

## Fluoxetinnähe Isochromane

B. UNTERHALT und U. HEPPERT

Die Struktur von Fluoxetin (**1**) führte zu den substituierten 3'-Phenyl-1'-isochromanyl-2-ethylaminen **4–9**. Diese werden durch den Ringschluss der 1,2-Diphenylethanole **2a–c** mit 3-Chlorpropanal-diethylacetal/BF<sub>3</sub>-etherat und Austausch des Chloratoms von **3a–c** gegen die Aminfunktion erhalten. Es wird auf die Affinität zum 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor und zum Serotonintransporter geprüft.

### Isochromans related to fluoxetine

The structure of fluoxetine (**1**) led to the substituted 3'-phenyl-1'-isochromanyl-2-ethylamines **4–9**. These are synthesized by ring closure of the 1,2-diphenylethanols **2a–c** with 3-chloropropanal-diethylacetal/BF<sub>3</sub>-etherate and reaction of the chlorides **3a–c** with amines. The affinities to the 5-HT<sub>2A</sub>-receptor and the serotonin transporter are tested.

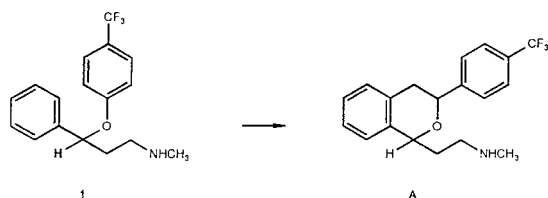
### 1. Einleitung

(*R,S*)-*N*-Methyl-3-phenyl-3-(4'-trifluormethylphenoxy)-propylamin (Fluoxetin, **1**), das am 5-HT-Transporterprotein angreift [1], ist eine Verbindung, die zu Molekülvariationen herausfordert. **1** zeigt durch die Blockade des verantwortlichen Proteins eine selektive Hemmung der neuronalen Serotonin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenendigungen. Die Affinität zum 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorsubtyp ist nur schwach ausgeprägt [2]. Es stellte sich die Frage, in wie weit eine Rigidisierung des Fluoxetins (**1**) durch den Einbau der Etherfunktion in den Isochroman-Grundkörper zu **A** (Schema 1) das Rezeptorbindungsvermögen beeinflusst.

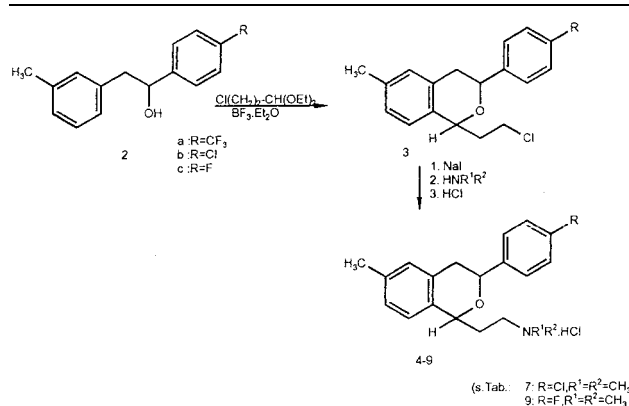
### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Die Herstellung der benötigten Isochromane wurde durch Chlormethylierung und Cyclisierung angestrebt, führte jedoch nur mit 1,2-Diphenylethanol zum 3-Phenylisochroman. Ansonsten entstanden durch  $\beta$ -Eliminierung Stilbene. Hinzu kommt, dass die erforderliche Substitution in 1-Position des Isochromans nicht gelang. Demnach musste der 1-Substituent bzw. ein geeigneter Precursor für die spätere Aminfunktion bereits im Edukt enthalten sein; zudem war der Ringschluss durch eine p-ständige Methylgruppe zu fördern [3]. Zunächst wurden die 2-(3'-Methylphenyl)-1-phenylethanole **2a–c** durch Zugabe der substituierten Benzaldehyde zu überschüssigem 3-Methylbenzyl-magnesiumchlorid synthetisiert; die Ringschlüsse zu **3a–c** erfolgten mit 3-Chlorpropanal-diethylacetal. Nach dem Austausch des Chlors gegen Iod in Aceton gelang durch die Reaktion der Produkte mit überschüssigem Amin die Herstellung der Zielverbindungen **4–9** (Schema 2).

#### Schema 1



#### Schema 2



Die Verbindungen **4–9** besitzen in 1- und 3-Stellung Chiralitätszentren, die Substituenten sollten cis- oder trans-konfiguriert sein. Die Kapillarelektrophorese deutete auf das Vorliegen nur einer Form hin. Eine Entscheidung war durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zu treffen, da die Röntgenstrukturanalyse wegen mangelnder Einkristallbildung der Hydrochloride ausschied. NOE-Untersuchungen ergaben für **4**, dass H-1 und H-3 axial stehen (cis), die großen Substituenten also äquatorial am Ring angeordnet sind [3]. Die Ergebnisse von Kraftfeldberechnungen mit dem Programm MOBY stützten diese Interpretation; die Flexibilität des Isochromangerüsts ist stark eingeschränkt [4, 5]. Eine Gewinnung der Enantiomere gelang nicht.

