

Alexander Schönberg, Joachim Kohtz und Klaus Praefcke

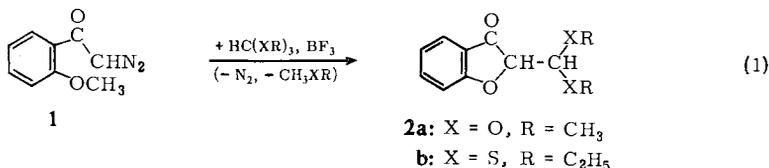
Umsetzungen von aliphatischen Diazoverbindungen mit Acetalen, Orthocarbonsäureestern und ihren Schwefelanaloga unter Lewis-Säure-Katalyse, VII¹⁾

Synthesen von 3-substituierten Isochromandionen aus *o*-Methoxycarbonyl-diazoacetophenon und Orthocarbonsäureestern

Aus der Fakultät für Allgemeine Ingenieurwissenschaften der Technischen Universität Berlin (Eingegangen am 2. Oktober 1968)

Die Titelreaktion liefert 3-Dimethoxymethyl- und 3-Diäthoxymethyl-isochromandion-(1.4) (4 bzw. 5) gemäß Schema (2) und 3-[Bis-methylmercapto-methyl]-isochromandion-(1.4) (7) gemäß Schema (3). Neben 7 wird auch 1.1.2-Tris-methylmercapto-3-[*o*-methoxycarbonyl-phenyl]-propanon-(3) (6) erhalten. Im Gegensatz hierzu liefert die Umsetzung von *o*-Methoxycarbonyl-diazoacetophenon (3) mit Trithioorthoameisensäure-triäthylester entsprechend Schema (4) 3-Äthylmercaptomethylen-isochromandion-(1.4) (9). Die Abspaltung von Methylmercaptan aus 6 und 7 gelingt mit Kaliumhydrogensulfat gemäß Schema (5).

Nach den Erfahrungen, die wir durch die Umsetzungen von *o*-Methoxy-diazoacetophenon (1) mit Orthocarbonsäureestern gewonnen haben²⁾ – vgl. Schema (1) –, hat es uns interessiert, ob auch *o*-Methoxycarbonyl-diazoacetophenon (3) mit Ortho-



carbonsäureestern unter Ringbildung reagieren würde. Es sollte dann möglich sein, Derivate des Isochromandions-(1.4) zu synthetisieren. Diese Annahme erwies sich als richtig.

Umsetzung von *o*-Methoxycarbonyl-diazoacetophenon (3) mit Orthoameisensäure-trimethyl- bzw. -triäthylester

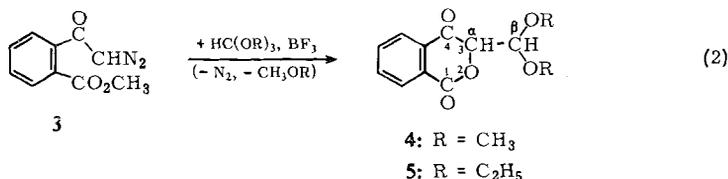
In beiden Fällen verläuft die Reaktion sehr glatt unter starker Stickstoff- und Wärmeentwicklung. Als Reaktionsprodukte werden nach der Aufarbeitung Öle erhalten, die in der Kälte durchkristallisieren und aus Methanol farblose Kristalle liefern.

¹⁾ VI. Mittel.: A. Schönberg und K. Praefcke, Chem. Ber. 100, 778 (1967).

²⁾ A. Schönberg, K. Praefcke und J. Kohtz, Chem. Ber. 99, 3076 (1966).

Als Beweise für die Konstitution der Acetale **4** und **5** sowie auch der anderen in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen dienen die Elementaranalysen, die IR- und besonders die NMR-Spektren.

Aus diesen Daten ist zu ersehen, daß sich nach Schema (2) tatsächlich 3-dialkoxy-methyl-substituierte Isochromandione gebildet haben.



Im NMR-Spektrum des Acetals **4** erscheinen zwei Singulets bei δ 3.35 und 3.48 ppm, die wir den durch die Nachbarschaft des asymmetrischen C-3-Atoms magnetisch ungleichen geminalen Methoxygruppen zuschreiben. Die beiden tertiären Protonen H_α und H_β geben ein AB-Spektrum mit δ_α 5.10 bzw. δ_β 4.67 ppm und J ca. 2.3 Hz³⁾, während die vier aromatischen Protonen durch ein Multiplett zwischen δ 7.66 und 8.27 ppm gekennzeichnet sind.

