

Untersuchungen in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe, XX<sup>1)</sup>

## Über Derivate des 1,1'-Methylenbis(isothiochromans)

Horst Böhme\*, Elke Binder und Rudolf Matusch

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

Eingegangen am 1. Februar 1977

---

### Investigations in the Isochromane and Isothiochromane Series, XX<sup>1)</sup>

#### Derivatives of 1,1'-Methylenebis(isothiochromane)

Isothiochromane-1-carbonitrile (1) and isothiochromane-2,2-dioxide (2) react *via* the carbanions 3 and 4 with diiodomethane to give mixtures of the racemic and the meso form of 1,1'-methylenebis(isothiochromanes) 5A/5B and 8A/8B, respectively. The separation of the diastereomers is achieved by fractionating crystallization combined with preparative layer-chromatography.

---

Im Zusammenhang mit den kürzlich beschriebenen dimeren Isothiochroman-Derivaten<sup>1)</sup> interessierten wir uns für Verbindungen, in denen zwei Isothiochromanreste durch eine Methylenbrücke in 1-Stellung miteinander verknüpft sind.

Die Umsetzung des durch Deprotonierung von Isothiochroman-1-carbonitril<sup>2)</sup> (1) mittels *n*-Butyllithium oder Natriumhydrid erhaltenen Carbanions 3 mit Diiodmethan führte zu einem Gemisch von zwei Methylenbis(isothiochromanen), die sich durch fraktionierende Kristallisation, kombiniert mit präparativer Schichtchromatographie, in zwei Diastereomere vom Schmp. 185 bis 187 bzw. 156–157°C trennen ließen. Die IR- und Massenspektren beider Verbindungen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf, während die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren eine Strukturzuordnung ermöglichten. Das höherschmelzende und schwerer lösliche Diastereomere ist die Racemform 5A, da die beiden homotopen Protonen der Methylenbrücke als Singulett auftreten. Bei der Mesoform 5B findet sich hingegen in [D<sub>2</sub>]Dichlormethan – zweifelsfrei nach Benzolzusatz (ASIS-Effekt) – ein AB-System; der propseudo-asymmetrische Methylenkohlenstoff liegt mit seinen diastereotopen Protonen in der Spiegelebene, und die chiralen C-1- und C-1'-Atome sind enantiomorph.

Die in größerer Menge anfallende Racemform 5A wurde noch einigen Umwandlungen unterworfen. Durch Verseifung im alkalischen Medium entsteht die Dicarbonsäure 6A und durch Oxidation mit Peressigsäure das Disulfon 7A. In beiden Fällen trat dabei keine Isomerisierung ein (Singulett der Methylenbrücke im NMR-Spektrum).

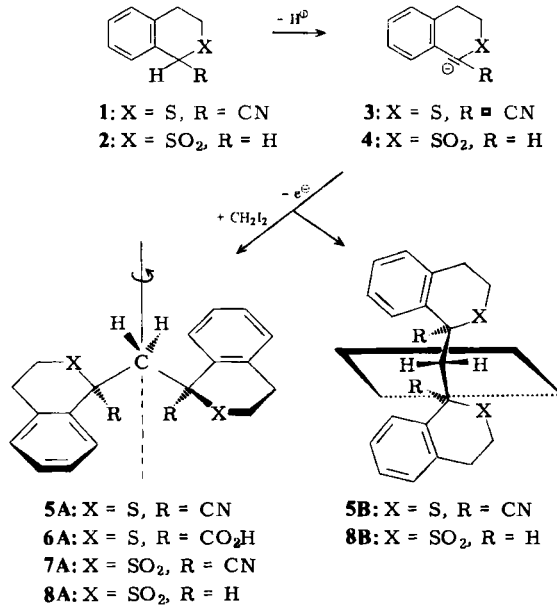
Auch Isothiochroman-2,2-dioxid (2)<sup>3)</sup> ließ sich über sein Carbanion 4 mit Diiodmethan in ein Gemisch von zwei diastereomeren Methylenbis(isothiochroman)-Derivaten überführen, die durch fraktionierende Kristallisation, kombiniert mit präparativer Schichtchromatographie, zu trennen waren. Die Strukturzuordnung erfolgte ebenfalls durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. Da man bei dem mit 76% Ausbeute anfallenden, niedriger schmelzenden Diastereomeren für die Protonen der

<sup>1)</sup> XIX. Mittel.: H. Böhme, E. Binder, R. Matusch und U. Sitorus, Chem. Ber. 110, 3134 (1977).

<sup>2)</sup> H. Böhme, L. Tils und B. Unterhalt, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 297, 325 (1964).

<sup>3)</sup> H. Böhme, L. Tils und B. Unterhalt, Chem. Ber. 97, 179 (1964).

