

Untersuchungen in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe, XIX¹⁾

Dimere Isothiochroman- und Isochroman-1-carbonitrile

Horst Böhme*, Elke Binder, Rudolf Matusch und Uluhan Sitorus

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg,
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 8. Dezember 1976

Isothiochroman-1-carbonitril (1) und Isochroman-1-carbonitril (2) lassen sich über ihre Carbanionen 3 bzw. 4 zu Gemischen von Racem- und Mesoformen dimerer Verbindungen 5A und B bzw. 6A und B oxidieren. Durch eine Kombination von fraktionierender Kristallisation und präparativer Schichtchromatographie sind die Diastereomeren zu trennen, deren Strukturzuordnung aufgrund spektroskopischer Befunde erfolgt.

Investigations in the Isochromane and Isothiochromane Series, XIX¹⁾

Dimeric Isothiochromane- and Isochromane-1-carbonitriles

Isothiochromane-1-carbonitrile (1) and isochromane-1-carbonitrile (2) can be oxidized *via* the carbanions 3 and 4, resp., to give mixtures of racemic and meso-forms of the dimeric compounds 5A/B and 6A/B, respectively. The diastereomers are separated by fractionating crystallisation combined with preparative layer-chromatography. The structure assignment is made from spectroscopic results.

Das durch Deprotonierung von Isothiochroman-1-carbonitril (1)²⁾ entstehende Carbanion 3 ist ein reaktionsfähiges und für mannigfache Umsetzungen geeignetes Nucleophil³⁾. Seine Reaktion mit Iod führte unter Dimerisierung über die chiralen C-1-Atome von 1 zu einem Gemisch von Racem- und Mesoform, deren Trennung durch fraktionierende Kristallisation und präparative Schichtchromatographie gelang.

Da Versuche, auf chemischem Wege eine Strukturzuordnung zu treffen, keinen Erfolg hatten, beschränkten wir uns auf spektroskopische Befunde. Auffallend waren zunächst Unterschiede in den UV-Spektren. Während bei 5B (Schmp. 158–160°C) in Übereinstimmung mit Isothiochroman-1-carbonitril (1) als langwelligste Absorption zwei Banden bei 269 bzw. 276 nm auftraten, wies 5A (Schmp. 251–253°C) ein breites Maximum bei 303 nm auf. Diese auffallende bathochrome Verschiebung deutete auf intramolekulare Donor-Acceptor-Wechselwirkungen zwischen Benzolringen des einen Isothiochromanrestes und Schwefelatomen des anderen hin. Modellbetrachtungen lehrten, daß im Gegen-

¹⁾ XVIII. Mittel.: H. Böhme und F. Ziegler, Chem. Ber. 107, 605 (1974).

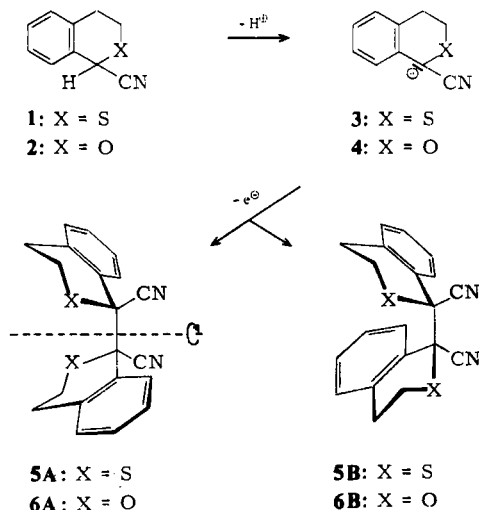
²⁾ H. Böhme, R. Tils und B. Unterhalt, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 297, 325 (1964).

³⁾ H. Böhme, R. Priesner und B. Unterhalt, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 299, 931 (1966).

satz zur Mesoform eine solche räumliche Anordnung bei der Racemform begünstigt ist, die dementsprechend das höherschmelzende Dimere **5A** sein sollte.

