

Henning von Dobeneck, Dieter Wolkenstein, Heinz Deubel und Horst Reinhard

Zur Chemie des Isoindols, II<sup>1)</sup>

## Stabile Isoindole aus Phthalimidinen und Cyclimoniumsalsen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München und dem Forschungslaboratorium der Rhein-Pharma Arzneimittel GmbH Heidelberg

(Eingegangen am 14. Mai 1969)

■  
Isoindolinone-(1) lassen sich mittels Cyclimoniumsalsen (z. B. Pyridin und Derivate, Chinolin bzw. Isochinolin - Acylhalogenid) in stabile Isoindole (**1**—**11**, **13**—**19**) überführen.

■  
Wie in der I. Mitteilung<sup>1)</sup> berichtet, kann man aus Isoindolinonen mit Imoniumsalsen Isoindole gewinnen. Der Versuch lag nahe, hierfür auch Cyclimoniumsalsen zu verwenden.

Bei der Einwirkung von Pyridiniumsalsen auf CH-acide Verbindungen bilden sich leicht Dihydropyridinderivate<sup>2)</sup>, die häufig spontan<sup>3)</sup>, zuweilen aber nur mit Hilfe von Oxydationsmitteln<sup>4)</sup> in die entsprechenden Pyridinderivate übergehen. Bei Indolen wird je nach Reaktionsbedingungen<sup>5)</sup> der Dihydropyridyl- oder der Pyridylrest in die 2- oder die 3-Stellung eingeführt. Aus *N*-Methyl-pyrrol entsteht ein Dihydropyridyl-pyrrol<sup>6)</sup>. Bei Einwirkung von Pyridiniumsalsen auf Pyrrolinone<sup>7)</sup>, ebenso auf 2-Alkoxy-pyrrole<sup>8)</sup>, erhält man 2.5-Dipyridyl-pyrrole, während unter den gleichen Bedingungen aus 5-substituierten Pyrrolinonen 2-Pyridyl-pyrrole entstehen<sup>9)</sup>. Über die Mechanismen der aufgeführten und ähnlicher Pyridylierungsreaktionen werden wir an anderer Stelle publizieren.

Die Umsetzung von Isoindolinonen mit Pyridin und Benzoylchlorid ergibt in guter Ausbeute 1.3-Di-[pyridyl-(4)]-isoindole, die bei der Reaktion als Dihydrochloride ausfallen. Beispielsweise gewinnt man aus Phthalimidin (1-Oxo-isoindolin), nach Umsetzung des zuerst anfallenden Dihydrochlorids mit Base, Verbindung **1**.

1) I. Mitteil.: H. v. Dobeneck, H. Reinhard, H. Deubel und D. Wolkenstein, Chem. Ber. **102**, 1375 (1969).

2) W. v. E. Doering und W. E. McEwen, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2104 (1951).

3) H. v. Dobeneck und W. Goltzsche, Chem. Ber. **95**, 1484 (1962).

4) H. v. Dobeneck, H. Deubel und F. Heichele, Angew. Chem. **71**, 310 (1959).

5) Dissertat. S. Brodka, Techn. Hochschule München 1967; s. auch D. Beck und K. Schenker, Helv. chim. Acta **51**, 260 (1968).

6) A. Treibs und A. Dietl, Liebigs Ann. Chem. **619**, 80 (1958).

7) H. Deubel und H. v. Dobeneck, unveröffentlicht.

8) H. Plieninger, H. Bauer, W. Bühler, J. Kurze und U. Lerch, Liebigs Ann. Chem. **680**, 69 (1964).

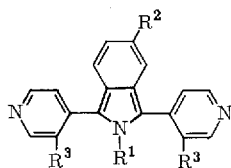
9) H. Plieninger, Vortrag Münchn. Chem. Gesellschaft 14. Nov. 1967.

**1** ist in alkalischem und saurem Medium stabil, Bei Einwirkung von konz. Säuren, wie Schwefelsäure oder hochprozentiger Nitriersäure, auf **1** ist keine Zersetzung zu beobachten. **1** zieht orangefarben auf Seide auf, ist jedoch nicht sonderlich lichtbeständig.

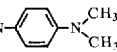
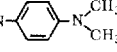
Das IR-Spektrum von **1** zeigt eine NH-Schwingung bei 3200/cm. Im NMR-Spektrum geht die Absorption für das NH-Proton im Rauschen unter, jedoch ist bei **9** und **10** dieses Signal bei  $\tau -2.8$  zu erkennen. Das NMR-Spektrum von **1** zeigt drei deutliche Banden bei  $\tau$  1.36, 1.84–2.20 und 2.80 im Verhältnis 2 : 3 : 1. Durch Vergleich mit den NMR-Spektren der Verbindungen **9** und **10** sind diese Banden den vier  $\alpha$ -Protonen der beiden Pyridylreste, den zwei Isoindol-Protonen in 5- und 6-Stellung, den vier  $\beta$ -Protonen der Pyridylreste und den zwei Isoindol-Protonen in 4- und 7-Stellung zuzuschreiben. Hieraus ergibt sich auch, daß analog zu 3-[Pyridyl-(4)]-indol<sup>4)</sup> die Pyridylreste in  $\gamma$ -Stellung mit dem Isoindolkern verbunden sind.