Das NMR-Spektrum des Acetals **5** weist ein Multiplett im Bereich von δ 0.87 bis 1.27 ppm auf, das durch die Protonen zweier C—CH₃-Gruppen verursacht wird. Die Protonen der beiden O—CH₂-Gruppen bilden ein Multiplett zwischen δ 3.27 und 3.95 ppm. Das AB-Teilspektrum der tertiären Protonen H_α und H_β mit δ_α 5.02 bzw. δ_β 4.78 ppm hat eine Spin-Spin-Kopplung von ca. 2.3 Hz. Die Signale der aromatischen Protonen dieses Acetals ergeben ein Multiplett zwischen δ 7.65 und 8.28 ppm.

Im unsubstituierten Isochromandion-(1.4), das wir nach bekannten Verfahren^{4,5)} aus *o*-Methoxycarbonyl-diazoacetophenon (**3**) dargestellt haben, liegt die Resonanz (Multiplett) der aromatischen Protonen im Bereich von δ 7.71 bis 8.31 ppm, der für die Absorption der genannten Protonen dieses Heterocyclus auch hinsichtlich seiner Breite ($\Delta\delta$ 0.60 ppm) charakteristisch zu sein scheint⁶⁾. Die NMR-Spektren von fünf der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen sieben neuen Verbindungen weisen Resonanzen in diesem Bereich auf. Es sind dies die Verbindungen **4**, **5**, **7**, **9** und **10**, die im NMR-Spektrum infolge Cyclisierung im Unterschied zu **6** und **11** z. B. keine Methoxycarbonyl-Resonanz mehr zeigen.

Die beobachteten Abweichungen von der Lage und der Breite der aromatischen Protonenresonanzen in den genannten fünf Verbindungen sind untereinander und im Vergleich zum Isochromandion-(1.4) gering (vgl. die Daten im Text und Versuchsteil).

³⁾ Vgl. $J \sim 2.8$ Hz im Cumaranderivat **2a**²⁾.

⁴⁾ P. McC. Duggleby und G. Holt, J. chem. Soc. [London] **1962**, 3579.

⁵⁾ L. Reichel und W. Hampel, Z. Chem. **3**, 28 (1963).

⁶⁾ Die Methylenprotonen des Isochromandions-(1.4) geben bei der Messung in Deuteriochloroform ein Singulett bei δ 4.77 ppm. Wesentlich andere Resultate sind von E. B. Knott, J. chem. Soc. [London] **1963**, 402, dort S. 410, veröffentlicht worden.

In dieser Ähnlichkeit glauben wir einen Beweis dafür zu sehen, daß die Verbindungen **4**, **5**, **7**, **9** und **10** tatsächlich Derivate (Substitution in 3-Stellung) des Isochromandions-(1.4) darstellen. Die ringoffenen Verbindungen **6** und **11** haben zwar auch vier aromatische Protonen, jedoch unterscheiden sich diese stark hinsichtlich ihrer Resonanzlage und -breite sowohl untereinander als auch von denen der Isochromandione (Daten siehe Versuchsteil).

Eine Entscheidung über die Zuordnung der Protonensignale H_α und H_β in den Acetalen **4** und **5** ist durch folgende Vergleiche möglich:

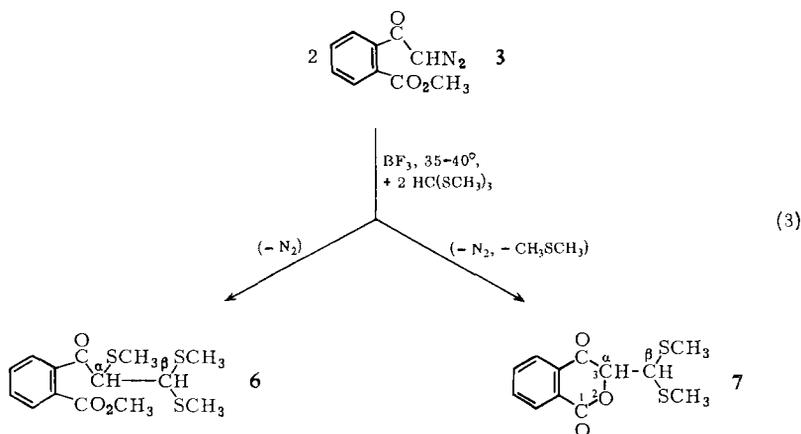
1) Die chemischen Verschiebungen der β -Protonen in **4** und **5** zeigen recht gute Übereinstimmung mit den Signalen der tertiären Wasserstoffatome bei δ 4.50 bzw. 4.72 ppm in Acetaldehyd-dimethylacetal⁷⁾ bzw. Acetaldehyd-diäthylacetal⁸⁾.

