

Hans-Jörg W. Vollmann¹⁾, Karl Brederick und Hellmut Brederick

Synthesen in der heterocyclischen Reihe, XVI²⁾

Synthesen und Reaktionen 3-substituierter 1-Oxo-2.3-dihydro-1*H*-isoindole (= 3-substituierter Phthalimidine) und 1-Oxo-1*H*-isoindole

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 2. Mai 1972)

o-Benzoyl-benzoesäuren und deren funktionelle Derivate (**1**) reagieren in der Hitze mit Säureamiden (**2a–d**), Harnstoff (**2e**), *p*-Toluolsulfonamid (**2f**) und Carbamidsäureestern (**2g, h**) zu 3-amino-substituierten 1-Oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindolen (**3**) und mit Formamid/Ameisensäure zu 1-Oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindolen (**7**) (= 3-Aryl-phthalimidinen). Erhitzen von **3** mit Ameisensäure führt ebenfalls zu **7**, Hydrolyse bzw. Alkoholyse von **3** ergibt die 3-Hydroxy- (**4**) bzw. 3-Alkoxy-1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindole (**6**), die man auch direkt durch Erhitzen von **1** mit **2** und Hydrolyse bzw. Alkoholyse des entstandenen Schmelzkuchens erhält. Aus **4** und **6** entstehen in einer Schmelzreaktion 1-Oxo-3-aryl-1*H*-isoindole (**5**), die XH-aktive Verbindungen zu 3-substituierten 1-Oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindolen (**6, 9, 10**), Bis-[1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1*H*-isoindolyl-(3)]-aminen (**8**), -äthern (**11**) und -sulfiden (**12**) addieren.

Syntheses in the Heterocyclic Series, XVI²⁾

Syntheses and Reactions of 3-Substituted 1-Oxo-2.3-dihydro-1*H*-isoindoles
(= 3-Substituted Phthalic Imidines) and 1-Oxoisoindoles

o-Benzoylbenzoic acids and their functional derivatives (**1**) react with acid amides (**2a–d**), urea (**2e**), *p*-toluenesulfonamide (**2f**), and carbamic acid esters (**2g, h**) under heating to give 3-amino-substituted 1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindoles (**3**), and with formamide/formic acid to give 1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindoles (**7**) (= 3-arylphthalic imidines). Heating of **3** with formic acid also yields **7**. Hydrolysis or alcoholysis of **3** affords the 3-hydroxy- (**4**) or 3-alkoxy-1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindoles (**6**), respectively. Fusion of **1** with **2** and subsequent hydrolysis or alcoholysis also yields **4** or **6**, respectively. Melting of **4** or **6** gives 1-oxo-3-aryl-1*H*-isoindoles (**5**). **5** adds to hydrogen active compounds to give 3-substituted 1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindoles (**6, 9, 10**), bis(1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1*H*-3-isoindolyl)amines (**8**), -ethers (**11**), or -sulfides (**12**).

¹⁾ H.-J. W. Vollmann, Dissertation, Univ. Stuttgart 1961.

²⁾ XV. Mitteil.: H. Brederick und H.-J. W. Vollmann, Chem. Ber. 105, 2271 (1972).

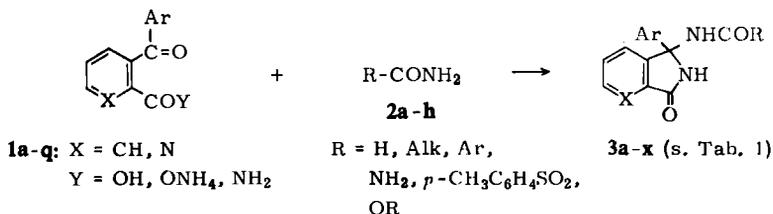
Die vorliegenden Untersuchungen wurden bereits in den Jahren 1959–1961 durchgeführt, die Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wurde jedoch bis jetzt zurückgestellt^{1,3)}. Soweit nach Abschluß unserer Untersuchungen über gleiche oder ähnliche Versuche berichtet wurde, wird darauf eingegangen.

