



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 648 030 A5**

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 311/58
C 07 D 405/04
C 07 D 409/00
A 61 K 31/35

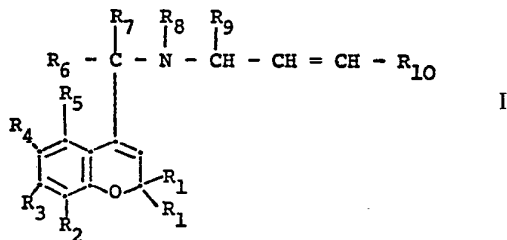
// (C 07 D 405/04, 311:58, 227:00)

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	9232/80	㉗ Inhaber:	Sandoz AG, Basel
㉔ Anmelddungsdatum:	15.12.1980		
㉔ Patent erteilt:	28.02.1985		
㉔ Patentschrift veröffentlicht:	28.02.1985	㉔ Erfinder:	Grassberger, Maximilian, Dr., Wien (AT) Petranyi, Gabor, Dr., Schwechat (AT)

⑤④ **Benzopyran-Allylaminderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.**

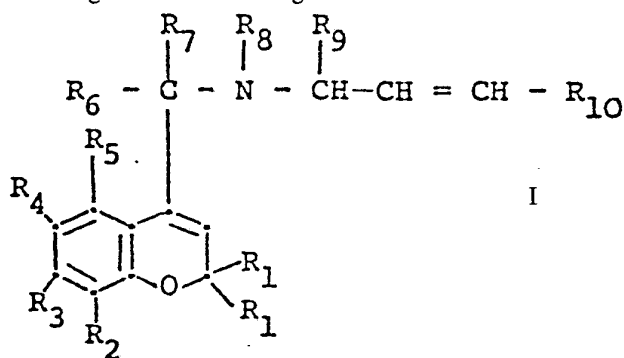
⑤⑦ Die Erfindung betrifft neue organische Verbindungen der Formel



deren Substituenten wie im Patentanspruch 1 definiert sind und ihre Säureadditionssalze sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Chemotherapeutika.

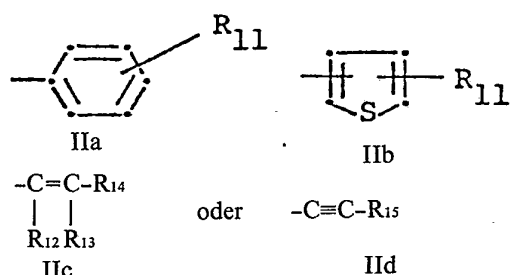
PATENTANSPRÜCHE

1. Organische Verbindungen der Formel



worin

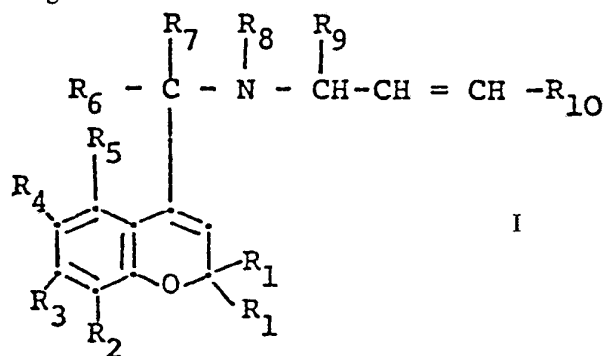
a) die beiden R₁ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen, R₂, R₃, R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, eine niedere Alkoxygruppe oder Halogen bedeuten, R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe stehen, R₈ für eine Alkylgruppe, R₉ für Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und R₁₀ für eine Gruppe der Formeln



stehen, wobei R₁₁ Wasserstoff, Halogen, die Trifluormethyl-, eine niedere Alkoxy- oder niedere Alkylgruppe bedeutet, mindestens eines von R₁₂, R₁₃ und R₁₄ für Alkyl und die anderen für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe stehen, oder entweder R₁₂ mit R₁₃ oder R₁₃ mit R₁₄ eine -(CH₂)_n-Gruppe bildet, wobei n für eine ganze Zahl von 3 bis 6 steht, und R₁₅ für eine niedere Alkyl-, eine niedere Alkenyl- oder eine in α-Stellung durch Hydroxy substituierte niedere Alkylgruppe steht, oder

b) R₁ bis R₆, R₉ und R₁₀ obige Bedeutung besitzen und R₇ mit R₈ eine -(CH₂)_u-Gruppe bildet, wobei u für eine ganze Zahl von 3 bis 5 steht, und ihre Säureadditionssalze.