2) Eine Substitution in der Methylengruppe des Isochromandions-(1.4) durch ein elektronegativeres Atom als Wasserstoff (z.B. Kohlenstoff) sollte deren δ -Wert (4.77 ppm⁶⁾) erhöhen. Bei den gefundenen δ -Werten 5.10 bzw. 5.02 ppm kann es sich daher nur um die Resonanzen der α -Protonen handeln (s. Formeln und vgl. δ_α 5.47 ppm in **7**, s. weiter unten).

Umsetzung von *o*-Methoxycarbonyl-diazoacetophenon (**3**) mit Trithioorthoameisensäure-trialkylestern

a) Die Reaktion von **3** mit Trithioorthoameisensäure-trimethylester führt entsprechend Schema (3) zu einem Gemisch der Thioacetale **6** und **7**, das sich durch fraktionierte Kristallisation trennen läßt. Beide Verbindungen fallen in farblosen Nadeln aus Methanol an.

Nach dem NMR-Spektrum dieses zweimal aus Tetrachlorkohlenstoff/Diäthyläther umgelösten Reaktionsgemisches liegen beide Verbindungen im Verhältnis 2 : 1 vor.



⁷⁾ J. D. Roberts, „An Introduction of the Analysis of Spin-Spin-Splitting in High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra“, S. 8, W. A. Benjamin, Inc., New York 1962.

⁸⁾ N. S. Bhacca, L. F. Johnson und J. N. Shoolery, „NMR Spectra Catalog“, Vol. 1, Spektrum 143, Varian Associates, Palo Alto, California 1962.

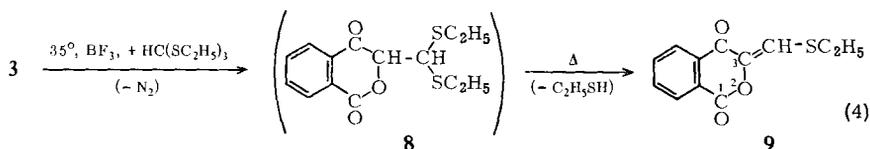
Das Thioacetal **6** enthält drei Methylmercaptogruppen, von denen auch die zwei geminalen wegen der Chiralität der Molekel magnetisch ungleich sind. Daher zeigt das NMR-Spektrum drei Singulets bei δ 2.07, 2.20 und 2.24 ppm. Die Methoxyresonanz liegt bei δ 3.91 ppm. Die zwei tertiären Protonen H_α und H_β verursachen ein AB-Quartett mit den chemischen Verschiebungen δ_α 4.19 und δ_β 4.38 ppm (J_{vic} . ca. 10 Hz).

Die Methylmercaptogruppen im Thioacetal **7** sind ebenfalls magnetisch nicht äquivalent und geben Resonanzen bei δ 2.13 bzw. 2.27 ppm. Seine tertiären Protonen H_α und H_β bilden ebenfalls ein AB-Quartett mit den chemischen Verschiebungen δ_α 5.47 ppm (vgl. δ_α -Werte in **4** und **5**) und δ_β 4.36 ppm (J_{vic} . ca. 2.3 Hz).

Die Zuordnung der chemischen Verschiebungen für H_α und H_β in den Thioacetalen **6** und **7** ist im Unterschied zur Betrachtung bei den Acetalen **4** und **5** ohne Vergleichsverbindungen möglich. Da sowohl **6** als auch **7** die gleiche Thioacetalgruppierung enthält, darf man annehmen, daß in den AB-Quartetten die δ -Werte größter Übereinstimmung den β -Protonen zugehören.