Natürlich können auch am Sechsring substituierte Phthalimidine in gleicher Weise umgesetzt werden, z.B. 6-Nitro- oder 6-Amino-phthalimidin oder aus diesem gewonnene Azoverbindungen. **2–4** sind nicht die ersten am 6-Ring substituierten Isoindole. Abgesehen von den von *Bender* und *Bonnett* dargestellten Dimethylisoindolen<sup>10)</sup> haben soeben *Fryer* und Mitarbb. Chlor-isoindole<sup>11)</sup> beschrieben. Wir selbst haben vor einiger Zeit aus 6-Nitro-phthalimidin mittels Vilsmeier-Reagenz 1-Chlor-6-nitro-2-methyl-3-dimethylaminomethylen-isoindoleninium-perchlorat dargestellt (unveröffentlicht).

Die Pyridylierungsreaktion läßt sich in gleicher Weise mit am Stickstoff substituierten Phthalimidinen durchführen (Verbindungen **5–8**).



1-11

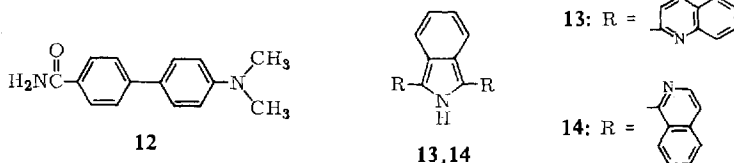
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>1</b>	H	H	H
<b>2</b>	H	NO <sub>2</sub>	H
<b>3</b>	H	NHCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>4</b>	H	-N=N- 	H
<b>5</b>	CH <sub>3</sub>	H	H
<b>6</b>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H
<b>7</b>	CH <sub>3</sub>	NHCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>8</b>	CH <sub>3</sub>	-N=N- 	H
<b>9</b>	H	H	CH <sub>3</sub>
<b>10</b>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>11</b>	H	H	Br

Bei der Pyridylierung von 6-[*p*-Dimethylamino-benzolazo]-isoindolinon-(1) entsteht nicht nur **4**, sondern außerdem durch eine unübersichtliche Ringspaltung und Teilfragmentierung des Ausgangsphthalimidins das noch unbekannte Benzamid **12**.

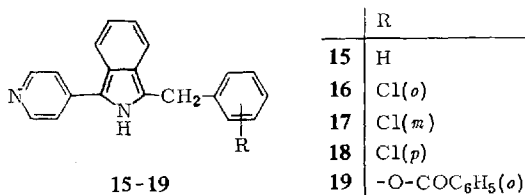
<sup>10)</sup> C. O. Bender und R. Bonnett, Chem. Commun. 1966, 198.

<sup>11)</sup> R. J. Fryer, J. V. Earley und L. H. Sternbach, J. org. Chemistry 34, 649 (1969).

Für die Umsetzung mit Phthalimidinen eignen sich nicht nur Pyridin, sondern auch Pyridinderivate, etwa  $\beta$ -Methyl-, -Äthyl- oder -Brom-pyridin (Verbindungen 9–11), sowie allgemein stickstoffhaltige heterocyclische Basen, z. B. Chinolin (Verbindung 13) oder Isochinolin (Verbindung 14).



Während bei dem bis hierher behandelten Verfahren die heterocyclische Base in 1- und 3-Stellung eintritt, erhält man mit nur *einem* Basenrest substituierte Isoindole, wenn man von 3-substituierten Phthalimidinen ausgeht. Man kann z. B. 3-Benzylphthalimidin (aus den entsprechenden Benzalderivaten durch Hydrierung zu erhalten) mit Cyclimoniumsalzen (z. B. Pyridin und einem Acylhalogenid) zu den Isoindolen 15–19 umsetzen.



Derartige Verbindungen sind, auch in 2-Stellung substituiert (entspr. 5–8), ebenfalls sehr stabil.

Die Mitteilungen über Isoindole gedenken wir fortzusetzen und dabei auf die Stabilitätsverhältnisse und Reaktionen dieser Körperklasse einzugehen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe.

### Beschreibung der Versuche

Zur Aufnahme der IR-Spektren wurden KBr-Preßlinge verwendet. Meßgerät „infracord“ (Perkin-Elmer). Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian-Gerät A60 aufgenommen.