Die Verbindungen **4, 5, 6** und **8** wurden *in vitro* auf ihre Affinitäten zu 5-HT-Rezeptorsubtypen (5-HT<sub>1A,1B,1D,2A</sub>) sowie zum Serotonintransporter untersucht [6]. Am homogenisierten zerebralen Cortex der Ratte fanden Radioligandbindungsstudien mit <sup>3</sup>H-Ketanserin (5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoraffinität) und <sup>3</sup>H-Paroxetin (5-HT-Transporter) statt. Die Auswertung der Hemmkurven durch nichtlineare Regressionsanalyse (LIGAND-Programm) lieferte IC<sub>50</sub>-Werte, aus denen nach Cheng und Prusoff K<sub>i</sub>-Werte ermittelt wurden [7]. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengestellt. Affinitäten zu den Serotonin-Rezeptoren der so genannten „5-HT<sub>1</sub>-Familie“ waren ohne Bedeutung (K<sub>i</sub> > 1000 nM).

Die höchste Affinität zum 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor weisen **4** und **5** auf, **4** besitzt auch eine hohe Affinität zum Serotonin-

**Tabelle: Affinitäten der synthetisierten Verbindungen zu Serotonin-Rezeptoren**

Nr.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rezeptorbindung [K <sub>i</sub> (n M)]	
				5-HT <sub>2A</sub> <sup>a</sup>	5-HT-Transporter <sup>b</sup>
<b>4</b>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	5,5	13,4
<b>5</b>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7,3	140
<b>6</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	47	45
<b>8</b>	F	CH <sub>3</sub>	H	109	190

<sup>a</sup> 3H-Ketanserin-Bdg. [Cortex (Ratte)]<sup>b</sup> 3H-Paroxetin-Bdg. [Cortex (Ratte)]

Transporter. Es liegt damit in der Größenordnung des dualen serotonergen Nefazodon (Nefadar<sup>®</sup>) [2].

Beachtenswert ist die Einführung des Chloratoms (**6**), das die Wirkung von Fluor (**8**) übertrifft.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Reichert). Elementaranalysen: Perkin Elmer CHN-Analyser 240 u. Heraeus CHNO-Rapid. Die erhaltenen Werte entsprechen innerhalb der üblichen Grenze der Theorie. <sup>1</sup>H-NMR- u. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Varian Gemini 200 (200 bzw. 50,3 MHz). MS (70eV): Finnigan MAT 44S. Kapillarelektrophorese: Beckmann P/ACE 5510, UV-Detektion (210 nm), fused silica Kapillare 50 µm ID, 625 V/cm, Phosphatpuffer pH 2,5.

#### 3.2. 2-(3-Methylphenyl)-1-phenyl-ethanole 2a–c

In das aus 2,3 g (0,1 mol) Mg und 11,3 g (0,08 mol) 3-Methylbenzylchlorid in 120 ml Et<sub>2</sub>O hergestellte Grignard-Reagens werden 0,07 mol subst. Benzaldehyd innerhalb von 2 h unter Köhlen so zugetropft, dass die Temp. 5 °C nicht übersteigt. Nach der Hydrolyse durch Zugabe von 100 ml Eiswasser und 10 ml Eisessig trennt man die Phasen, extrahiert die wässr. Phase zweimal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O, wäscht die vereinigten org. Phasen bis zur Neutralität mit H<sub>2</sub>O, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und engt ein. Der ölige Rückstand wird i. Vak. destilliert und erstarrt in der Vorlage.

##### 3.2.1. 2-(3-Methylphenyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)-ethanol (2a)

Ausbeute: 42%; Sdp.<sub>1,0</sub>: 160–165 °C, Schmp.: 75–77 °C (Petroleumbenzin v. Sdp. 60–90 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) = 2,12 (s, OH); 2,35 (s, CH<sub>3</sub>); 2,83–3,08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,92–4,99 (m, CH); 6,99–7,65 (m, 8H<sub>ar</sub>). MS: m/z (%) = 280 (2, M<sup>+</sup>), 262 (32), 247 (23), 193 (100), 178 (19), 145 (4), 127 (19), 91 (9).

