

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 505–508 (1983)

Untersuchungen in der Isochroman- und Isothiochroman-Reihe, 24. Mitt.¹⁾

Alkylierungen und Formylierungen von 1-Alkylthio- und 1-Arylthio-isochromanen

Horst Böhme* und Paulus N. Sutoyo

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

Eingegangen am 5. Mai 1982

Die aus 1-Bromisochroman (**1**) und Ethan- oder Benzolthiol gewonnenen *O,S*-Acetale **2** werden durch Deprotonierung in die Carbanionen **3** übergeführt, die mit Alkylhalogeniden zu den 1-Alkyl-1-alkylthio- oder 1-Alkyl-1-arylthio-isochromanen **4a**, **4b**, **4d** und mit Ameisensäureestern zu den 1-Alkylthio- oder 1-Arylthio-isochroman-1-carbaldehyden **4c** und **4e** substituiert werden.

Studies in the Isochromane and Isothiochromane Series, XXIV: Alkylation and Formylation Reactions of 1-Alkylthio- and 1-Arylthio-isochromanes¹⁾

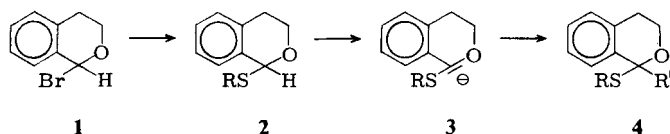
The *O,S*-acetals **2** were prepared from 1-bromisochromane (**1**) with ethanethiol or benzenethiol and were converted by deprotonation into carbanions of type **3**, which undergo substitution reactions with alkyl halides and formic acid esters to form the 1-alkyl-1-alkylthio- or 1-alkyl-1-arylthio-isochromanes **4a**, **4b**, **4d** and the 1-alkylthio- or 1-arylthio-isochromane-1-carbaldehydes **4c**, **4e**, respectively.

Isothiochroman ist durch *n*-Butyllithium bei -30° in Tetrahydrofuran zum Carbanion zu deprotonieren, das mannigfache Substitutionen in 1-Stellung erlaubt, beispielsweise Alkylierungen, Umsetzungen mit Aldehyden oder Ketonen²⁾ sowie Formylierungen mit Ameisensäureestern oder Dimethylformamid¹⁾. Demgegenüber entstehen aus Isochroman und *n*-Butyllithium polymere Produkte; vermutlich wird unter Öffnung des Dihydropyranringes ein Phenylcarben gebildet ähnlich der Spaltung von Benzylphenylether durch *n*-Butyllithium³⁾. Elektronenziehende Substituenten in 1-Stellung des Heteroringes wirken infolge mesomeriebedingter Verteilung der negativen Ladung stabilisierend auf gebildete Carbanionen; Isochroman-1-carbonitril oder -1-carbonsäureester erlauben daher nach Deprotonierung Substitutionsreaktionen mit Alkyl- oder Acylhalogeniden^{4,5)}, doch scheint die Nucleophilie dieser Anionen für Formylierungen mit Ameisensäureestern oder Dimethylformamid nicht ausreichend zu sein. Zur Stabilisierung von Carbanionen sind durch die Polarisierbarkeit des Schwefels auch sulfidische Substituenten in α -Stellung befähigt, weshalb uns Versuche mit 1-Alkylthio- und 1-Arylthio-isochromanen interessierten.

Beispielhaft für die Synthese solcher *O,S*-Acetale setzten wir in Kohlenstofftetrachlorid 1-Brom-isochroman (**1**)⁶⁾ mit Ethan- oder Benzolthiol in Gegenwart der äquimol. Menge Pyridin um. 1-Ethylthio-isochroman (**2a**) wurde als im Feinvakuum destillierbare farblose Flüssigkeit isoliert, 1-Phenylthio-isochroman (**2d**) in Form farbloser Kristalle⁷⁾. Beide waren bei -80° in Tetrahydrofuranlösung mit Lithiumdiisopropylamid oder mit *n*-Butyllithium – am vorteilhaftesten in Gegenwart tertiärer Amine wie Tetramethylethylendiamin oder Hünig-Base⁸⁾ – glatt zu deprotonieren und anschließend mit Alkylhalogeniden

wie Methyl- oder Isopropyljodid zu den in 1-Stellung substituierten 1-Ethylthio- und 1-Phenylthio-isochromanen **4a**, **4b**, **4d** umzusetzen, die nicht unzersetzt destillierbar waren und durch Filtration über eine Kieselgelsäule gereinigt wurden.