3-Amino-substituierte 1-Oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1H-isoindole (3)

In der vorhergehenden Mitteilung²⁾ haben wir über die Umsetzung von *o*-Cyanbenzophenon mit Formamid zu 3-Formamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (**3a**) berichtet.

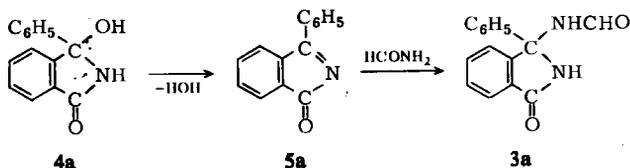
Nummehr schildern wir Umsetzungen von *o*-Aroyl-benzoesäuren und deren Ammoniumsalzen bzw. Amiden **1** mit Säureamiden, Harnstoff, *p*-Toluolsulfonsäureamid und Carbamidsäureestern **2**.

Beim Erhitzen der Reaktionspartner entstehen die entsprechenden 3-Acylamino- (**3a–g**), 3-Ureido- (**3h–s**), 3-*p*-Toluolsulfonylamino- (**3t**) und 3-Alkoxy-carbonylamino-1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1H-isoindole (**3u–x**) (Tab. 1).



Die Umsetzung von *o*-Benzoyl-benzoesäure bzw. -benzamid mit Formamid wurde erstmals von Caronna und Palazzo 1953 beschrieben⁴⁾. Nach Auffassung der Autoren handelt es sich um eine Leuckart-Reaktion, bei der ein Formyl-Zwischenprodukt gebildet wird (s. auch l. c.²⁾).

Nachdem das *o*-Benzoyl-benzamid (**1p**) in der ringgeschlossenen Form als 3-Hydroxy-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (**4a**) vorliegt^{5,6)}, kann man annehmen, daß die *o*-Aroyl-benzoesäuren bzw. deren Ammoniumsalze (bei **1a–o**) zunächst in die ringgeschlossenen Säureamide übergehen, aus denen unter Wasserabspaltung die 1-Oxo-3-aryl-1H-isoindole **5** und durch anschließende Addition des Säureamids die 3-amino-substituierten 1-Oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1H-isoindole (**3**) entstehen (s. unten), z. B.



³⁾ Cassella Farbwerke Mainkur A.-G. (Erf. H. Brederick, H. Vollmann und K. Brederick) D.A.S. 1445491 (Anm. v. 27. 2. 63); Cassella Farbwerke Mainkur A.-G. (Erf. H. Brederick und H. Vollmann) D.A.S. 1545680 (Anm. v. 27. 2. 63); Cassella Farbwerke Mainkur A.-G. (Erf. H. Brederick, H. Vollmann und K. Brederick) D.A.S. 1445501 (Anm. v. 10. 7. 63); Cassella Farbwerke Mainkur A.-G. (Erf. H. Brederick und H. Vollmann) D.A.S. 1445503 (Anm. v. 27. 7. 63).

⁴⁾ G. Caronna und S. Palazzo, Gazz. chim. ital. **83**, 308 (1953), C. A. **47**, 1294 (1953).

⁵⁾ W. Graf, E. Girod, E. Schmid und W. G. Stoll, Helv. chim. Acta **42**, 1085 (1959).

⁶⁾ W. L. F. Armarego und S. C. Sharma, J. chem. Soc. [London] C 1970, 1600.

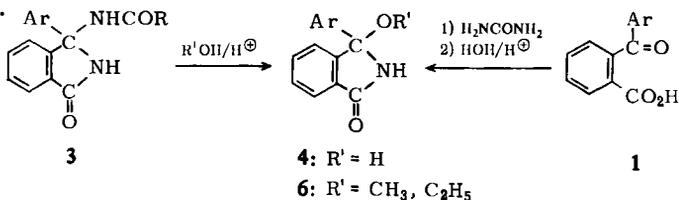
Inzwischen (1970) haben *Warshawsky* und *Ben-Ishai*⁷⁾ im Rahmen ihrer Synthesen von Piperidonen und Isoindolonen die Synthese des 3-Acetamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1*H*-isoindols (**3e**) (von den Autoren als 1-Acetamidino-1-phenyl-3-isoindolinon bezeichnet) aus **1a**, Ammoniumacetat und Essigsäure in Toluol beschrieben.