1.3-Di-[pyridyl-(4)]-isoindol (1): 1.33 g (0.01 Mol) *Phthalimidin* (Isoindolinon-(1)) werden in 9.0 g (0.114 Mol) *Pyridin* gelöst und langsam 4.6 ccm (0.04 Mol) *Benzoylchlorid* zugegeben. Anschließend erwärmt man 2 Stdn. auf 100°. Nach dem Abkühlen scheidet sich das *Dihydrochlorid* in dunkelroten Kristallen ab. Man saugt ab, wäscht mit Äther, löst in Methanol und etwas konz. Salzsäure und fällt mit konz. *Ammoniak* unter Rühren die freie Base. Aus Äthanol gelbe feinkristalline Nadelchen, Schmp. 328–330° (Zers.). Ausb. 1.7 g (62%).

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (271.3) Ber. C 79.68 H 4.83 N 15.49 Gef. C 79.32 H 4.37 N 15.72

IR:  $\nu_{\text{NH}}$  3205;  $\nu_{\text{C=N}}$  1600/cm.

NMR (DMSO): 4  $\alpha$ -H Pyridin d  $\tau$  1.36 ( $J = 5$  Hz); 4  $\beta$ -H Pyridin + 5- und 6-H Isoindol m 1.84–2.20; 4- und 7-H Isoindol d (aufgespalten) 2.80 ( $J_{4,5} = 6$  Hz,  $J_{4,6} = 2$  Hz); Verhältnis 2 : 3 : 1.

5-Nitro-1.3-di-[pyridyl-(4)]-isoindol (2): 3.6 g (0.02 Mol) 6-Nitro-isoindolinon-(1)<sup>12</sup> werden in 18.0 g (0.228 Mol) *Pyridin* suspendiert und mit 9.2 ccm (0.08 Mol) *Benzoylchlorid* versetzt. Die Substanz geht dabei violett in Lösung. Dann erhitzt man 2 Stdn. auf 100°, kühlt ab, filtriert die ausgefallenen Kristalle schnell ab und wäscht mit viel Äther. Dann wird der Niederschlag in halbverdünnter *Salzsäure* in der Hitze gelöst und die Lösung filtriert. Im Filtrat wird die freie Base (orangefarbene Kristalle) mit überschüss. konz. *Ammoniak* ausgefällt. Aus DMSO/Methanol Schmp. über 300°. Ausb. 600 mg (9.5%).

$C_{18}H_{12}N_4O_2$  (316.3) Ber. C 68.35 H 3.83 N 17.71 Gef. C 68.12 H 3.71 N 17.84

IR:  $\nu_{NH}$  3205;  $\nu_{C=N}$  1600;  $\nu_{NO_2}$  1515, 1342/cm (sym.).

5-Benzamino-1.3-di-[pyridyl-(4)]-isoindol (3): Zu 1.48 g (0.01 Mol) 6-Amino-isoindolinon-(1)<sup>12</sup> in 9.0 g (0.114 Mol) *Pyridin* werden langsam 4.6 ccm (0.04 Mol) *Benzoylchlorid* gegeben, wobei sich die Lösung violett verfärbt. Anschließend erwärmt man 2 Stdn. auf 100°. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, der schwarze Rückstand mit eiskaltem Aceton gewaschen und mit Wasser und etwas konz. *Salzsäure* erwärmt. Der größte Teil geht rot in Lösung. Man versetzt das Filtrat mit konz. *Ammoniak*. Der braungelbe Niederschlag wird mit viel Wasser gewaschen. Aus DMSO/Methanol gelbes Pulver, Schmp. 321–323° (Zers.). Ausb. 1.4 g (36%).

$C_{25}H_{18}N_4O$  (390.4) Ber. C 76.91 H 4.65 N 14.35 Gef. C 76.65 H 4.80 N 14.48

IR:  $\nu_{NH}$  3333;  $\nu_{C=O}$  1667;  $\nu_{C=N}$  1600/cm.

5-[p-Dimethylamino-benzolazo]-1.3-di-[pyridyl-(4)]-isoindol (4): Zu 1.4 g (0.005 Mol) 6-[p-Dimethylamino-benzolazo]-isoindolinon-(1) [erhalten durch Kupplung von 6-Amino-isoindolinon-(1)<sup>12</sup> mit Dimethylanilin. Aus Methanol/Äther Schmp. über 300° (Zers.)] in 4.5 g (0.057 Mol) *Pyridin* werden langsam 2.3 ccm (0.02 Mol) *Benzoylchlorid* gegeben. Man erhitzt 2 Stdn. auf 100°, erwärmt nach dem Abkühlen mit konz. *Salzsäure* kurz auf dem Wasserbad, kühlt und filtriert ab. Der Rückstand ist Benzoesäure. Aus dem Filtrat fällt mit konz. *Ammoniak* ein brauner Niederschlag, der mit Wasser und dann mit Äther gewaschen wird. Er wird an  $Al_2O_3$  (Brockmann) chromatographiert (Laufmittel Chloroform). Die erste dunkelbraune Fraktion wird getrennt aufgefangen. Nach Auswaschen der Säule mit Chloroform/Methanol (40:1) wird sehr weit eingengt und in Methanol aufgenommen. Nach Kühlung braune Kristalle vom Schmp. 286°. Nach Rechromatographie in Chloroform wird soweit wie möglich eingengt, dann in Methanol aufgenommen. Hellbraune Kristalle vom Schmp. über 300°. Ausb. 0.59 g (28%).