Anders ist die Situation bei den chemischen Verschiebungen der α -Protonen. Während C_α in **6** Teil einer Kette ist, ist C_α in **7** Ringglied und Träger eines Substituenten größerer Elektronegativität (Sauerstoff) als in **6** (Schwefel). Deshalb sind für H_α in **6** und **7** sehr unterschiedliche δ -Werte zu erwarten, die auch — wie beobachtet — erheblich von den zwei fast gleichen δ_β -Werten in **6** bzw. **7** abweichen.

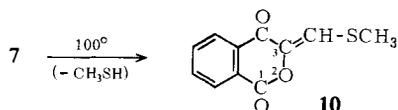
b) Bei der Umsetzung von **3** und Trithioorthoameisensäure-triäthylester haben wir zwar ein einheitliches ringgeschlossenes Produkt isoliert, jedoch nicht das Thioacetal **8**, sondern die ungesättigte Verbindung **9**, selbst wenn wir aus einem tief-siedenden Solvens wie Diäthyläther umkristallisierten. Das vermutlich primär entstehende Thioacetal **8** (Schema 4) spaltet also unter den Reaktionsbedingungen seiner Synthese quantitativ Äthylmercaptan unter Bildung der zitronengelben Nadeln von **9** ab.



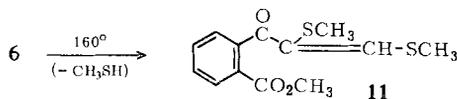
Abspaltung von Methylmercaptan aus den Thioacetalen **6** und **7**

Im Unterschied zur leichten Bildung von **9** entsteht **10** aus **7** nur durch nachträgliche pyrolytische Methylmercaptan-Abspaltung mit Kaliumhydrogensulfat entsprechend Schema (5). Auch **6** ist nur so in [1.2-Bis-methylmercapto-vinyl]-[*o*-methoxycarbonyl-phenyl]-keton (**11**) überführbar.

Die Verbindungen **9**, **10** und **11** sind einheitlich und stellen keine Isomerengemische dar. Die Zuordnung zur *cis*- oder *trans*-Konfiguration steht noch aus.



(5)



Dem Herrn *Senator für Wirtschaft* (Berlin), der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und der *Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin* danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Frau Dr. *U. Faass* danken wir für die Analysen. Fräulein *A. Naumann* danken wir für die Messung der NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren sind mit dem Beckman IR 9 und die NMR-Spektren bei 60 MHz mit dem Varian A 60 (Raumtemp., Konzentrationsangaben in Gew.-%) gemessen worden. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden in einer Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Tottoli bestimmt. Der Katalysator „Bortrifluorid-Diäthyläther-Komplex zur Synthese“ ist von der Firma Merck, Darmstadt, $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{BF}_3\text{O}$ (141.9), ca. 48 proz.

Alle NMR-Daten sind in δ -Werten (ppm) angegeben und auf TMS als inneren Standard bezogen. In Klammern sind die Zahlen der Protonen angegeben.

1) *3-Dimethoxymethyl-isochromandion-(1.4)* (**4**): In einen 250-ccm-Dreihalskolben mit Anschütz-Aufsatz, KPG-Rührer, Calciumchlorid-Rohr, Rückflußkühler und Thermometer gibt man 3.2 g (30 mMol) *Orthoameisensäure-trimethylester*, 10 ccm Glykoldimethyläther und 0.5 ccm BF_3 -Ätherat. Zu diesem Gemisch werden 5.1 g (25 mMol) *o-Methoxycarbonyldiazoacetophenon* (**3**), gelöst in 20 ccm Glykoldimethyläther, innerhalb von 20 Min. zugetropft. Die Reaktion setzt unter starker Stickstoffentwicklung ein und ist so exotherm, daß man sie ohne Wärmezufuhr bei 35° Innentemperatur bis zum Ende der Diazoketonzugabe führen kann. Etwa 15 Min. nach Reaktionsbeginn setzt man nochmal 0.5 ccm BF_3 -Ätherat zu. Am Schluß der Reaktion (Endfarbe rotbraun) wird 30 Min. bei Raumtemp. nachgerührt, dann mit ca. 100 ccm Diäthyläther und 20 g Natriumcarbonat versetzt und ca. 4 Stdn. stark gerührt. Nach Abnutschen vom Carbonat und Abdampfen des Äthers i. Vak. verbleibt ein brauner, halbkristalliner Rückstand, der, mit etwas Äther angespritzt, im Eisschrank durchkristallisiert. Ausb. 3.2 g (54%). Schmp. 123–124° (aus Methanol farblose Nadeln).