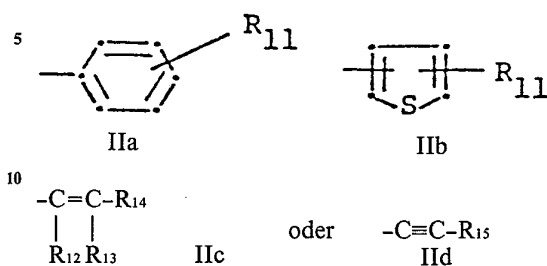
2. Verfahren zur Herstellung von organischen Verbindungen der Formel



worin

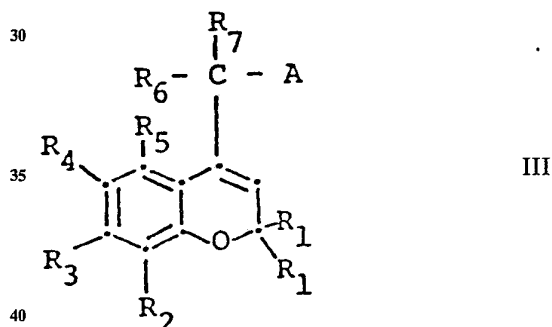
a) die beiden R₁ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder Methyl stehen, R₂, R₃, R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, eine niedere Alkoxygruppe oder Halogen bedeuten, R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder eine

niedere Alkylgruppe stehen, R₈ für eine Alkylgruppe, R₉ für Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und R₁₀ für eine Gruppe der Formeln



stehen, wobei R₁₁ Wasserstoff, Halogen, die Trifluormethyl-, eine niedere Alkoxy- oder niedere Alkylgruppe bedeutet, mindestens eines von R₁₂, R₁₃ und R₁₄ für Alkyl und die anderen für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe stehen, oder entweder R₁₂ mit R₁₃ oder R₁₃ mit R₁₄ eine -(CH₂)_n-Gruppe bildet, wobei n für eine ganze Zahl von 3 bis 6 steht, und R₁₅ für eine niedere Alkyl-, eine niedere Alkenyl- oder eine in α-Stellung durch Hydroxy substituierte niedere Alkylgruppe steht, oder

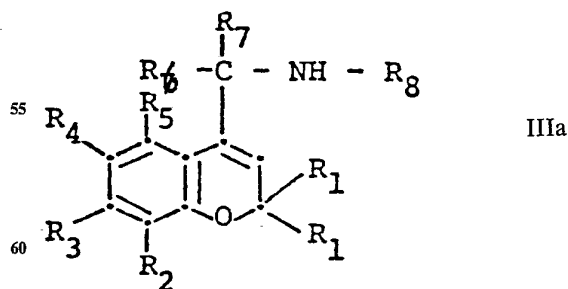
b) R₁ bis R₆, R₉ und R₁₀ obige Bedeutung besitzen und R₇ mit R₈ eine -(CH₂)_u-Gruppe bildet, wobei u für eine ganze Zahl von 3 bis 5 steht, und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, indem man eine Verbindung der Formel



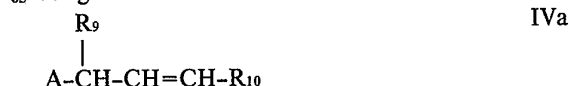
worin R₁ bis R₇ obige Bedeutung besitzen und A für eine abspaltbare Gruppe steht, mit einer Verbindung der Formel



worin R₈ bis R₁₀ obige Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formel



worin R₁ bis R₈ obige Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel



worin R_9 , R_{10} und A obige Bedeutung besitzen, umsetzt, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

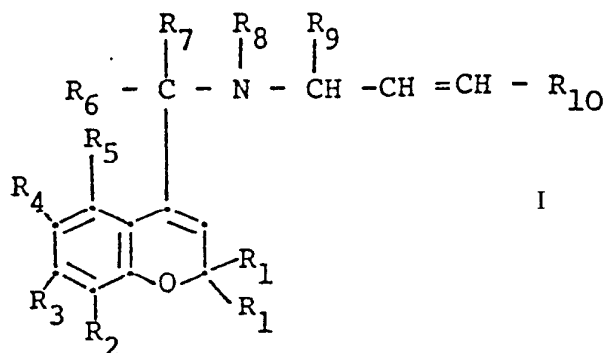
3. Ein chemotherapeutisches Mittel enthaltend eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz davon zusammen mit pharmazeutisch unbedenklichen Träger- und Hilfsstoffen.

für eine niedere Alkyl-, eine niedere Alkenyl- oder eine in α -Stellung durch Hydroxy substituierte niedere Alkylgruppe steht, oder

b) R_1 bis R_6 , R_9 und R_{10} obige Bedeutung besitzen und R_7 mit R_8 eine $-(CH_2)_n$ -Gruppe bildet, wobei n für eine ganze Zahl von 3 bis 5 steht, und ihre Säureadditionssalze sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

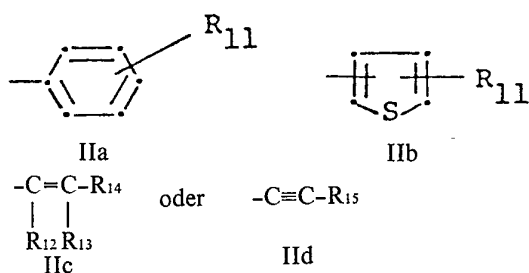
Man gelangt zu den Verbindungen der Formel I, indem

Die Erfindung betrifft neue organische Verbindungen der Formel



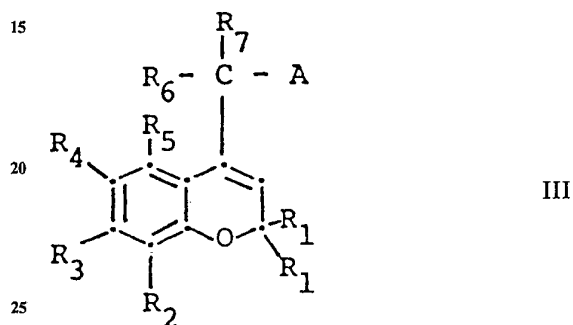
worin

a) die beiden R_1 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen, R_2 , R_3 , R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, eine niedere Alkoxygruppe oder Halogen bedeuten, R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe stehen, R_8 für eine Alkylgruppe, R_9 für Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und R_{10} für eine Gruppe der Formeln