$C_{26}H_{22}N_6$  (418.5) Ber. C 74.61 H 5.30 N 20.08 Gef. C 74.45 H 5.40 N 19.84

IR:  $\nu_{NH}$  3205;  $\nu_{C=N}$  1600/cm.

Aufarbeitung der 1. Fraktion:

4-[p-Dimethylamino-phenyl]-benzamid (12): Die braune Lösung wird soweit wie möglich konzentriert und noch einmal mit Chloroform chromatographiert. Die erste, leicht gelbliche Fraktion wird eingengt, der Rückstand in Methanol aufgenommen. In der Kälte fallen gelbliche Kristalle aus. Schmp. 221°. Nach Behandeln mit A-Kohle und Umkristallisieren aus Methanol farblose Nadeln. Schmp. 224°. Ausb. 120 mg (10%).

$C_{15}H_{16}N_2O$  (240.3) Ber. C 74.97 H 6.71 N 11.65

Gef. C 74.73 H 6.76 N 11.55 Mol.-Gew. 240 (massenspektroskop.)

IR:  $\nu_{NH}$  3333;  $\nu_{N-CH_3}$  3000;  $\nu_{C=O}$  1667/cm.

NMR (DMSO): Phenyl m (Überlagerung von 2 AB-Systemen)  $\tau$  2.00 und 2.44;  $CONH_2$  d 3.24 ( $J = 8$  Hz);  $N(CH_3)_2$  s 7.14; Verhältnis 4:1:3.

<sup>12</sup> W. Borsche, K. Diacont und H. Hanau, Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 675 (1934).

*2-Methyl-1.3-di-[pyridyl-(4)]-isoindol (5)*: 1.45 g (0.01 Mol) *N-Methyl-isoindolinon-(1)* werden wie bei **1** behandelt. Aus Acetonitril gelbe Prismen, Schmp. 165°. Ausb. 1.85 g (65%).

$C_{19}H_{15}N_3$  (285.4) Ber. C 79.96 H 5.30 N 14.73 Gef. C 79.99 H 5.27 N 15.06

IR:  $\nu_{N-CH_3}$  3125;  $\nu_{C=N}$  1613/cm.

*5-Nitro-2-methyl-1.3-di-[pyridyl-(4)]-isoindol (6)*: 3.84 g (0.02 Mol) *6-Nitro-2-methyl-isoindolinon-(1)*<sup>12)</sup> werden in 18.0 g (0.23 Mol) *Pyridin* tropfenweise mit 9.2 ccm (0.08 Mol) *Benzoylchlorid* versetzt. Dann wird 2 Stdn. bei 80° gerührt, wobei starke kirschrote Färbung auftritt. Nach dem Abkühlen fällt eine gelbe Substanz aus (unreine Benzoesäure), die abfiltriert wird. Das ölige Filtrat wird mit heißem Wasser und mit etwas konz. *Salzsäure* aufgeköcht. Nach Abfiltrieren wird mit konz. *Ammoniak* versetzt, die rotbraune flockige Substanz abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol rubinrotes Pulver (sehr hygroskopisch), Schmp. 250°. Ausb. 1.2 g (18%).

$C_{19}H_{14}N_4O_2$  (330.4) Ber. C 69.07 H 4.27 N 16.96 Gef. C 68.84 H 4.60 N 16.95

IR:  $\nu_{N-CH_3}$  3125;  $\nu_{C=N}$  1613;  $\nu_{NO_2}$  1515, 1342/cm (sym.).

*5-Benzamino-2-methyl-1.3-di-[pyridyl-(4)]-isoindol (7)*: 1.62 g (0.01 Mol) *6-Amino-2-methyl-isoindolinon-(1)*<sup>12)</sup> werden in 9.0 g (0.114 Mol) *Pyridin* tropfenweise mit 4.6 ccm (0.04 Mol) *Benzoylchlorid* versetzt. Es wird 2 Stdn. auf 100° erwärmt, nach dem Abkühlen die rotbraune Lösung abfiltriert und mit Äther nachgewaschen. Der Rückstand wird in Wasser und etwas konz. *Salzsäure* in der Wärme gelöst, das heiße Filtrat mit konz. *Ammoniak* versetzt, die orangegelbe Base abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet. Gelbes Pulver aus DMSO/Methanol, Schmp. 170° (Zers.). Ausb. 1.9 g (47%).