In analoger Weise gelang auch die Formylierung der Carbanionen **3** mit Ameisensäureethylester bei -80° in Tetrahydrofuran und führte in Ausbeuten von 90 % zu den ebenfalls säulenchromatographisch gereinigten Carbaldehyden **4c** und **4e**.



a: $R = C_2H_5$, $R' = CH_3$;

b: $R = C_2H_5$, $R' = CH(CH_3)_2$;

c: $R = C_2H_5$; $R' = \begin{array}{c} O \\ // \\ C \\ \backslash \\ H \end{array}$;

d: $R = C_6H_5$, $R' = CH_3$;

e: $R = C_6H_5$, $R' = \begin{array}{c} O \\ // \\ C \\ \backslash \\ H \end{array}$

Experimenteller Teil

Die Umsetzungen wurden in wasserfreien Lösungsmitteln unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß durch Argon ausgeführt. – 1H -NMR: Varian T 60 (37°) und Jeol JNM-FX 100 (22°), TMS int.. – MS: Varian MAT 111 (80 eV).

1-Ethylthio-isochroman (**2a**)

Zu einem Gemisch von 23.7 g (300 mmol) Pyridin und 18.6 g (300 mmol) Ethanthiol tropft man unter Eiskühlung eine Lösung von 300 mmol frisch hergestelltem 1-Brom-isochroman⁶⁾ in 240 ml Kohlenstofftetrachlorid und erwärmt anschließend 1 h auf 70° . Nach dem Erkalten wird ausgeschiedenes Pyridiniumbromid abfiltriert und mit Kohlenstofftetrachlorid gewaschen, die vereinigten organischen Lösungen werden nach dem Waschen mit verd. Salzsäure und verd. Natronlauge sowie mit Wasser über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand destilliert bei $85\text{--}90^{\circ}$ 10^{-2} Torr.

Analog wurde 1-Phenylthio-isochroman (**2d**) dargestellt, das kristallin anfiel. Schmp. $85\text{--}86^{\circ}$ (Hexan). Physikal. Eigenschaften, analyt. Daten und Ausb. vgl. Tab. 1.

1-Ethylthio-1-methyl-isochroman (**4a**)

5.0 g (30 mmol) **2a** in 25 ml Tetrahydrofuran (THF) werden bei -80° zu 33 mmol Lithium-diisopropylamid in 50 ml THF oder zu einem Gemisch von je 33 mmol n-Butyllithium und Diisopropylethylamin⁸⁾ in 30 ml THF getropft. Man rührt noch 2–3 h bei -80° nach, fügt anschließend 6.0 g Methyljodid in 5 ml THF hinzu und läßt unter weiterem Rühren über Nacht auf Raumtemp. kommen. Dann wird in Eiswasser gegossen, falls erforderlich mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und getrennt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten

organischen Phasen nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat eingeeengt. Der Rückstand wird zur Reinigung in Dichlormethan gelöst über eine Säule von Kieselgel 60 filtriert.

Analog wurden ausgehend von 5.0 g (30 mmol) **2a** und 5.1 g (30 mmol) Isopropylidiod **4b** sowie ausgehend von 7.2 g (30 mmol) **2d** und 6.0 g Methylidiod **4d** dargestellt. Aus 5.0 g (30 mmol) **2a** wurde durch Umsetzung mit 5 ml Ameisensäureethylester **4c** gewonnen und aus 7.2 g (30 mmol) **2d** und 5 ml Ameisensäureethylester **4e**, die beide säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Ether/Hexan 1:1) gereinigt wurden. Spektroskop. Eigenschaften, analyt. Daten und Ausb. vgl. Tab. 1.

Tab. 1: Ausbeuten, Elementaranalysen und spektroskopische Daten der Substitutionsprodukte **2** und **4**