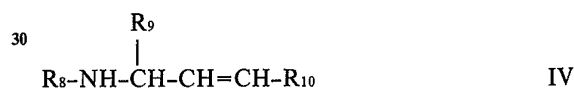


stehen, wobei R_{11} Wasserstoff, Halogen, die Trifluormethyl-, eine niedere Alkoxy- oder niedere Alkylgruppe bedeutet, mindestens eines von R_{12} , R_{13} und R_{14} für Alkyl und die anderen für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe stehen, oder entweder R_{12} mit R_{13} oder R_{13} mit R_{14} eine $-(CH_2)_n$ -Gruppe bildet, wobei n für eine ganze Zahl von 3 bis 6 steht, und R_{15}

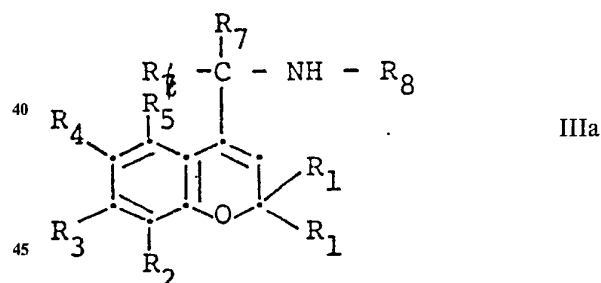
a) eine Verbindung der Formel



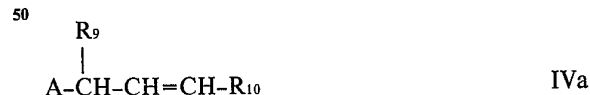
worin R_1 bis R_7 obige Bedeutung besitzen und A für eine abspaltbare Gruppe steht, mit einer Verbindung der Formel



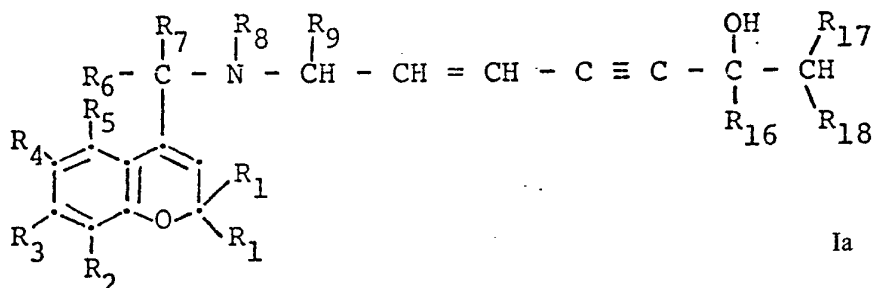
worin R_8 bis R_{10} obige Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formel



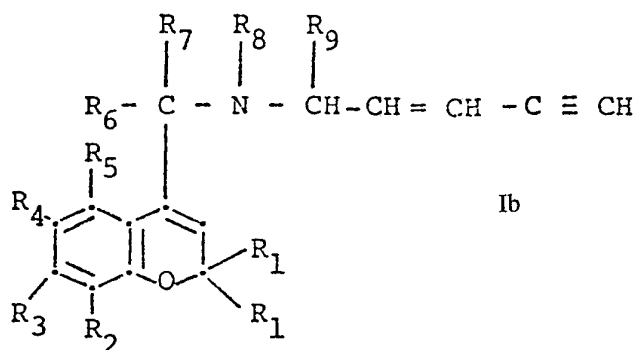
worin R_1 bis R_8 obige Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel



worin R_9 , R_{10} und A obige Bedeutung besitzen, umsetzt oder b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel



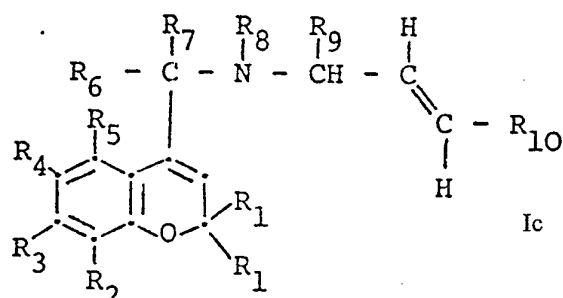
worin R₁ bis R₉ obige Bedeutung besitzen und R₁₆ bis R₁₈ je für Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe stehen, eine metallierte Verbindung der Formel



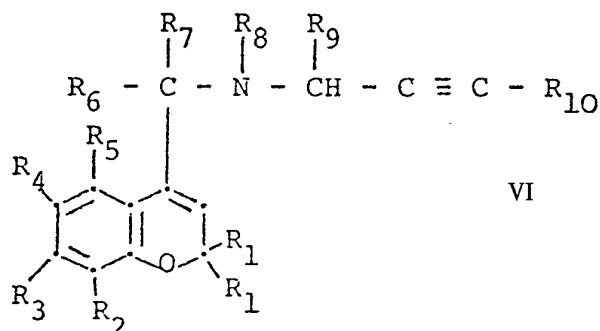
worin R₁ bis R₉ obige Bedeutung besitzen, mit einer Carbo-
nylverbindung der Formel



worin R₁₆ bis R₁₈ obige Bedeutung besitzen, umsetzt, oder
c) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel



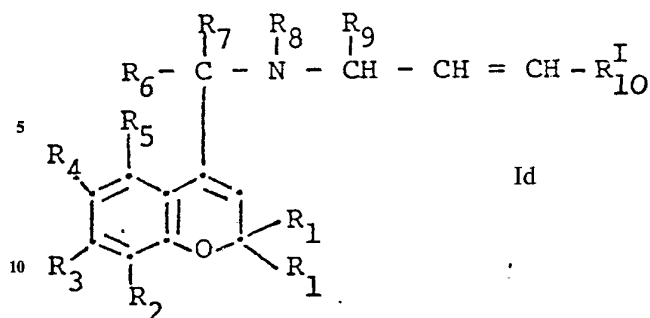
worin R₁ bis R₁₀ obige Bedeutung besitzen, eine Verbindung
der Formel



worin R₁ bis R₁₀ obige Bedeutung besitzen, mit Diisobutylalu-
miniumhydrid reduziert oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel

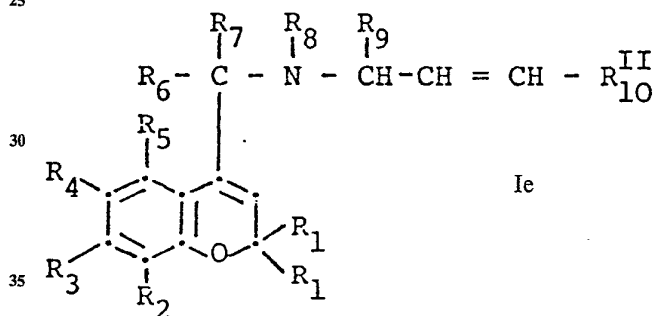
4



worin R₁ bis R₉ obige Bedeutung besitzen und R₁₀^I für eine
15 Gruppe der Formel IIc oder



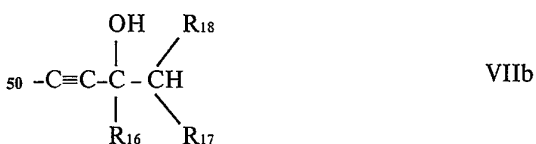
wobei R₁₆ bis R₁₈ obige Bedeutung besitzen, steht, aus Verbin-
dungen der Formel



worin R₁ bis R₉ obige Bedeutung besitzen und R₁₀^{II} für eine
Gruppe der Formel

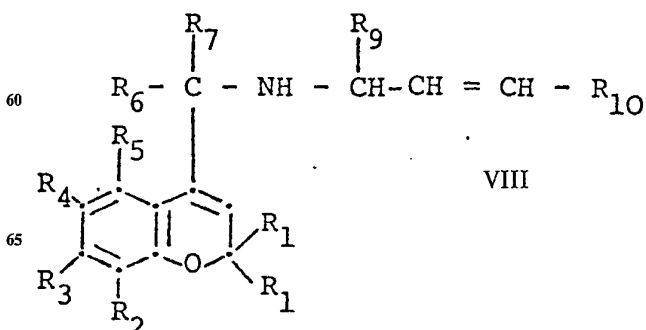


oder



steht, wobei R₁₂ bis R₁₄ und R₁₆ bis R₁₈ obige Bedeutung
besitzen, Wasser abspaltet, oder

e) in eine Verbindung der Formel



worin R₁ bis R₇, R₉ und R₁₀ obige Bedeutung besitzen, die Gruppe R₈ einführt, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Die erfindungsgemässe Variante a) kann beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel wie einem niederen Alkanol, beispielsweise Äthanol, gegebenenfalls im Gemisch mit Wasser, einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol oder Toluol, einem cyclischen Äther wie Dioxan, oder einem Carbonsäuredialkylamid wie Dimethylformamid, durchgeführt werden. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Das Verfahren wird zweckmässigerweise in Gegenwart eines Säurebindemittels, beispielsweise Alkalimetallkarbonat wie Natriumkarbonat durchgeführt.

Die Verfahrensvariante b) kann beispielsweise so ausgeführt werden, dass man eine Verbindung der Formel Ib metalliert, z.B. mit Butyllithium in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. Tetrahydrofuran, und anschliessend vorzugsweise ohne Isolierung der metallierten Verbindung der Formel Ib mit einer Verbindung der Formel V versetzt.

Die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid nach Variante c) wird vorzugsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z.B. in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Toluol, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, z.B. bei 35 bis 40°C, durchgeführt.

Die Wasserabspaltung nach Verfahrensvariante d) kann z.B. mit einem wasserabspaltenden Mittel wie einer anorganischen Säure wie Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, einer organischen Säure wie Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, einem anorganischen oder organischen Säureanhydrid oder Säurehalogenid z.B. POCl₃ in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Bei der Verwendung von Säurehalogeniden kann ein Überschuss derselben als Reaktionsmedium verwendet werden, wobei man die Reaktion in Gegenwart eines Säurebindemittels wie eines tert. Amins, beispielsweise Trialkylamin oder Pyridin, durchführt. Die Reaktionstemperaturen können je nach den Reaktionsbedingungen in weiten Grenzen schwanken und liegen beispielsweise zwischen -10 und +180°C. Die Wasserabspaltung kann auch mit Hilfe von Polyphosphorsäure bei Temperaturen zwischen 80 und 120°C durchgeführt werden, wobei als Lösungsmittel anorganische Säuren wie Phosphorsäure, organische Säuren wie Essigsäure oder ein Überschuss von Polyphosphorsäure verwendet werden kann.