1966 berichtete auch *Palazzo*⁸⁾ über die Synthese des 3-Ureido-3-phenyl- (**3h**) und 3-Ureido-3-[*p*-chlor-phenyl]-1-oxo-2.3-dihydro-1*H*-isoindols (**3i**) durch Zusammenschmelzen der Benzoylbenzoesäure-Derivate mit Harnstoff.

3-Hydroxy- (**4**) und 3-Alkoxy-1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindole (**6**)

Die 3-amino-substituierten Isoindole **3** lassen sich mit wäßriger Salzsäure oder mit Essigsäure leicht zu 3-Hydroxy- (**4**), mit HCl in Alkoholen zu 3-Alkoxy-1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindolen (**6**) verseifen (Tab. 2).

Zur Synthese von **4** kann man auch den beim Erhitzen der *o*-Benzoyl-benzoesäure mit Harnstoff erhaltenen Schmelzkuchen ohne vorherige Reinigung der Hydrolyse unterwerfen.



Caronna und *Palazzo*⁴⁾ hatten aus dem Isoindol **3a** mit 10proz. wäßriger Salzsäure *o*-Benzoyl-benzoesäure (**1a**) erhalten. Vermutlich führt die höhere Säurekonzentration zu diesem weitergehenden Abbau.

Zu Beginn unserer Untersuchungen war die Synthese von 3-Hydroxy-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1*H*-isoindol (**4a**) bzw. 3-Hydroxy-1-oxo-3-[*p*-chlor-phenyl]-2.3-dihydro-1*H*-isoindol (**4b**) bekannt^{5,9)}. Dazu wurde aus der *o*-Aroyl-benzoesäure mit Phosphorpentachlorid bzw. Thionylchlorid die 3-Chlor-Verbindung dargestellt und anschließend mit wäßrigem oder alkoholischem Ammoniak umgesetzt.

Nach Abschluß unserer Untersuchungen wurden weitere Synthesen von **4** und **6** bekannt.

Mehrere Autoren, z. B. I. c. 6,10,11), arbeiteten ebenfalls über die 3-Chlor-Verbindung, *Palazzo*⁸⁾ setzte 3-Ureido-1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1*H*-isoindole mit salpetriger Säure um. *Schmidt* und *Schliff*¹²⁾ oxydierten das über mehrere Stufen hergestellte 1-Oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1*H*-isoindol (= 3-Phenyl-phthalimidin) mit Natriumdichromat. *Warshawsky* und *Ben-Ishai*⁷⁾ gewannen aus 3-Acetamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1*H*-isoindol mit Butanol/Naphthalin-1-sulfonsäure die 3-Butyloxy-Verbindung. Dieses Verfahren entspricht einer unserer Darstellungsmethoden der 3-Alkoxy-Verbindungen.

Schließlich seien noch die Literaturzitate einiger spezieller Methoden angeführt¹³⁾.

⁷⁾ *A. Warshawsky* und *D. Ben-Ishai*, J. heterocycl. Chem. **7**, 917 (1970).

⁸⁾ *S. Palazzo*, Gazz. chim. ital. **96**, 1641 (1966).

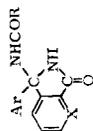
⁹⁾ *C. Gräbe* und *F. Ullmann*, Liebigs Ann. Chem. **291**, 8 (1896).

¹⁰⁾ *M. V. Bhatt*, Tetrahedron [London] **20**, Nr. 4, 803 (1964).

¹¹⁾ *J. Topliss*, *L. W. Konzelmann*, *N. Sperber* und *F. E. Roth*, J. med. Chem. **7** (4), 453 (1964), C. A. **61**, 6981.

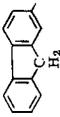
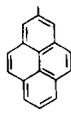
¹²⁾ *R. R. Schmidt* und *E. Schliff*, Chem. Ber. **103**, 3783 (1970).