##### 3.2.2. 1-(4-Chlorphenyl)-2-(3-methylphenyl)-ethanol (2b)

Ausbeute: 39%; Sdp.<sub>0,1</sub>: 135–142 °C, Schmp.: 52–54 °C (Petroleumbenzin v. Sdp. 60–90 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) = 2,18 (s, OH); 2,37 (s, CH<sub>3</sub>); 2,84–3,01 (m, CH<sub>2</sub>); 4,82–4,87 (m, CH); 6,97–7,37 (m, 8H<sub>ar</sub>). MS: m/z (%) = 246 (1, M<sup>+</sup>), 228 (2), 193 (7), 178 (5), 141 (22), 113 (16), 106 (100), 91 (65).

##### 3.2.3. 1-(4-Fluorphenyl)-2-(3-methylphenyl)-ethanol (2c)

Ausbeute: 45%; Sdp.<sub>0,08</sub>: 145–152 °C, Schmp.: 47–50 °C (Petroleumbenzin v. Sdp. 60–90 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ (ppm) = 2,25 (s, OH); 2,38 (s, CH<sub>3</sub>); 2,84–3,11 (m, CH<sub>2</sub>); 4,83–4,89 (m, CH); 6,99–7,37 (m, 8H<sub>ar</sub>). MS: m/z (%) = 213 (2, M<sup>+</sup>–OH), 196 (1), 125 (44), 106 (100), 91 (69), 77 (23).

#### 3.3. 1-(2-Chlorethyl)-6-methyl-3-phenyl-isochromane 3a–c

1,42 g (10 mmol) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O werden bei –50 °C unter Rühren tropfenweise zu einer Lösung von 5 mmol **2** und 1,0 g (6 mmol) 3-Chlorpropanal-diethylacetal in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Man erwärmt innerhalb von 1 h auf 0 °C, rührt 7 h lang bei 0 °C, versetzt mit 200 ml Et<sub>2</sub>O, wäscht mit je 50 ml 10 proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtriert und engt ein. Die rotbraunen Öle werden ohne Reinigung weiterverarbeitet.

##### 3.3.1. 1-(2-Chlorethyl)-6-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-isochroman (3a)

Ausbeute: 69% (Öl). MS: m/z (%) = 291 (100, M<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl), 273 (3), 271 (4), 199 (4), 180 (28), 145 (72), 117 (18), 91 (3).

##### 3.3.2. 1-(2-Chlorethyl)-3-(4-chlorphenyl)-6-methyl-isochroman (3b)

Ausbeute: 67% (Öl). MS: m/z (%) = 257 (22, M<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl), 229 (3), 193 (5), 180 (29), 145 (100), 117 (21), 91 (3).

##### 3.3.3. 1-(2-Chlorethyl)-3-(4-fluorphenyl)-6-methyl-isochroman (3c)

Ausbeute: 65% (Öl). MS: m/z (%) = 241 (23, M<sup>+</sup>–C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl), 213 (1), 211 (1), 196 (4), 180 (27), 145 (100), 117 (21).

#### 3.4. Alkylaminoethyl-6-methyl-3-phenyl-isochromane 4–9

3,4 mmol **3** werden in 100 ml Aceton mit 5,1 g (34 mmol) NaI versetzt und 8 h lang zum Rückfluss erhitzt. Man engt ein, nimmt mit 30 ml H<sub>2</sub>O und 50 ml Et<sub>2</sub>O auf, trennt und extrahiert die wässr. Phase zweimal mit je 30 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten org. Phasen werden mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingeengt und das rotbraune ölige Iodid in 10 ml THF aufgenommen. Man gibt tropfenweise unter Köhlen 4,7 g (60 mmol) MeNH<sub>2</sub> (40 proz. wässr. Lsg.) bzw. 6,8 g (60 mmol) Me<sub>2</sub>NH (40 proz. wässr. Lsg.) hinzu, rührt 8 h lang bei RT, versetzt mit 30 ml 2M NaOH und 30 ml Et<sub>2</sub>O, trennt die Phasen und extrahiert die wässr. Phase zweimal mit je 20 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten org. Phasen werden mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, die freien Basen nach dem Einengen in 20 ml trockenem Et<sub>2</sub>O aufgenommen und unter Eiskühlung tropfenweise mit HCl-ges. EtOH versetzt. Die feinkristallinen Hydrochloride filtriert man ab und kristallisiert diese aus EtOH um. Die Protonenresonanzsignale (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) erscheinen in den Bereichen δ (ppm) = 2,24–2,29 (s, CH<sub>3</sub>); 2,58–2,62 (s, 1 CH<sub>3</sub> bzw. 2 CH<sub>3</sub> am N); 2,22–3,30 (m, 6H<sub>aliph</sub>); 4,63–4,79 (m, H-3); 5,06–5,13 (m, H-1); 6,91–7,72 (m, 7H<sub>ar</sub>). Im aliphatischen Bereich der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren gibt es Unterschiede zwischen den sekundären und tertiären Aminen: **4**, **6**, **8**: δ (ppm) = 20,97/20,98 (CH<sub>3</sub>); 31,82–31,88 (C-4); 32,92–32,98 (N–CH<sub>3</sub>); 36,72–36,79 (CH<sub>2</sub>); 46,05–46,08 (N–CH<sub>2</sub>); 74,70–74,84 (C-1); 75,64–75,71 (C-3). **5**, **7**, **9**: 20,66–21,23 (CH<sub>3</sub>); 30,14–30,56 (C-4); 36,56–36,88 (N–CH<sub>3</sub>); 41,49–43,12 (CH<sub>2</sub>); 53,99–54,87 (N–CH<sub>2</sub>); 74,43–74,88 (C-1); 75,56–76,12 (C-3).