Das Verfahren e) kann nach an sich bekannten Alkylierungsmethoden durchgeführt werden, z.B. durch direkte Alkylierung mit einem Alkylierungsmittel, z.B. mit einem Alkylhalogenid oder Schwefelsäureester, sowie auch durch Alkylierung mit einem Aldehyd und darauffolgender Reduktion. Diese reduktive Alkylierung kann beispielsweise ausgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel VIII in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z.B. in einem niederen Alkohol wie Methanol löst oder suspendiert, das entsprechende Aldehyd zusetzt, wobei man die Reaktion vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches ablaufen lässt, und anschliessend nach an sich bekannten Methoden reduziert, beispielsweise mit einem komplexen Hydrid wie NaBH₄ oder NaCNBH₃, wobei das Lösungsmittel und der Temperaturbereich je nach Reduktionsart verschieden sein können. Bei einer direkten reduktiven Alkylierung dient z.B. Ameisensäure in der Reaktion gleichzeitig als Lösungsmittel und Reduktionsmittel. Die Reaktion wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel I können in ihre Säureadditionssalze überführt werden und umgekehrt.

Bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I können cis-trans-Isomerengemische erhalten werden, die nach an sich bekannten Methoden aufgetrennt werden können.

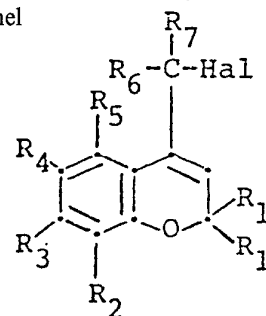
Die als Substituenten aufscheinenden niederen Alkylgruppen besitzen vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bedeuten insbesondere die Methyl- oder Äthylgruppe; die Alkenylgruppen besitzen vorzugsweise 3 bis 6, insbesondere 3 oder 4 Kohlenstoffatome und bedeuten beispielsweise die Allylgruppe. In Verbindungen der Formel II und IVa steht A beispielsweise für Halogen, insbesondere für Chlor oder Brom, einen organischen Sulfonyloxyrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen wie Methylsulfonyloxy, oder einen Alkylphenylsulfonyloxyrest, beispielsweise mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen wie Tosyloxy. Die durch R₈, R₁₂, R₁₃ bzw. R₁₄ dargestellten Alkylgruppen besitzen vorzugsweise 1 bis 10, insbesondere 3 bis 5 Kohlenstoffatome.

Die Verbindungen der Formel I besitzen vorteilhafte chemotherapeutische Eigenschaften, insbesondere zeigen sie bei lokaler oder oraler Anwendung eine antimykotische Wirkung. Diese Wirkung konnte durch Untersuchungen in vitro unter Verwendung verschiedener Gattungen und Arten von Myceten sowie in vivo am experimentellen Hautmykose-Modell am Meerschweinchen nachgewiesen werden. Bei diesem Modell wird die Substanz in Polyäthylenglykol aufgenommen und 7 Tage hindurch einmal täglich auf der infizierten Hautoberfläche verrieben. Die antimykotische Wirkung konnte ab einer Konzentration von 0,1 bis 2% festgestellt werden. Die orale Wirksamkeit wurde in vivo am Meerschweinchen-Trichophytie-Modell in einem Dosisbereich ab ca. 50 bis 300 mg/kg Körpergewicht nachgewiesen.

Für die Anwendung hängt die zu verabreichende Dosis von der verwendeten Verbindung und der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Man erhält bei grösseren Säugtieren zufriedenstellende Ergebnisse bei Verabreichung einer täglichen Dosis von ca. 70 bis 2000 mg. Diese Menge kann gegebenenfalls in entsprechend kleineren Dosen zweibis viermal täglich oder in Retardform gegeben werden. Die Verbindungen der Formel I können in Form der freien Basen oder in Form pharmazeutisch unbedenklicher Säureadditionssalze verwendet werden, wobei die Salze grössenordnungsmässig die gleiche Wirksamkeit besitzen wie die entsprechenden freien Basen. Geeignete Säureadditionssalze sind z.B. die Hydrochloride, Hydrogenfumarate und Naphthalin-1,5-disulfonate.

Die Verbindungen der Formel I können oral, topical, intravenös oder parenteral verabreicht werden. Bei der Herstellung entsprechender Verabreichungsformen können die Verbindungen der Formel I mit entsprechenden Träger- und Hilfsstoffen wie Lactose, Maisstärke, Talk, Magnesiumstearat usw. vermischt werden. Die Verbindungen der Formel I können auch in Form von Salben oder Tinkturen verabreicht werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III sind teilweise neu und können erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel



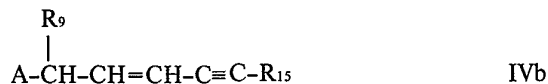
IX

worin R_1 bis R_7 obige Bedeutung besitzen und Hal für Halogen steht, mit einer Verbindung der Formel



worin R_8 obige Bedeutung besitzt, in an sich bekannter Weise umgesetzt.