$C_{26}H_{20}N_4O$  (404.5) Ber. C 77.19 H 4.98 N 13.85 Gef. C 77.30 H 4.72 N 13.70

IR:  $\nu_{NH}$  3333;  $\nu_{N-CH_3}$  3125;  $\nu_{C=O}$  1667;  $\nu_{C=N}$  1600/cm.

*5-[p-Dimethylamino-benzolazo]-2-methyl-1.3-di-[pyridyl-(4)]-isoindol (8)*: 1.5 g (0.005 Mol) *6-[p-Dimethylamino-benzolazo]-2-methyl-isoindolinon-(1)* (dargestellt durch Kupplung analog **4**. Aus Methanol Schmp. 208–210°) werden in 4.5 g (0.057 Mol) *Pyridin* suspendiert und mit 2.3 ccm (0.02 Mol) *Benzoylchlorid* versetzt. Man erhitzt ca. 2 Stdn. auf 100°. Beim Abkühlen fallen rote Kristalle an, die schnell abfiltriert und sofort in heißem Wasser und wenig konz. *Salzsäure* gelöst werden. Man filtriert ab und versetzt das Filtrat mit konz. *Ammoniak*. Der braune Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Trockene Rohausb. 1.6 g (74%). Man chromatographiert an  $Al_2O_3$  nach Brockmann (Laufmittel Chloroform). Die zweite weinrote Fraktion gibt nach Einengen eine braune Substanz vom Schmp. 265°. Sie wird in Methanol aufgeköcht, der darin unlösliche Rückstand abfiltriert. Aus Methanol rotbraune glitzernde Kristalle vom Schmp. 268°.

$C_{27}H_{24}N_6$  (432.5) Ber. C 74.97 H 5.60 N 19.43 Gef. C 74.75 H 5.54 N 19.32

IR:  $\nu_{N-CH_3}$  3030;  $\nu_{C=N}$  1600/cm.

*1.3-Bis-[3-methyl-pyridyl-(4)]-isoindol (9)*: Man erhitzt 1.33 g (0.01 Mol) *Isoindolinon-(1)* in 4.65 g (0.05 Mol)  $\beta$ -*Picolin* mit 4.6 ccm (0.04 Mol) *Benzoylchlorid* 2 Stdn. auf 100° und läßt nach dem Erkalten längere Zeit stehen. Die dunkelrote Kristallmasse wird abgesaugt und mit viel Äther gewaschen. Dann wird in Methanol gelöst und die freie Base mit konz. *Ammoniak* gefällt. Gelbe Nadelchen aus Methanol/Wasser, Schmp. 230–232°. Ausb. 2.15 g (72%).

$C_{20}H_{17}N_3$  (299.4) Ber. C 80.23 H 5.72 N 14.03 Gef. C 80.14 H 5.84 N 13.60

IR:  $\nu_{NH}$  3205;  $\nu_{C-CH_3}$  3030;  $\nu_{C=N}$  1600/cm.

NMR (DMSO- $d_6$ ): NH br. s  $\tau$  -2.80; 4  $\alpha$ -H Pyridin d 1.50 ( $J = 5$  Hz); 2  $\beta$ -H Pyridin + 5- und 6-H Isoindol m 2.30–2.56; 4- und 7-H Isoindol d (aufgespalten) 2.90 ( $J_{4,5} = 6$  Hz,  $J_{4,6} = 2$  Hz);  $CH_3$  s 7.50; Verhältnis 1 : 4 : 4 : 2 : 6.

*1.3-Bis-[3-äthyl-pyridyl-(4)]-isoindol (10)*: Darstellung analog **9**. Gelbe Nadelchen, Schmp. 194°. Ausb. 1.7 g (52%).

$C_{22}H_{21}N_3$  (327.4) Ber. C 80.70 H 6.46 N 12.83 Gef. C 80.50 H 6.69 N 12.58

IR:  $\nu_{NH}$  3205;  $\nu_{C-C_2H_5}$  3125;  $\nu_{C=N}$  1600/cm.

NMR (DMSO- $d_6$ ): NH br. s  $\tau$  -2.80; 4  $\alpha$ -H Pyridin d 1.50 ( $J = 5$  Hz); 2  $\beta$ -H Pyridin + 5- und 6-H Isoindol m 2.36–2.64; 4- und 7-H Isoindol d (aufgespalten) 2.96 ( $J_{4,5} = 6$  Hz,  $J_{4,6} = 2$  Hz);  $-CH_2-CH_3$  q 7.10 ( $J = 7$  Hz);  $-CH_2-CH_3$  t 9.00 ( $J = 7$  Hz); Verhältnis 1 : 4 : 4 : 2 : 4 : 6.