##### 3.4.1. 1-(2-Methylaminoethyl)-6-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-isochroman-HCl (4)

Ausbeute: 47%; Schmp.: 171–173 °C. MS: m/z (%) = 349 (14, M<sup>+</sup>–HCl), 331 (14), 318 (7), 303 (19), 291 (19), 288 (31), 274 (12), 247 (3), 190 (7), 172 (7), 160 (12), 159 (100), 145 (19), 131 (11), 117 (15), 91 (6), 77 (2), 59 (8). C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>NO (385,9)

##### 3.4.2. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-6-methyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-isochroman-HCl (5)

Ausbeute: 78%; Schmp.: 197–199 °C. MS: m/z (%) = 363 (19, M<sup>+</sup>–HCl), 345 (5), 318 (2), 303 (9), 291 (5), 273 (3), 178 (4), 159 (27), 145 (8), 143 (4), 131 (4), 129 (5), 117 (5), 115 (7), 91 (4), 58 (100). C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>NO (399,9)

##### 3.4.3. 3-(4-Chlorphenyl)-1-(2-methylaminoethyl)-6-methyl-isochroman-HCl (6)

Ausbeute: 39%; Schmp.: 202 °C. MS: m/z (%) = 315 [6, M<sup>+</sup>–(<sup>35</sup>Cl) HCl], 297 (11), 284 (8), 269 (23), 257 (19), 256 (32), 255 (17), 254 (68), 242 (13), 240 (35), 190 (12), 178 (21), 160 (13), 159 (100), 145 (36), 131 (15), 129 (14), 125 (13), 117 (30), 115 (24) 91 (11). C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO (352,3)

##### 3.4.4. 3-(4-Chlorphenyl)-1-(2-dimethylaminoethyl)-6-methyl-isochroman-HCl (7)

Ausbeute: 35%; Schmp.: 189–191 °C. MS: m/z (%) = 329 [13, M<sup>+</sup>–(<sup>35</sup>Cl) HCl], 271 (3), 270 (14), 259 (2), 164 (9), 145 (9), 131 (5), 129 (12), 117 (8), 91 (6), 58 (100). C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>NO (366,3)

##### 3.4.5. 3-(4-Fluorphenyl)-1-(2-methylaminoethyl)-6-methyl-isochroman-HCl (8)

Ausbeute: 40%; Schmp.: 165–168 °C. MS: m/z (%) = 299 (5, M<sup>+</sup>–HCl), 281 (12), 268 (7), 253 (19), 241 (14), 239 (18), 238 (71), 225 (13), 224 (39), 211 (5), 196 (13), 183 (8), 172 (10), 160 (14), 159 (100), 147 (12), 145 (38), 131 (15), 129 (17), 117 (24) 115 (13), 109 (13), 91 (8). C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClFNO (335,9)

##### 3.4.6. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(4-fluorphenyl)-6-methyl-isochroman-HCl (9)

Ausbeute: 38%; Schmp.: 202–205 °C. MS: m/z (%) = 313 (15, M<sup>+</sup>–HCl), 269 (7), 241 (8), 238 (3), 223 (2), 138 (4), 117 (12), 91 (6), 58 (100). C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClFNO (349,9)

**Literatur**

- 1 Barondes, S. H.: *Science* **263**, 1102 (1994)
- 2 Davis, R.; Whittington, R.; Bryson, H. M.: *Drugs* **53**, 608 (1997)
- 3 Heppert, U.: Dissertation, Münster 1998
- 4 Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S., Jr.; Weiner, P.: *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 765 (1984)
- 5 Höweler, U.: MOBY [-Testversion 1.4–1.6 r], Molecular Modelling Software, Universität Münster 1990–1997

- 6 Wir danken Frau Dr. L. Unger, Knoll-AG, Ludwigshafen, für die Untersuchungen
- 7 Cheng, Y.; Prusoff, W. H.: *Biochem. Pharmacol.* **22**, 3099 (1973)

Eingegangen am 20. September 2000  
Angenommen am 29. Oktober 2000

Prof. Dr. B. Unterhalt  
Institut für Pharm. Chemie  
Hittorfstr. 58–62  
D-48149 Münster