Für die gleiche Zuordnung sprachen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Diastereomeren. Die Racemform ist für jede beliebige Konformation, die bei der Rotation um die C-1–C-1'-Bindung durchlaufen wird, durch eine zweizählige Symmetrieachse charakterisiert. Dementsprechend wies das Spektrum von **5A** lediglich zwei angedeutete, symmetrische Multipletts für je acht aromatische und heterocyclische Protonen ($\tau = 2.3$ bis 2.8 bzw. $6.6-7.1$) auf. Beim niedriger schmelzenden Diastereomeren **5B** fand man hingegen für die aromatischen Protonen zwei sich teilweise überschneidende Multipletts zwischen $\tau = 2.4$ und 3.1 und für die heterocyclischen ein stark aufgespaltenes, unsymmetrisches Multiplett ($\tau = 6.9-8.1$). Kennzeichnend waren insbesondere eine Reihe kleinerer, hochfeldverschobener Signale (im Integralverhältnis $1:7$ zu den übrigen), die einem C-4-Proton zugeschrieben werden können, das am stärksten in den Anisotropiekegel des Benzolringes der zweiten Isothiochromaneinheit kommt. Charakteristisch für die Mesoform **5B** ist nämlich, daß Konformationen mit einer Symmetrieebene zwar denkbar, aufgrund sterischer Gegebenheiten aber unwahrscheinlich sind; so erklären sich unterschiedliche Verschiebungen und stärkere Aufspaltungen der Signalgruppen.

Auch die Massenspektren der beiden Diastereomeren wiesen beträchtliche Unterschiede auf. Während osmometrische Bestimmungen für beide zu der mit der dimeren Struktur im Einklang stehenden Molmasse 348 führten, war das Massenspektrum der Mesoform **5B** durch den Basispeak 174 sowie das Fehlen von Signalen oberhalb der Massenzahl 176 (bedingt durch das Schwefelisotop ^{34}S) charakterisiert. Bei der Racemform **5A** stellte hingegen das Molekül-Ion ($m/e = 348$) den Basispeak dar, und die Bruchstücke höchster Intensität lagen oberhalb 174; hier war also eine Spaltung der C-1–C-1'-Bindung nur im geringen Maße eingetreten.



Auch Isochroman-1-carbonitril (**2**)⁴⁾ ließ sich über sein Carbanion **4** zu einem Gemisch von zwei Dimeren, der Racem- und Mesoform, oxidieren, deren Trennung ebenfalls

⁴⁾ P. Maitte, Ann. Chim. (Paris) [12] 9, 431 (1954).

durch Kombination von fraktionierender Kristallisation und präparativer Schichtchromatographie gelang. UV- und IR-Spektren der beiden Diastereomeren **6A** und **B** (Schmp. 237 bzw. 216–218 °C) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Gleiches galt für die Massenspektren; bei beiden Verbindungen lag der Basispeak bei $m/e = 158$, und es traten weder Signale für das Molekül-Ion ($m/e = 316$) noch für Massenzahlen oberhalb 159 auf. Es waren lediglich Unterschiede in der Intensität einzelner Signale festzustellen, wie dieses – im Gegensatz zum Verhalten der analogen Schwefelverbindungen **5A** und **B** – bei massenspektroskopischen Untersuchungen von Diastereomeren die Regel ist. Entscheidende Hinweise auf die Struktur der beiden Dimeren gaben wieder die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, deren Unterschiede ähnlich wie bei den Schwefelanaloga eine Zuordnung nahelegten. Der geringen Löslichkeit der Substanzen wegen diente zur Aufnahme der Spektren die Fourier-Transformations-Technik, mit deren Hilfe die in der Tab. aufgeführten Signalgruppen zu erkennen waren.