*1.3-Bis-[3-brom-pyridyl-(4)]-isoindol (11)*: 1.33 g (0.01 Mol) *Isoindolinon-(1)* werden in 5.0 ccm (0.052 Mol) *3-Brom-pyridin* mit 4.6 ccm (0.04 Mol) *Benzoylchlorid* tropfenweise versetzt. Die dunkelrote Lösung wird ca. 3 Stdn. auf 100° erwärmt, dann in heißes Wasser gegeben und mit etwas *Eisessig* versetzt. Das obenauf schwimmende schwarze Öl wird verworfen und die filtrierte Lösung mit konz. *Ammoniak* alkalisiert. Es fällt eine dunkelgrüne Substanz aus, die abfiltriert und mit etwas Äther gewaschen wird. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol gelbe verfilzte Nadelchen, Schmp. 183°. Ausb. 1.2 g (28%).

$C_{18}H_{11}Br_2N_3$  (429.1) Ber. C 50.38 H 2.58 N 9.80 Gef. C 50.41 H 2.83 N 9.68

IR:  $\nu_{NH}$  3448;  $\nu_{C=N}$  1587/cm.

*1.3-Di-[chinolyl-(2)]-isoindol (13)*: Zu 6.65 g (0.05 Mol) *Isoindolinon-(1)* in 32.4 g (0.25 Mol) *Chinolin* läßt man langsam 23.0 ccm (0.2 Mol) *Benzoylchlorid* tropfen. Danach wird 30 Min. auf 100° erhitzt und dann 15 Min. auf 150°. Dann rührt man noch 4 Stdn., nimmt den Rückstand in 30 ccm Äther auf, saugt schnell ab und wäscht mit viel Äther nach. Die Lösung des *Dihydrochlorids* in etwas Methanol wird mit *Natronlauge* auf pH 13 gebracht. Schmp. 180° (aus Methanol), Ausb. 2 g (ca. 11%) hellbraune Plättchen.

$C_{26}H_{17}N_3$  (371.4) Mol.-Gew. 371 (massenspektroskop.)

IR:  $\nu_{NH}$  3448;  $\nu_{C=N}$  1653/cm.

*1.3-Di-[isochinolyl-(1)]-isoindol (14)*: Zu 2.66 g (0.02 Mol) *Isoindolinon-(1)* in 25.8 g (0.2 Mol) *Isochinolin* läßt man bei 40° langsam 9.2 ccm (0.08 Mol) *Benzoylchlorid* tropfen. Die Lösung färbt sich dabei hellrot. Danach wird 1.5 Stdn. auf 120° erhitzt, nach dem Abkühlen die Masse mit Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und mit viel Äther nachgewaschen. Das rotviolette *Dihydrochlorid* wird in Methanol gelöst und mit 4 *n NaOH* die Base als braunflockiger Niederschlag gefällt. Schmp. 208–210° (Zers.) (aus Essigester/Petroläther hellbraunes Pulver). Ausb. 1.3 g (17%).

$C_{26}H_{17}N_3$  (371.4) Mol.-Gew. 371 (massenspektroskop.)

IR:  $\nu_{NH}$  3448;  $\nu_{C=N}$  1653/cm.

*3-Benzyl-1-[pyridyl-(4)]-isoindol-hydrochlorid (15·HCl)*: 890 mg (0.004 Mol) *3-Benzyl-isoindolinon-(1)*<sup>13</sup> werden unter gelindem Erwärmen in 1.6 g *Pyridin* (0.02 Mol) gelöst und dann 0.92 ccm (0.008 Mol) *Benzoylchlorid* zugetropft. Dabei tritt sofort dunkelrote Färbung und starke Erwärmung auf. Anschließend wird noch 2 Min. im Wasserbad auf 70° erwärmt und anschließend 2 Stdn. stengelassen. Danach gibt man 2 ccm Methanol zu und stellt

<sup>13</sup> S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 2867 (1887).

2 Stdn. in Eis. Das kristallisierte braune Rohprodukt gibt aus Methanol goldgelbe Nadelchen, Schmp. 260° (Zers.). Ausb. 1.05 g (82%).

$C_{20}H_{17}N_2Cl$  (320.8) Ber. C 74.88 H 5.34 N 8.75 Gef. C 74.62 H 5.27 N 8.73

IR:  $\nu_{NH}$  3401;  $\nu_{CH_2}$  2941;  $\nu_{C=N}$  1634/cm.