		Summenformel (Molmasse)	% Ausb. %	Ber. Gef. C	Analyse H S		¹ H-NMR δ-Werte (ppm) in CDCl ₃
2a	1-Ethylthio- isochroman	C ₁₁ H ₁₄ OS (194.3)	75	68.0 67.5	7.26 7.50	16.5 15.8	1.35 (t, CH ₃), 2.3–3.3 (m + q, 2 CH ₂), 3.6–4.7 (m, OCH ₂), 6.18 (s, CH), 7.0–7.6 (m, 4 aromat. H)
2d	1-Phenylthio- isochroman	C ₁₅ H ₁₄ OS*) (242.3)	82	74.3 73.9	5.82 5.70	13.2 13.2	2.3–3.4 (m, CH ₂), 3.7–4.8 (m, OCH ₂), 6.46 (s, CH), 6.9–7.7 (m, 9 aromat. H)
4a	1-Ethylthio- 1-methyl- isochroman	C ₁₂ H ₁₆ OS (208.3)	80	69.2 69.2	7.74 7.62	15.4 14.9	1.25 (t, CH ₃), 1.92 (s, CH ₃), 2.4–3.5 (m + q, 2 CH ₂) 3.7–4.6 (m, OCH ₂), 6.9–7.4 (m, 4 aromat. H)
4b	1-Ethylthio- 1-isopropyl- isochroman	C ₁₄ H ₂₀ OS (236.4)	75	71.1 71.1	8.53 8.56	13.6 13.7	0.8–1.2 (t + 2d, 3 CH ₃), 1.8–3.2 (m + q + m, 2 CH ₂ + CH), 3.9–4.3 (m, OCH ₂), 7.0–7.3 (m, 4 aromat. H)
4c	1-Methyl-1- phenylthio- isochroman	C ₁₆ H ₁₆ OS (256.4)	88	74.9 74.6	6.29 6.63	12.5 12.3	1.70 (s, CH ₃), 2.6–3.5 (m, CH ₂), 3.8–4.9 (m, OCH ₂), 6.9–7.7 (m, 9 aromat. H)
4d	1-Ethylthio- isochroman- 1-carbaldehyd	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ S (222.3)	89	64.8 65.1	6.35 6.48	14.4 13.8	1.23 (t, CH ₃), 2.55 (q, CH ₂), 2.7–3.5 (m, CH ₂), 3.9–4.6 (m, OCH ₂), 7.1–7.5 (m, 4 aromat. H), 9.51 (s, OCH)
4e	1-Phenylthio- isochroman- 1-carbaldehyd	C ₁₆ H ₁₄ O ₂ S (270.3)	90	71.1 70.4	5.22 5.12	11.9 11.6	2.4–3.5 (m, CH ₂), 3.9–4.8 (m, OCH ₂), 7.0–7.7 (m, 9 aromat. H), 9.45 (s, OCH)

*) MS (80 eV): m/e = 242 (M⁺, 1 %), 133 (100 %)

Literatur

- 1 23. Mitt.: H. Böhme und P.N. Sutoyo, Justus Liebigs Ann. Chem., 1982, 1643.
- 2 H. Böhme und P. N. Sutoyo, Phosphorus Sulfur, 13, 235 (1982).
- 3 U. Schöllkopf und M. Eisert, Angew. Chem. 72, 349 (1960).
- 4 H. Böhme, R. Priesner und B. Unterhalt, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 931 (1966).
- 5 H. Böhme und R. Schweitzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 170 (1970).
- 6 E. Schmitz, Chem. Ber. 91, 1133 (1958).
- 7 Kürzlich wurde als anscheinend erster Vertreter dieses Verbindungstyps 1-Benzylthio-isochroman durch Erhitzen von 1-Ethoxy-isochroman und Phenylmethanthiol dargestellt: M. Yamato, T. Ishikawa und T. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull. 28, 2967 (1980).
- 8 S. Hünig und M. Kiessel, Chem. Ber. 91, 380 (1958).

[Ph 611]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 508–515 (1983)

Synthesen und Reaktionen von Pyridazinderivaten, 18. Mitt.¹⁾**Synthese neuer halogenhaltiger 5-Aroyl-4-pyridazin-carbonsäuren und Phenyl-4-pyridazinylketone**

Gottfried Heinisch*, Ingrid Kirchner, Ingeborg Kurzmann²⁾, Gerhard Lötsch³⁾ und Richard Waglechner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währingerstraße 10, A-1090 Wien, Österreich

Eingegangen am 6. Mai 1982

Die neuen Ketocarbonsäuren **4c–h** werden durch *Minisci*-Reaktion von Ethyl-4-pyridazincarboxylat, gefolgt von Hydrolyse der resultierenden Ester **2**, dargestellt. Man erhält sie auch direkt aus Pyridazin-4-carbonsäure durch homolytische Aroylierung. Durch Decarboxylierung von **4** gelangt man zu den bisher nicht bekannten Aryl-4-pyridazinylketonen **5c, d, f, g, h**.

Syntheses and Reactions of Pyridazine Derivatives, XVIII: Synthesis of Novel Halogen Containing 5-Aroylpyridazine-4-carboxylic Acids and Phenyl 4-Pyridazinyl Ketones

The ketocarboxylic acids **4c–h** were prepared by *Minisci*-reaction of ethyl pyridazine-4-carboxylate, followed by alkaline hydrolysis of the resulting esters **2**. Compounds **4** are also obtained by homolytic aroylation of pyridazine-4-carboxylic acid. The hitherto unknown aryl 4-pyridazinyl ketones **5c, d, f, g, h** were prepared by decarboxylation of the carboxylic acids **4**.

Für Synthesen potentiell biologisch aktiver Verbindungen mit dem 1,2-Diazinsystem als charakteristischer Partialstruktur waren 5-Aroyl-4-pyridazincarbonsäuren sowie Aryl-4-pyridazinylketone mit Halogensubstituenten an verschiedenen Positionen des Phenylrestes von Interesse.