IR (in KBr): >C=O 1730, 1700; $-\text{OCH}_3$ 2840; Aromat 1600/cm.

NMR (CDCl_3 , 7proz.): arom. H m von 7.66 bis 8.27 (4); tert. H AB-q d 4.67 (1) und d 5.10 (1), J_{vic} . ca. 2.3 Hz; OCH_3 2 s 3.35 (3) und 3.48 (3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (236.2) Ber. C 61.01 H 5.12 Gef. C 61.19 H 5.29

2) *3-Diäthoxymethyl-isochromandion-(1.4)* (**5**): In der oben beschriebenen Apparatur werden 4.45 g (30 mMol) *Orthoameisensäure-triäthylester*, 10 ccm Glykoldimethyläther, 1 ccm BF_3 -Ätherat und innerhalb von 15 Min. 5.1 g (25 mMol) **3**, gelöst in 20 ccm Glykoldimethyläther, derart zugetropft, daß die Innentemperatur 35° nicht übersteigt. Nach der unter 1) beschriebenen Aufarbeitung verbleibt ein hellbraunes Öl, das, mit wenig Äther angespritzt, bei -20° kristallisiert. Ausb. 4.23 g (64%). Schmp. 86.5–87° (aus Methanol farblose Nadeln).

IR (in KBr, gemessen mit Beckman IR 4): >C=O 1720, 1690; Aromat 1595/cm.

NMR (CDCl_3 , 7proz.): arom. H m von 7.65 bis 8.28 (4); tert. H AB-q d 4.78 (1) und 5.02 (1), $J_{\text{vic.}}$ ca. 2.3 Hz; OCH_2 m von 3.27 bis 3.95 (4); CH_3 m von 0.87 bis 1.27 (6).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (264.3) Ber. C 63.62 H 6.10 Gef. C 63.63 H 6.27

3) *Umsetzung von o-Methoxycarbonyl-diazoacetophenon (3) mit Trithioorthoameisensäure-trimethylester zu 6 und 7*: In der unter 1) beschriebenen Apparatur werden 15.4 g (100 mMol) *Trithioorthoameisensäure-trimethylester* mit 3.5 ccm BF_3 -Ätherat versetzt. Zu diesem Gemisch werden 15.72 g (77 mMol) **3**, gelöst in 25 ccm Glykoldimethyläther, innerhalb von 25 Min. so zugetropft, daß die Temperatur 35° nicht übersteigt (keine äußere Wärmezufuhr). Die Reaktion verläuft stürmisch, jedoch nicht so heftig wie bei der Umsetzung des Diazoketons mit dem sauerstoffanalogen Orthoester. Aufarbeitung wie bei Versuch 1). Das verbleibende gelbe Öl wird mit etwas Äther angespritzt und über Nacht bei -20° aufbewahrt, wobei es z. T. kristallisiert. Ausb. 12.23 g kristalline Substanz. Nach zweimaligem Umlösen aus Tetrachlorkohlenstoff/Diäthyläther zeigt ein NMR-Spektrum des Kristallgemischs, daß sich zwei Verbindungen gebildet haben. Bei der Trennung durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol werden die Thioacetale **6** und **7** in nachstehender Reihenfolge isoliert.

Fraktion 1): Schmp. $105-106^\circ$ (farblose Kristalle): *3-[Bis-methylmercapto-methyl]-isochromandion-(1.4)* (**7**).

IR (in KBr): >C=O 1735, 1690; Aromat 1600/cm.

NMR (CDCl_3 , 7proz.): arom. H m von 7.72 bis 8.31 (4); tert. H AB-q d 4.36 (1) und d 5.47 (1), $J_{\text{vic.}}$ ca. 2.3 Hz; SCH_3 2 s 2.13 (3) und 2.27 (3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}_2$ (268.4) Ber. C 53.70 H 4.51 S 23.89

Gef. C 53.92 H 4.99 S 23.72 Mol.-Gew. 264 (osmometr. in Chloroform)

Fraktion 2): Schmp. $87.5-89^\circ$ (farblose Nadeln): *1.1.2-Tris-methylmercapto-3-[o-methoxycarbonyl-phenyl]-propanon-(3)* (**6**).