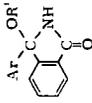
¹³⁾ *R. Borisavljevic*, *J. Bosniak*, *R. J. Mamuzic* und *M. L. Mihailovic*, Glas. Hem. Drus. Beograd **27**, 389 (1962), C. A. **60**, 5390f. (1964); *A. Marsili* und *P. Ricci*, Ann. Chimica **52**, Nr. 1, 112 (1962), C. A. **57**, 7230; *K. Wales*, *P. Bradley*, *J. Viktoria* und *F. W. Wolff*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **128** (2), 581 (1968), C. A. **69**, 58306v; *E. H. Charlesworth* und *P. Mathiapparanam*, Canad. J. Chem. **46** (3), 463 (1968), C. A. **68**, 68780p; *R. I. Fryer*, *J. V. Earley* und *L. H. Sternbach*, J. org. Chemistry **34**, 649 (1969).

Tab. I. 3-Amino-substituierte 1-Oxo-3-aryl-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (3)

| Reaktionspartner | 1-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol (-phthalimidin) | R | Ausb. % (roh) | Schmp. (rein) | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N |
|---|--|--|---------------|---------------------------------------|--|--|
| 1 | RCONH ₂ | | | | | |
| <i>o</i> -Benzoyl-benzoesäure (1a) | Formamid (2a) | C ₆ H ₅ | 91 | 288–290°/ 286°A (ab 255° Zers.) | C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂ (252.3) | Ber. 71.41 4.80 11.10 Gef. 71.15 4.94 11.19 |
| <i>o</i> -[<i>p</i> -Toluyll]-benzoesäure (1b) | 2a | <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ | 71 | 258–260° (Zers.) | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ (266.3) | Ber. 72.16 5.30 10.52 Gef. 71.82 5.29 10.98 |
| <i>o</i> -[<i>p</i> -Anisoyll]-benzoesäure (1c) | 2a | <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ | 69 | 233–235° (Zers.) | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ (282.3) | Ber. 68.07 5.00 9.92 Gef. 67.75 5.21 10.01 |
| <i>o</i> -[<i>p</i> -Chlorbenzoyll]-benzoesäure (1d) | 2a | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 71 | 266° (Zers.) | C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (286.7) | Ber. 9.77 Gef. 9.91 |
| 1a | Acetamid (2b) | CH ₃ | 75 | 255–260° 268°7) | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ (266.3) | Ber. 10.51 Gef. 10.71 |
| Ammoniumsalz d. <i>o</i> -Benzoyl-benzoesäure (1e) | 2b | C ₆ H ₅ | 95 | | | |
| 1a | Propionamid (2c) | C ₂ H ₅ | 63 (rein) | 204–206° (280.3) | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ (280.3) | Ber. 9.99 Gef. 9.85 |
| 1e | Benzamid (2d) | C ₆ H ₅ | 91 | 208–211° | C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ (328.4) | Ber. 76.80 4.91 8.53 Gef. 76.69 5.12 8.34 |
| 1a | Harnstoff (2e) | C ₆ H ₅ | 94 | 265° (Zers.) 278°8) | C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ (267.3) | Ber. 67.40 4.90 15.72 Gef. 66.95 4.94 15.75 |
| 1b | 2e | <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ | 65 | 238–260° (Zers.) | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ (261.3) | Ber. 68.31 5.38 14.94 Gef. 68.51 5.25 14.98 |
| 3-Benzoyl-pyridin-carbonsäure-(2) (1f) | 2e | C ₆ H ₅ | 84 | 294–295° (Zers.) | C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ (268.3) | Ber. 62.68 4.51 20.89 Gef. 61.81 4.69 20.42 |
| 1e | <i>p</i> -Toluol-sulfonamid (2f) | anstelle von COR: SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i> | 48 (rein) | 229–233° | C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (378.4) | Ber. 66.65 4.80 7.40 Gef. 66.04 4.81 7.47 |
| <i>o</i> -Benzoyl-benzamid (1p = 4a) | 2f | C ₆ H ₅ | 83 (rein) | 210–212° | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ (296.3) | Ber. 9.45 Gef. 9.61 |
| 1a | Carbaminsäure-äthylester (2g) | OC ₂ H ₅ | 60 | | | |
| 1e | amino-3-phenyl- (3u) | C ₆ H ₅ | 55 | | | O Ber. 16.20 Gef. 16.15 |