NMR(TFE): 2  $\alpha$ -H Pyridin  $d \tau$  1.00 ( $J = 5$  Hz); 2  $\beta$ -H Pyridin + 4 H (Isoindol) m 1.70 bis 2.26; Phenyl s 2.54;  $-\text{CH}_2-$  s 5.06; Verhältnis 2 : 6 : 5 : 2.

3-[2-Chlor-benzyliden]-isoindolinon-(1): Zu 5.0 g (37.6 mMol) Isoindolinon-(1) in 190 ccm 4n NaOH gibt man 5.28 g (37.6 mMol) o-Chlor-benzaldehyd in etwas Methanol und erhitzt 2.5 Stdn. auf 100°. Das ausgefallene Produkt kommt aus viel Methanol in farblosen verfilzten Nadeln, Schmp. 233–234°. Ausb. 2.9 g (34%).

IR:  $\nu_{NH}$  3175;  $\nu_{C=O}$  1724/cm.

3-[2-Chlor-benzyl]-isoindolinon-(1): Mit Palladiummohr und Wasserstoff wird obiges Produkt [2.55 g (0.01 Mol)] 2 Tage in Äthanol geschüttelt. Nach Abziehen des Äthanol farblose Substanz, aus Methanol farblose verfilzte Nadeln, Schmp. 163–165°. Ausb. 2.44 g (95%).

IR:  $\nu_{NH}$  3175;  $\nu_{CH_2}$  3030;  $\nu_{C=O}$  1724/cm.

3-[2-Chlor-benzyl]-1-[pyridyl-(4)]-isoindol (16): 2.57 g (0.01 Mol) 3-[2-Chlor-benzyl]-isoindolinon-(1) werden in 9.0 g (0.114 Mol) Pyridin tropfenweise mit 4.6 ccm (0.04 Mol) Benzoylchlorid versetzt. Dann wird kurz auf ca. 70° erwärmt, über Nacht bei Raumtemp. gerührt, der zähe rote Brei abfiltriert und mit viel Äther gewaschen. Rote pulverige Substanz, die in Methanol suspendiert und mit konz. Ammoniak versetzt wird. Die gelbliche voluminöse Substanz wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen; aus Methanol gelbliche Nadeln, Schmp. 209° (Zers.), Ausb. 2.2 g (70%).

$C_{20}H_{15}ClN_2$  (318.8) Ber. C 75.35 H 4.74 N 8.79 Gef. C 75.66 H 4.60 N 8.66

IR:  $\nu_{NH}$  3401;  $\nu_{CH_2}$  3030;  $\nu_{C=N}$  1600/cm.

3-[3-Chlor-benzyliden]-isoindolinon-(1): 17.35 g (0.124 Mol) m-Chlor-benzaldehyd, gelöst in Methanol, werden zu 16.45 g (0.124 Mol) Isoindolinon-(1) in 620 ccm 4n NaOH gegeben und die sich dabei orangegelb färbende Lösung 2 Stdn. bei 100° gerührt. Die Substanz fällt als zähes Öl an. Die Natronlauge wird dekantiert und das Öl in Methanol ausgekocht. Farblose Substanz, Schmp. 200°. Ausb. 7.6 g (24%).

IR:  $\nu_{NH}$  3175;  $\nu_{C=O}$  1709/cm.

3-[3-Chlor-benzyl]-isoindolinon-(1): 6.4 g (0.025 Mol) 3-[3-Chlor-benzyliden]-isoindolinon-(1) werden in 200 ccm Eisessig mit 70 mg Platinoxid hydriert. Die Hydrierung ist nach 6 Stdn. beendet. Der Eisessig wird soweit wie möglich im Rotavapor abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und das anfallende Öl im Eisbad zur Kristallisation gebracht. Aus Methanol farblose glitzernde Nadeln, Schmp. 126°. Ausb. 6.3 g (98%).

IR:  $\nu_{NH}$  3175;  $\nu_{CH_2}$  3030;  $\nu_{C=O}$  1695/cm.

3-[3-Chlor-benzyl]-1-[pyridyl-(4)]-isoindol (17): 2.57 g (0.01 Mol) 3-[3-Chlor-benzyl]-isoindolinon-(1) werden in 9.0 g (0.114 Mol) Pyridin tropfenweise mit 4.6 ccm (0.04 Mol) Benzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich sofort gelbbraun, wird ganz kurz auf ca. 70° erwärmt und 3 Stdn. bei Raumtemp. gerührt (Rotbraunfärbung und Erstarren). Der Brei wird mit Äther angeteigt, abgesaugt und mit viel Äther nachgewaschen, das rote Pulver in der Wärme in Methanol gelöst, die Base mit konz. Ammoniak ausgefällt, abgesaugt und mit viel Wasser nachgewaschen. Gelbliche Nadeln aus Aceton, Schmp. 200° (Zers.). Ausb. 2.74 g (86%).