Methylenbrücke und die der chiralen C-1- und C-1'-Kohlenstoffe jeweils flächengleiche Triplett mit gleicher Kopplungskonstante findet, ist dieses die Racemform **8A**. Bei der mit nur 9% Ausbeute isolierten Mesoform **8B** liegt der Methylenkohlenstoff mit seinen Protonen in der Symmetrieebene. Deshalb erhält man neben dem Triplett für die Protonen am C-1- und C-1' für die der Methylenbrücke ein  $ABX_2$ -System. Während der B-Teil ( $\tau = 6.7$ ;  $J = 7.5$  Hz) teilweise durch das Multipllett der acht heterocyclischen Protonen überdeckt ist, zeigt das Pseudoquintett des A-Teils ( $\tau = 7.6$ ;  $J = 7.5$  Hz) in einem Doppelresonanzversuch (Zusatzfrequenz auf 1-H und 1'-H) ein Dublett ( $J = 15$  Hz).



Anhangsweise sei schließlich erwähnt, daß die Umsetzung des Carbanions von 1-Cyanisochroman<sup>4)</sup> mit Diiodmethan nicht zu einer Methylenbis-Verbindung führte, sondern auf der Stufe des 1-Cyan-1-(iodmethyl)isochromans stehen blieb.

## Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian-Geräte T-60 und A-60 A. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 257. — Massenspektren: Atlas CH-7 bzw. Varian MAT 111, 70 eV. — Schmelzpunkte: Heitzsch-Mikroskop Leitz 350.

Die schichtchromatographische Trennung erfolgte auf Glasplatten (20 × 40 cm<sup>2</sup>), die mit einer Suspension von 50 g Kieselgel (E. Merck 60 PF<sub>254</sub>) in 110 ml Wasser bestrichen und anschließend 2 h bei 130°C aktiviert waren. Nach dem Entwickeln extrahierte man die unter der UV-Lampe markierten Zonen mit Dichlormethan und kristallisierte aus den angegebenen Lösungsmitteln um.

1,1'-Methylenbis(iso)thiochroman-1-carbonitril (**5**): Zu 3.50 g (20 mmol) Isothiochroman-1-carbonitril (**1**)<sup>2)</sup> in 60 ml absol. Dimethylformamid gab man bei 0°C unter Reinst-Stickstoff, Feuchtigkeitsschluß und Rühren 0.6 g einer 80proz. Natriumhydrid-Suspension in Paraffin, die zuvor

<sup>4)</sup> P. Maïtte, Ann. Chim. (Paris) [12] 9, 431 (1954); H. Böhme, R. Priesner und B. Unterhalt, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 299, 931 (1966).

durch wiederholtes Waschen mit Petrolether von Paraffin befreit worden war. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung (30–45 min) tropfte man zu der hellgelben Suspension des Anions **3** 2.68 g (10 mmol) Diiodmethan, wobei das Gemisch homogen wurde und sich braungelb färbte. Nach 2 h versetzte man mit Eiswasser, saugte den ausgefallenen Niederschlag ab und nahm ihn in einem Gemisch von wenig Dichlormethan und viel Ethanol auf. Bei vorsichtigem Erwärmen und weiterer Ethanolzugabe schieden sich farblose Kristalle der fast reinen Racemform **5A** ab. Der nach Eindampfen der Mutterlauge hinterbleibende Rückstand lieferte nach mehrfacher schichtchromatographischer Trennung mit Benzol/Petrolether (10:1) als Fließmittel die reinen Diastereomeren:

1.46 g (40%) schwerlösliche *Racemform 5A* vom Schmp. 185–187°C (aus Methanol oder Dichlormethan/Ethanol). – IR (KBr): 2230, 2220  $\text{cm}^{-1}$  (CN). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tau = 2.3\text{--}2.8$  (m, 8 arom. H), 6.6–7.1 (m, 8 heterocycl. H), 7.16 (s,  $\text{CH}_2$ ). – MS:  $m/e = 362$  (6%,  $\text{M}^+$ ), 174 (100%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_2$  (362.5) Ber. C 69.58 H 5.00 N 7.73 S 17.69

**5A** Gef. C 69.47 H 4.89 N 7.74 S 17.58

**5B** Gef. C 69.66 H 4.94 N 7.72 S 17.63

0.79 g (22%) leichter lösliche *Mesoform 5B* vom Schmp. 156–157°C (aus Dichlormethan/Ethanol). – IR (KBr): 2230, 2220  $\text{cm}^{-1}$  (CN). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tau = 2.2\text{--}2.5$  (m, 2 arom. H), 2.6–3.0 (m, 6 arom. H), 6.6–7.3 (m, 8 heterocycl. H,  $\text{CH}_2$ ); ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2 + \text{C}_6\text{D}_6$  1:1):  $\tau = 2.2\text{--}2.5$  (m, 2 arom. H), 2.7–3.2 (6 arom. H), 6.3–7.6 (m, 8 heterocycl. H + B-Teil  $\text{CH}_2$ ), 7.08 (AB,  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{AB}} = 16$  Hz). – MS:  $m/e = 362$  (2%,  $\text{M}^+$ ), 174 (100%).

