydrobromid von IIa. Zersetzungspunkt 250—253° C.

Analyse: $C_9H_8O_4NBr_3$ (433,88)		
Berechnet: N 3,21%	Br (ionisch)	18,43%
	Br (insgesamt)	55,30%
Gefunden: N 3,24%	Br (ionisch)	18,18%
	Br (insgesamt)	55,02%

## 8. 3-Aminomethyl-4,5-dichlor-6,7-dihydroxy-phthalid (IIb)HCl

1 g (4,1 Millimol) des salzsauren Salzes von I wurde in 10 ml Wasser gelöst und die Lösung 10 Minuten lang unter Eiskühlung mit Chlorgas gesättigt. Nach Zugabe von 10 ml cc. HCl schieden sich 0,75 g (60,3%) einer schwach gelben kristallinen Substanz aus, die bei 285° C schmolz. Zur Reinigung wurde dieses salzsaure Salz von IIb in 5 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 5 ml konz. HCl gefällt.

Analyse: $C_9H_9O_4Cl_3N$ (300,53)		
Berechnet: N 4,66%	Cl 35,30%	
Gefunden: N 4,86%	Cl 34,85%	

## Zusammenfassung

Es wird über die Darstellung einer pharmakologisch möglicherweise interessanter halogenerter Derivate des 3-Aminomethyl-6,7-dihydroxy-phthalids berichtet. Der Strukturbeweis dieser Verbindungen wurde synthetisch erbracht.

## Literatur

1. BEKE, D. und SZÁNTAY, Cs.: Arch. der Pharmazie **291**, 342 (1958); Magyar Kémiai Folyóirat **64**, 392 (1958)
2. DIRNER, Z.: Kísérletes Orvostudomány **1957**, 61.
3. IVÁN, I.: Arzneimittelforschung **12**, 453 (1962).
4. PRINZ, O.: J. pr. Ch. (2) **24**, 367 (1881)

Dr. Csaba SZÁNTAY	} Budapest XI., Gellért tér 4. Ungarn
Erzsébet SZABÓ	