$C_{20}H_{15}ClN_2$  (318.8) Ber. C 75.35 H 4.74 N 8.79 Gef. C 75.35 H 4.84 N 8.98

IR:  $\nu_{\text{NH}}$  3401;  $\nu_{\text{CH}_2}$  2941;  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1600/cm.

3-[4-Chlor-benzyliden]-isoindolinon-(1): 17.35 g (0.124 Mol) 4-Chlor-benzaldehyd in etwas Methanol und eine Lösung von 16.45 g (0.124 Mol) Isoindolinon-(1) in 620 ccm 4 n NaOH werden 2 Stdn. bei 100° gerührt. Die ausgefallene Substanz wird nach Dekantieren mit Methanol ausgekocht und aus viel Methanol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 227°. Ausb. 13.6 g (42%).

IR:  $\nu_{\text{NH}}$  3175;  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1695/cm.

3-[4-Chlor-benzyl]-isoindolinon-(1): 12.8 g (0.05 Mol) 3-[4-Chlor-benzyl]-isoindolinon-(1) werden in 150 ccm Äthanol suspendiert und mit 100 mg Platinoxid hydriert. Nach 24 Stdn. tritt Lösung ein. Die Substanz wird zweimal aus viel Ligroin und dann aus wenig Äthanol umkristallisiert. Farblose glitzernde Nadeln vom Schmp. 157°. Ausb. 7.7 g (60%).

IR:  $\nu_{\text{NH}}$  3175;  $\nu_{\text{CH}_2}$  3030;  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1695/cm.

3-[4-Chlor-benzyl]-1-[pyridyl-(4)]-isoindol (18): Ansatz wie bei 17. Die viskose rotbraune Flüssigkeit wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt, der zähe Brei mit Äther versetzt, abgesaugt und mit viel Äther nachgewaschen. Das rote Pulver wird in Methanol suspendiert, mit konz. Ammoniak versetzt, der grünliche Niederschlag abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 210° (Zers.). Ausb. 2.8 g (88%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$  (318.8) Ber. C 75.35 H 4.74 N 8.79 Gef. C 75.55 H 4.94 N 9.04

IR:  $\nu_{\text{NH}}$  3401;  $\nu_{\text{CH}_2}$  2941;  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1600/cm.

3-[2-Hydroxy-benzyliden]-isoindolinon-(1): 13.3 g (0.1 Mol) Isoindolinon-(1) werden in 250 ccm 4 n NaOH unter Erwärmen gelöst, dann gibt man 12.2 g (0.1 Mol) Salicylaldehyd zu und erhitzt ca. 1 Stde. auf 110°. Das Reaktionsgemisch wird orangegelb. Nach Abkühlen und Stehenlassen über Nacht fällt ein kristallines ockergelbes Salz aus, das abfiltriert und mit 2 n HCl bis zur sauren Reaktion versetzt wird. Gelblicher Niederschlag, aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 235–237°. Ausb. 12.4 g (50%).

IR:  $\nu_{\text{NH,OH}}$  3333;  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1681/cm.

3-[2-Hydroxy-benzyl]-isoindolinon-(1): 11.9 g (0.05 Mol) 3-[2-Hydroxy-benzyliden]-isoindolinon-(1) werden in 200 ccm Eisessig mit 100 mg Platinoxid hydriert. Innerhalb 4 Stdn. wird die ber. Wasserstoff-Menge aufgenommen. Der Eisessig wird soweit wie möglich abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und das farblose Öl in Eis zur Kristallisation gebracht, aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 182°. Ausb. 10.9 g (91%).

IR:  $\nu_{\text{NH,OH}}$  3226;  $\nu_{\text{CH}_2}$  3030;  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1681/cm.

3-[2-Benzoyloxy-benzyl]-1-[pyridyl-(4)]-isoindol (19): Zu 2.4 g (0.01 Mol) 3-[2-Hydroxy-benzyl]-isoindolinon-(1) in 9.0 g (0.114 Mol) Pyridin werden 4.6 ccm (0.04 Mol) Benzoylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird dabei warm und färbt sich rot. Es wird 2 Min. auf 70° erwärmt, dann bei Raumtemp. über Nacht gerührt, der kristalline Brei abgesaugt, mit viel Äther gewaschen, das rotbraune Pulver in Methanol gelöst und die Base mit konz. Ammoniak ausgefällt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol verfilzte gelbliche Nadelchen, Schmp. 206° (Zers.). Ausb. 3.04 g (75.5%).

$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (404.5) Ber. C 80.16 H 4.98 N 6.93 Gef. C 80.06 H 5.13 N 7.14

IR:  $\nu_{\text{NH}}$  3390;  $\nu_{\text{CH}_2}$  3030;  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  1724;  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1600;  $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$  1266/cm.