*1,1'-Methylenbis(isothiochroman-1-carbonsäure)* (**6**): 3.62 g (10 mmol) **5A** wurden im Gemisch von 140 ml 40proz. Kalilauge und 100 ml Diethylenglycol 6–8 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten fügte man 500 ml Wasser hinzu, wusch durch Ausschütteln mit Dichlormethan und brachte durch Zugabe von konz. Salzsäure auf pH 3–4. Die ausgeschiedene Säure wurde in Ethylacetat aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt; der ölige Rückstand erstarrte bald und wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 245°C (unter Decarboxylierung), Ausb. 1.20 g (30%). – IR (KBr): 1680  $\text{cm}^{-1}$  (CO). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 2.5–3.1 (8 arom. H), 6.47 (s,  $\text{CH}_2$ ), 6.7–7.5 (8 heterocycl. H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$  (400.5) Ber. C 62.98 H 5.03 S 16.01 Gef. C 62.89 H 4.94 S 16.08

*1,1'-Methylenbis(1-cyanisothiochroman-2,2-dioxid)* (**7**): 1.81 g (5.0 mmol) **5A** in 50 ml Eisessig erhitzte man nach Zusatz von 3.0 g 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung, der nach 30 min wiederholt wurde, 2 h auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Erkalten schieden sich farblose Kristalle ab, die mit Wasser gewaschen wurden. Zers.-P. 292–293°C (aus Aceton/Ethanol), Ausb. 0.90 g (40%). – IR (KBr): 2230 (CN), 1325, 1315, 1120  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\tau = 2.3\text{--}2.8$  (m, 8 arom. H), 5.6–6.6 (m, 8 heterocycl. H), 6.70 (s,  $\text{CH}_2$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  (426.5) Ber. C 59.13 H 4.25 N 6.57 S 15.03

Gef. C 59.08 H 4.20 N 6.59 S 14.93

*1,1'-Methylenbis(isothiochroman-2,2-dioxid)* (**8**): 3.64 g (20 mmol) Isothiochroman-2,2-dioxid (**2**)<sup>3</sup> wurden, wie vorstehend beschrieben, mit Natriumhydrid und anschließend mit Diiodmethan umgesetzt, wobei der zunächst entstandene hellgelbe Niederschlag des Carbanions **4** in Lösung ging und die Farbe nach Braungelb umschlug. Nach 2 h wurde in Eiswasser gegossen, und die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Dichlormethan/Ethanol fraktionierend umkristallisiert, wobei reine Racemform **8A** anfiel. Der durch Eindampfen der Mutterlauge erhaltene Rückstand lieferte nach mehrfacher schichtchromatographischer Trennung mit Benzol/Ethylacetat/Petrolether (10:5:1) als Fließmittel die reinen Diastereomeren. Erhalten wurden insgesamt:

2.84 g (76%) schwerer lösliche *Racemform* **8A**, farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 182–184°C (aus Dichlormethan/Ethanol). – IR (KBr): 1310, 1280, 1110  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tau = 2.4\text{--}2.8$  (m, 8 arom. H), 5.17 (t, 2 H, 1-, 1'-H), 6.5–6.7 (m, 8 heterocycl. H), 7.15 (t,  $\text{CH}_2$ ). – MS:  $m/e = 376$  (15%,  $\text{M}^+$ ), 117 (100%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$  (376.5) Ber. C 60.61 H 5.35 S 17.03

**8A** Gef. C 60.48 H 5.30 S 16.91

**8B** Gef. C 60.43 H 5.29 S 16.91

0.35 g (9%) leichter lösliche *Mesoform* **8B**, farblose Kristalle, Schmp. 202–204°C (aus Dichlormethan/Ethanol). – IR (KBr): 1305, 1280, 1120, 1110, 1100  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\tau = 2.5\text{--}3.0$  (8 arom. H), 5.52 (t, 2 H, 1-, 1'-H), 6.3–7.0 (m, 8 heterocycl. H), 6.7 (pseudoquint. 1 H,  $J_{\text{AB}} = 15$  Hz,  $J_{1,1'}(\text{B}) = 7.5$  Hz), 7.6 (pseudoquint. 1 H,  $J_{\text{AB}} = 15$  Hz,  $J_{1,1'}(\text{A}) = 7.5$  Hz). – MS:  $m/e = 376$  (7%,  $\text{M}^+$ ), 117 (100%).

*1-(Iodmethyl)isochroman-1-carbonitril*: Bei der Umsetzung von 3.20 g (20 mmol) Isochroman-1-carbonitril<sup>4)</sup> mit 5.36 g (20 mmol) Diiodmethan analog **5** erhielt man 3.15 g (53%) farblose Kristalle vom Schmp. 102–103°C (aus Ethanol/Dichlormethan). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 2.5\text{--}3.0$  (m, 4 arom. H), 5.5–6.1 (m, 2 heterocycl. H), 6.28 (AB,  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{AB}} = 11$  Hz), 6.6–7.6 (m, 2 heterocycl. H). – MS:  $m/e = 299$  (2%,  $\text{M}^+$ ), 158 (100%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{INO}$  (299.1) Ber. C 44.17 H 3.36 I 42.43 N 4.68

Gef. C 44.18 H 3.37 I 42.28 N 4.73

[34/77]