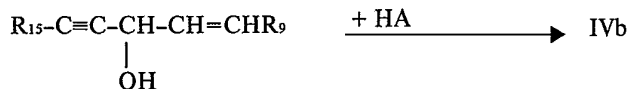
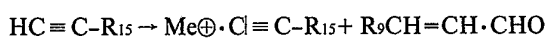
Die Ausgangsverbindungen der Formel



worin A, R_9 und R_{15} obige Bedeutung besitzen, sind teilweise neu und können erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel



nach dem Schema



umsetzt.

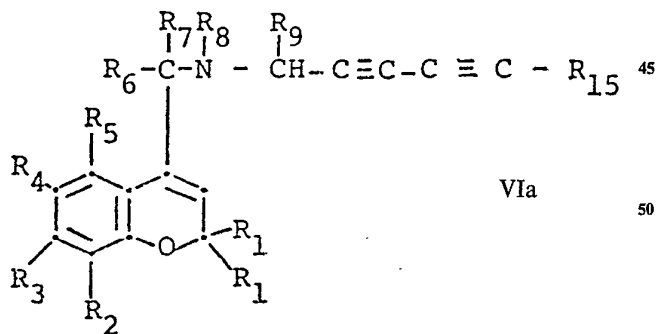
Die Ausgangsverbindungen der Formel VI sind neu und können erhalten werden, indem man a') eine Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel



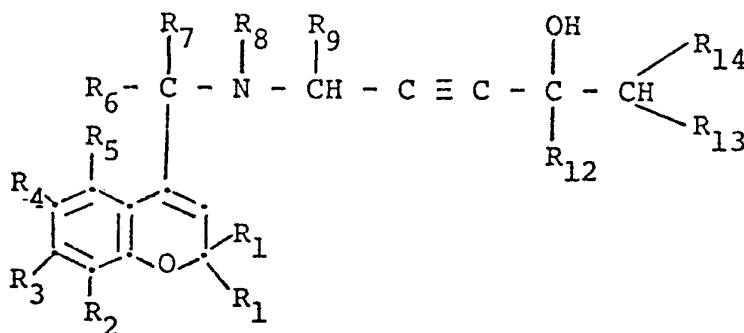
worin R_{10} obige Bedeutung besitzt, und einer Verbindung der Formel



worin R_9 obige Bedeutung besitzt, unter den Reaktionsbedingungen einer Mannichreaktion umgesetzt, oder b') zur Herstellung einer Verbindung der Formel



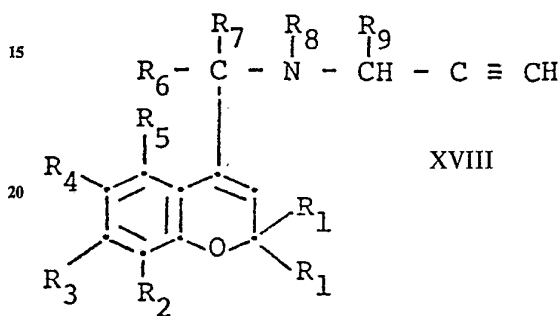
worin R_1 bis R_9 und R_{12} bis R_{14} obige Bedeutung besitzen, aus einer Verbindung der Formel



worin R_1 bis R_9 und R_{15} obige Bedeutung besitzen, eine Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel



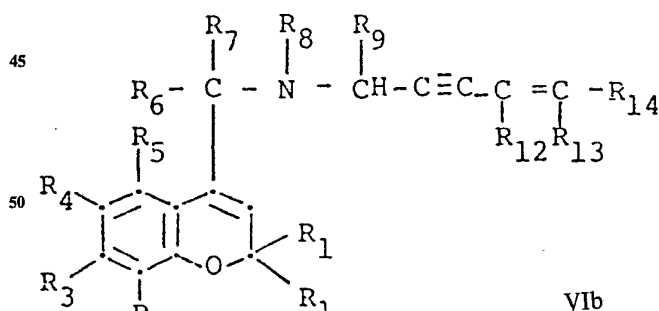
10 worin R_9 und A obige Bedeutung besitzen, zu einer Verbindung der Formel



worin R_1 bis R_9 obige Bedeutung besitzen, umgesetzt, und diese unter den Bedingungen einer Kupplung nach Cadiot-Chodkiewicz mit Cu^+ und einer Verbindung der Formel



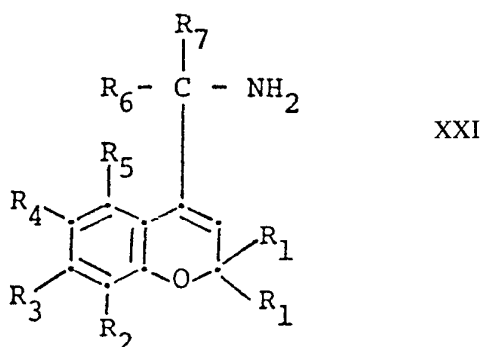
worin R_{15} und Hal obige Bedeutung besitzen, umgesetzt oder c') zur Herstellung einer Verbindung der Formel



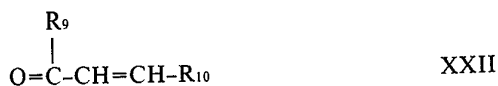
XX

worin R₁ bis R₉ und R₁₂ bis R₁₄ obige Bedeutung besitzen, Wasser abspaltet.