Tab.: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CD_2Cl_2 , 100 MHz, Fourier-Transformations-Technik) der 1,1'-Biisochroman-1,1'-dicarbonitrile **6A** und **B**

	6A	6B
4-, 4'-H	6.77–7.48 (4H)	6.98–7.63 (4H)
3-, 3'-H	5.60–5.78 (2H)	5.46–5.64 (2H)
	6.10–6.36 (2H)	5.90–6.16 (2H)
Aromat. H	2.35–2.83 (8H)	2.20–2.29 (2H)
		2.82–3.16 (6H)

Bei der niedriger schmelzenden Mesoform **6B** erfahren die Signale der C-4-Protonen infolge des anisotropen Verhaltens der Benzolringe jeweils gegenüberstehender Isochromansysteme eine Hochfeldverschiebung und die Signale der aromatischen Protonen sind stark aufgegliedert. Die Racemform **6A** weist demgegenüber aufgrund ihrer C_2 -Achse sehr viel weniger divergierende Signale für die heterocyclischen und aromatischen Protonen auf.

Charakteristisch ist sowohl bei den Isothiochroman- als auch den Isochroman-Derivaten die geringere Stabilität der Mesoformen. Für das schwefelhaltige Dimere **5B** war dieses eindeutig den Massenspektren zu entnehmen. Bei den Isochroman-Abkömmlingen beobachtete man schon beim Schmelzen oder Sublimieren von **6B** eine Spaltung der C-1–C-1'-Bindung, zu erkennen an einem Übergang in die stabilere Racemform **6A**. Bereits bei Temperaturen oberhalb 100 °C waren auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer Lösung von **6B** in $[\text{D}_6]$ Dimethylsulfoxid sehr bald die Signale des Diastereomeren **6A** zu beobachten.

Durch den *Fonds der Chemischen Industrie* und die *Hoechst AG* wurden unsere Untersuchungen dankenswerterweise unterstützt.

Experimenteller Teil

¹H-NMR- bzw. IR- oder UV-Spektren: Varian-Geräte T-60, A-60-A und XL-100 bzw. Spektrophotometer Perkin-Elmer 257 oder Beckman ACTA MVI. — Massenspektren: Varian MAT 111, 70 eV. — Molmassen: Knauer Dampfdruckosmometer. — Schmelzpunkte: Heitzischmikroskop Leitz 350.

Die schichtchromatographische Trennung erfolgte auf Glasplatten (20 × 40 cm²), die mit einer Suspension von 50 g Kieselgel (E. Merck 60 PF₂₅₄) in 110 ml Wasser bestrichen waren und anschließend 2 h bei 130°C aktiviert wurden. Nach dem Entwickeln extrahierte man die unter der UV-Lampe markierten Zonen mit Dichlormethan und kristallisierte aus den angegebenen Lösungsmitteln um.

1,1'-Biisothiochroman-1,1'-dicarbonitril (5): 3.50 g (20 mmol) Isothiochroman-1-carbonitril (1)²⁾ wurden unter Reinststickstoff und Feuchtigkeitsausschluß in einer Mischung von 26 ml absol. Dioxan und 40 ml absol. Ether gelöst. Bei -10°C tropfte man unter Rühren zunächst 10 ml einer 20proz. Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (Handelspräparat E. Merck) hinzu und nach etwa 30 min eine Lösung von 2.54 g (10 mmol) Iod in 40 ml absol. Ether, bis keine Entfärbung mehr zu beobachten war. Dann wurde noch 1 h in der Kälte sowie 2 h bei Raumtemp. weitergerührt. Man trennte den abgeschiedenen Niederschlag über eine Fritte ab, entfernte Lithiumiodid durch Zugabe von Wasser, nahm in Dichlormethan auf, wusch mit Natriumthiosulfat-Lösung, trocknete und engte bis zur Abscheidung der ersten Kristalle fast reiner Racemform 5A ein, die abfiltriert wurden. Der nach Eindampfen der Mutterlauge hinterbliebene Rückstand wurde zur schichtchromatographischen Trennung in Dichlormethanolösung aufgetragen und mit Benzol als Fließmittel entwickelt. Die untere Zone enthielt die Mesoform 5B, die obere die Racemform 5A. Durch wiederholte Trennung, Umkristallisation aus Dichlormethan und entsprechende Aufarbeitung der Mutterlaugen erhielt man insgesamt an reinen Diastereomeren:

1.22 g (35%) schwerer lösliche Racemform 5A, farblose Kristalle, Schmp. 251–253°C (aus Dichlormethan), die ab 160°C sublimierten. — IR (KBr): 2220 cm⁻¹ (CN). — UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 303 nm (3.8). — ¹H-NMR (CD₂Cl₂): τ = 2.3–2.8 (m, 8 arom. H), 6.6–7.1 (m, 8 heterocycl. H). — MS: m/e = 348 (100%, M⁺).

C₂₀H₁₆N₂S₂ (348.5) Ber. C 68.93 H 4.63 N 8.04 S 18.40

Gef. C 68.64 H 4.49 N 7.87 S 18.66 Molmasse 364 (Benzol)

0.80 g (23%) leichter lösliche Mesoform 5B, farblose Kristalle, Schmp. 158–160°C (unter Gelbfärbung, aus Dichlormethan/Ethanol). — IR (KBr): 2220 cm⁻¹ (CN). — UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 269 (3.12), 276 nm (3.07). — ¹H-NMR (CD₂Cl₂): τ = 2.4–3.1 (m, 8 arom. H), 6.9–8.1 (m, 8 heterocycl. H). — MS: m/e = 174 (100%), kein M⁺ bei m/e = 348.

C₂₀H₁₆N₂S₂ (348.5) Ber. C 68.93 H 4.63 N 8.04 S 18.40

Gef. C 68.90 H 4.44 N 7.85 S 18.15 Molmasse 358 (Benzol)

1,1'-Biisochroman-1,1'-dicarbonitril (6): Wie vorstehend beschrieben, wurde aus 3.20 g (20 mmol) Isochroman-1-carbonitril (2)⁴⁾ mit n-Butyllithium das Carbanion 4 gewonnen und mit Iod umgesetzt. Der abgetrennte Niederschlag wurde nach dem Behandeln mit Wasser in Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Den hinterbleibenden Rückstand wusch man mit wenig Ethanol und kristallisierte fraktionierend aus Dichlormethan um. Aus den ersten 4–5 Fraktionen erhielt man fast reine Racemform 6A. Die Mutterlauge lieferte nach wiederholter schichtchromatographischer Trennung mit Chloroform/Cyclohexan (8:2) als Fließmittel die Mesoform 6B in der unteren

Zone und die Racemform **6A** in der oberen. Nach Umkristallisieren und entsprechender Aufarbeitung der Mutterlaugen erhielt man insgesamt an reinen Diastereomeren:

1.10 g (35%) schwerer lösliche Racemform **6A**, farblose Kristalle, Schmp. 237°C (aus Dichlormethan). – IR (KBr): 1105 cm⁻¹ (COC). – UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 266 (3.06), 274 nm (3.03). – ¹H-NMR vgl. Tab. – MS: *m/e* = 158 (100%), kein M⁺ bei *m/e* = 316.

C₂₀H₁₆N₂O₂ (316.3) Ber. C 75.93 H 5.10 N 8.86 Gef. C 75.79 H 5.13 N 8.94

0.54 g (17%) leichter lösliche Mesoform **6B**, farblose Kristalle (aus Dichlormethan/Ethanol), die ab 150°C sublimierten, bei 216–218°C unter Umlagerung schmolzen und bei 228–232°C vollständig geschmolzen waren. – IR (KBr): 1100 cm⁻¹ (COC). – UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 266 (2.99), 274 nm (2.96). – ¹H-NMR vgl. Tab. – MS: *m/e* = 158 (100%), kein M⁺ bei *m/e* = 316.

C₂₀H₁₆N₂O₂ (316.3) Ber. C 75.93 H 5.10 N 8.86 Gef. C 75.86 H 5.17 N 8.88

[508/76]