IR (in KBr): Estercarbonyl 1715; >C=O 1685; Aromat 1595/cm.

NMR (CDCl_3 , 7proz.): arom. H m von 7.45 bis 7.82 (4); tert. H AB-q d 4.19 (1) und d 4.38 (1), $J_{\text{vic.}}$ ca. 10 Hz; CO_2CH_3 s 3.91 (3); SCH_3 3 s 2.07 (3), 2.20 (3) und 2.24 (3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_3$ (330.5) Ber. C 50.88 H 5.49 S 29.10 Gef. C 51.04 H 5.44 S 29.07

4) *3-Äthylmercaptomethylen-isochromandion-(1.4)* (**9**): In der unter 1) beschriebenen Apparatur werden zu 4.9 g (25 mMol) *Trithioorthoameisensäure-triäthylester*, 10 ccm Glykoldimethyläther und 1.5 ccm BF_3 -Ätherat innerhalb von 1 Stde. und 20 Min. 5.1 g (25 mMol) **3**, gelöst in 20 ccm Glykoldimethyläther, zugegeben. Die Reaktion läuft nicht so stürmisch ab wie bei der Umsetzung mit dem analogen Sauerstofforthoester. Endfarbe der Reaktionslösung: dunkelrot. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleibt ein rotes Öl, das über Nacht bei -20° kristallisiert. Ausb. 5.51 g (94%). Schmp. $126.5-127.5^\circ$ (aus Äther zitronengelbe Nadeln).

IR (in KBr): >C=O 1745, Schulter bei 1700; >C=C< 1665/cm.

NMR (in CDCl_3 , 7proz.): arom. H m von 7.68 bis 8.31 (4); olefin. H s 7.35 (1); CH_2S q 2.97 (2); CH_3 t 1.41 (3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ (234.3) Ber. C 61.52 H 4.30 S 13.69

Gef. C 61.67 H 4.70 S 13.53 Mol.-Gew. 230 (osmometr. in Chloroform)

5) *3-Methylmercaptomethylen-isochromandion-(1.4)* (**10**): In einem 50-ccm-Dreihalskolben mit Schaumfänger und Thermometer werden 2.17 g (8.1 mMol) **7** mit 70 mg *Kaliumhydrogensulfat* vermennt und dann bei zunehmendem Wasserstrahlpumpenvakuum langsam erhitzt. Die Methylmercaptan-Abspaltung beginnt bei 75° (Innentemp.) und ist nach 35 Min. bei einer

Endtemp. von 100° beendet. Im Kolben verbleibt ein rotbraunes Öl, das durchkristallisiert, nachdem es mit Äther angespritzt worden ist. Aus Glykoldimethyläther 1.79 g (quantitativ) gelbe feine Nadeln. Schmp. 170–171°.

NMR (in CDCl₃, 4proz.): arom. H m 7.64 bis 8.33 (4); olefin. H s 7.31 (1); SCH₃ s 2.57 (3).

C₁₁H₈O₃S (220.2) Ber. C 59.99 H 3.66 S 14.56 Gef. C 60.39 H 3.69 S 14.49

6) [1.2-Bis-methylmercapto-vinyl]-[o-methoxycarbonyl-phenyl]-keton (**11**): 520 mg (1.573 mMol) **6** werden zusammen mit 30 mg Kaliumhydrogensulfat in ein Schliffreagenzglas gegeben und bei zunehmendem Wasserstrahlpumpenvakuum langsam erhitzt. Die Methylmercaptan-Abspaltung setzt bei 150° ein und ist bei einer Endtemp. von 160° (Badtemp.) nach 35 Min. beendet. Zurück bleibt ein rotbraunes, klares Öl, das, mit Methanol angespritzt, kristallisiert. Ausb. 438 mg (98%). Schmp. 85–86° (aus Methanol schuppenartige, farblose Kristalle mit Oberflächenglanz).

NMR (CDCl₃, 7proz.): arom. H m 7.21 – 8.02 (4); olefin. H s 7.35 (1); CO₂CH₃ s 3.80 (3); SCH₃ 2 s 2.32 und 2.33 (insgesamt 6).

C₁₃H₁₄O₃S₂ (282.4) Ber. C 55.29 H 4.99 S 22.71

Gef. C 55.08 H 5.06 S 22.03 Mol.-Gew. 280 (osmometr. in Chloroform)

[462/68]