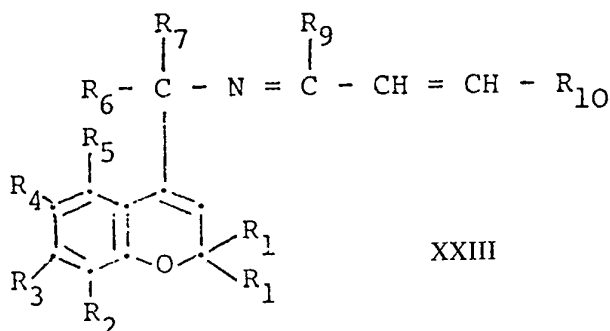
Die Ausgangsverbindungen der Formel VIII sind teilweise neu und können z.B. erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel



worin R₁ bis R₇ obige Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel



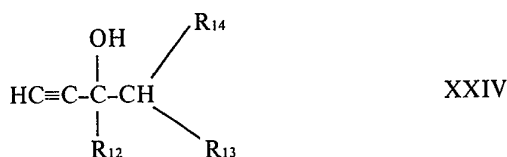
worin R₉ und R₁₀ obige Bedeutung besitzen, zu einer Verbindung der Formel



worin R₁ bis R₇, R₉ und R₁₀ obige Bedeutung besitzen, umsetzt und diese dann anschließend reduziert, z.B. mit einem komplexen Hydrid, wie NaBH₄.

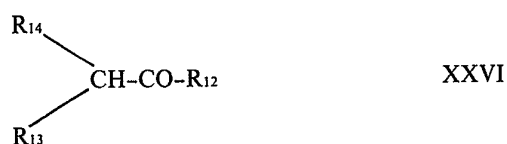
Verbindungen der Formel XX können erhalten werden, indem man

a") eine Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel XVI und einer Verbindung der Formel



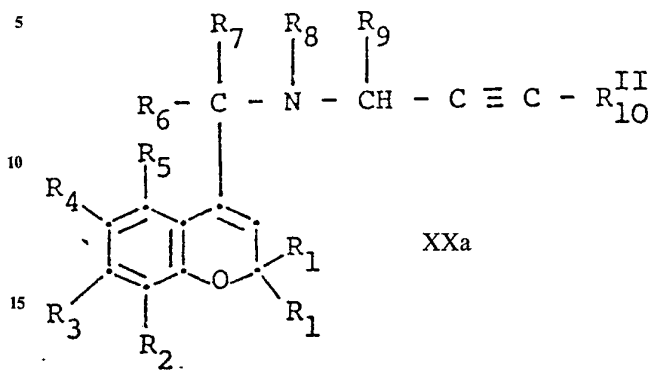
worin R₁₂ bis R₁₄ obige Bedeutung besitzen, unter den Reaktionsbedingungen einer Mannichreaktion umsetzt oder

b") eine Verbindung der Formel XVIII metalliert und anschließend die erhaltene Metallverbindung mit einer Carbonylverbindung der Formel



worin R₁₂ bis R₁₄ obige Bedeutung besitzen, umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel Ie, worin R₁₀^{II} für eine Gruppe der Formel IIe steht, sind neu und können durch Reduktion von Verbindungen der Formel



20 worin R₁ bis R₉ obige Bedeutung besitzen und R₁₀^{II} für eine Gruppe der Formel IIe steht, mit LiAlH₄ erhalten werden. Verbindungen der Formel XXa können wie die Verbindungen der Formel XX hergestellt werden.

Verbindungen der Formel XIX sind teilweise neu und können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XI mit Butyllithium und einem Halogen erhalten werden.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

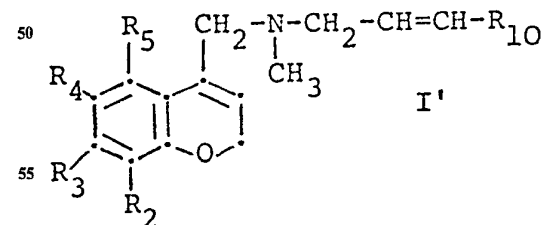
30

Beispiel 1

(E)-N-Cinnamyl-N-methyl-(2H-1-benzopyran-4-yl)-methanamin

Zu 1,4 g 4-Chlormethyl-2H-1-benzopyran und 0,8 g Natriumcarbonat in 40 ml Dimethylformamid werden unter Rühren langsam 1,15 g (E)-N-Cinnamylmethanamin in 20 ml Dimethylformamid getropft. Man lässt 24 Stunden bei Raumtemperatur rühren, dampft im Vakuum ein und nimmt den Rückstand mit Essigsäureäthylester-Wasser auf. Die organische Phase wird nach Abtrennen mit 1%iger Weinsäurelösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Man erhält die Titelverbindung als Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Toluol/Essigsäureäthylester 10:1 gereinigt wird.

Analog wie in Beispiel 1 beschrieben, können auch folgende Verbindungen der Formel I' erhalten werden:



Bsp.:	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₁₀	Konfig.
2	Cl	H	H	H	-C ₆ H ₅	E
3	H	H	Cl	H	-C ₆ H ₅	E
4	H	H	CH ₃	H	-C ₆ H ₅	E
5	Cl	H	Cl	H	-C ₆ H ₅	E
6	H	H	Cl	H	-C≡C-C(CH ₃) ₃	E

Alle diese Verbindungen sind Öle.

Die ¹H-NMR-Daten (CDCl₃) sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Bsp.: ¹H-NMR-Daten (CDCl₃)

- 1 δ[ppm] = 6.7–7.5 (m, 9H); 6.5 (d, J = 16 Hz, 1H); 6.2 (dt, J₁ = 16 Hz, J₂ = 6 Hz, 1H); 5.8 (m, 1H); 4.68 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 3.13 (d, J = 6 Hz; 2 H); 2.2 (s, 3H).
- 2 δ[ppm] = 7.1–7.6 (m, 7H); 6.84 (t, J = 8 Hz, 1H); 6.58 (d, J = 15 Hz, 1H); 6.28 (dt, J₁ = 15 Hz, J₂ = 6 Hz, 1H); 5.82 (m, 1H); 4.9 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.22 (d, J = 6 Hz, 2H); 2.28 (s, 3H).
- 3 δ[ppm] = 7.0–7.6 (m, 8H); 6.62 (d, J = 17 Hz, 1H); 6.32 (dt, J₁ = 17 Hz, J₂ = 6 Hz); 5.82 (m, 1H); 4.8 (m, 2H); 3.15–3.30 (m, 4H); 2.28 (s, 3H).
- 4 δ[ppm] = 6.7–7.5 (m, 8H); 7.65 (d, J = 17 Hz, 1H); 6.32 (dt, J₁ = 17 Hz, J₂ = 6 Hz, 1H); 5.80 (m, 1H); 4.76 (m, 2H); 3.15–3.35 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 2.27 (s, 3H).
- 5 δ[ppm] = 6.7–7.6 (m, 7H); 6.56 (d, J = 16 Hz, 1H); 6.26 (dt, J₁ = 16 Hz, J₂ = 6 Hz, 1H); 5.82 (m, 1H); 4.86 (m, 2H); 3.1–3.4 (m, 4H); 2.24 (s, 3H).
- 6 δ[ppm] = 7.4 (d, J = 2 Hz, 1H); 7.05 (d, d, J₁ = 9 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H); 6.70 (d, J = 9 Hz, 1H); 6.10 (dt, J₁ = 15 Hz, J₂ = 6 Hz, 1H); 5.5–5.75 (m, 2H); 4.77 (s, breit, 2H); 3.05 (d, J = 6 Hz, 2H); 2.21 (s, 3H); ; 1.24 (m, 2H); 3.20 (s, 9H).

Die benötigten Ausgangsprodukte können beispielsweise folgendermassen erhalten werden:

N-(6,6-Dimethylhept-2-en-4-ynyl)methanamin

a) 6,6-Dimethyl-1-hepten-4-in-3-ol

38 ml 3,3-Dimethyl-1-butan werden in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Schutzgas bei –20° 172 ml einer

20%igen Lösung von n-Butyl-Lithium zugetropft. Danach wird auf –75° gekühlt und 19,3 g Acrolein in 20 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mehrmals mit Äther extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, einrotiert und das Reinprodukt durch Vakuumdestillation erhalten. Kp: 70–72°/1600 Pascal

b) 1-Brom-6,6-dimethyl-2-hepten-4-in

50 ml 48% HBr und 10 g PBr₃ werden bei 40° gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Danach wird eine alkoholische Lösung von 13,5 g 6,6-Dimethyl-1-hepten-4-in-3-ol bei +10° zugetropft und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und mit Hexan mehrmals extrahiert. Die organische Phase wird mehrmals mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. Laut NMR-Spektrum besteht das ölige Reaktionsprodukt aus einem 3:1-Gemisch von (E)- bzw. (Z)-1-Brom-6,6-dimethyl-2-hepten-4-in und wird direkt zur weiteren Alkylierung eingesetzt.

NMR: δ = 5,5–6,4 (m, 2 olef. H), [4,15 (d, J = 8 Hz) und 3,95 (d, J = 8 Hz) im Verhältnis 1:3, 2H, =CH–CH₂Br], 1,20 (m, 9H).

c) N-(6,6-Dimethylhept-2-en-4-ynyl)methanamin

Zu 245 ml einer 33%igen Lösung von Methanamin in Äthylalkohol werden bei –50° 24,3 g 1-Brom-6,6-dimethylhept-2-en-4-in in 750 ml Äthylalkohol gegeben und das Gemisch im geschlossenen Gefäss 3 Stunden bei 55° gerührt. Man dampft am Rotavapor ein, nimmt mit Chloroform auf und wäscht mit 1 N NaOH und gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über MgSO₄ wird ein Rohprodukt erhalten, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Toluol-Essigsäureäthylester 4:1 gereinigt wird. Farbloses Öl, (E)+(Z)-Verb. im Verhältnis 1:3.

¹H-NMR (CDCl₃): δ[ppm] = 5.3–6.3 (m, 2H); 3.4 (d) + 3.16 (d, J = 6 Hz) (Intensitätsverhältnis 1:3, insgesamt 2 H, J = 6 Hz); 2.38 (s, 3H); 1.46 (s, 1H); 1.21 (s, 9H).