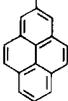
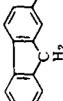
In Handversuchen wurden noch folgende Verbindungen dargestellt:

| | | | | | | | |
|--|---------------------------------|---|----|---|--------------------------------|-----|--|
| 1d | 2e | 3-Ureido-3-[<i>p</i> -chlor-phenyl]- (3l) s | CH | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | NH ₂ | 87 | 260–265° (Zers.) 280° s |
| <i>o</i> -[<i>p</i> -Phenyl-benzoyl]-benzoesäure (1e) | 2e | 3-Ureido-3-[bi-phenyl- (4)]- (3m) | CH | <i>p</i> -C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ | NH ₂ | 94 | 278–284° (Zers.) |
| <i>o</i> -[<i>p</i> -Phenoxy-benzoyl]-benzoesäure (1h) | 2e | 3-Ureido-3-[<i>p</i> -phenoxy-phenyl]- (3n) | CH | <i>p</i> -C ₆ H ₅ OC ₆ H ₄ | NH ₂ | 93 | 260–262° (Zers.) |
| <i>o</i> -[<i>p</i> -Dimethyl-amino-benzoyl]-benzoesäure (1k) | 2e | 3-Ureido-3-[<i>p</i> -dimethylamino-phenyl]- (3o) | CH | <i>p</i> -(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ | NH ₂ | 90 | 234–236° (Zers.) |
| <i>o</i> -[Fluorenyl-(2)-carbonyl]-benzoesäure (1f) | 2e | 3-Ureido-3-[fluorenyl-(2)]- (3p) | CH |  | NH ₂ | 89 | ca. 400° (Zers.) (bei langs. Erwärmen) |
| <i>o</i> -[Pyrenyl-(2)-carbonyl]-benzoesäure (1m) | 2e | 3-Ureido-3-[pyrenyl-(2)]- (3q) | CH |  | NH ₂ | 87 | 247–248° (Zers.) |
| <i>o</i> -[Dibenzo-furanyl-(3)-carbonyl]-benzoesäure (1n) | 2e | 3-Ureido-3-[dibenzofuranyl-(3)]- (3r) | CH |  | NH ₂ | 89 | 236–239° (Zers.) |
| <i>o</i> -[<i>p</i> -Chlorphenyl]-benzoyl-benzoesäure (1o) | 2e | 3-Ureido-3-[4'-chlor-biphenyl]- (4)]- (3g) | CH | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ C ₆ H ₄ | NH ₂ | 100 | 287–290° (Zers.) |
| 1p = 4a | Carbamid-säure-methylester (2h) | 3-Methoxycarbonyl-amino-3-phenyl- (3v) | CH | C ₆ H ₅ | OCH ₃ | 78 | 218–220° |
| <i>o</i> -[<i>p</i> -Chlorbenzoyl]-benzamid (1q = 4b) | 2h | 3-Methoxycarbonyl-amino-3-[<i>p</i> -chlor-phenyl]- (3w) | CH | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | OCH ₃ | 77 | 234–236° |
| 1q = 4b | 2g | 3-Äthoxycarbonyl-amino-3-[<i>p</i> -chlor-phenyl]- (3x) | CH | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | OC ₂ H ₅ | 79 | 179–181° |

Tab. 2. 3-Hydroxy- (4) und 3-Alkoxy-1-oxo-3-aryl-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (6)

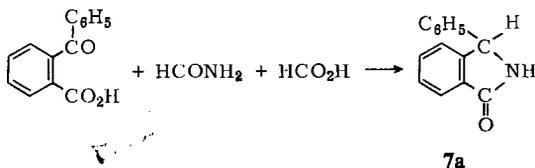
| Reaktionspartner | Reaktionsprodukt -1-oxo-2,3-dihydro- 1 <i>H</i> -isoindol | Ar | R' | Ausb. % (roh) | Schmp. (rein) | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N |
|---|---|---|-------------------------------|------------------|---------------------------------------|--|--|
| 3a + HOH/HCl | 3-Hydroxy- 3-phenyl- (4a) | C ₆ H ₅ | H | 65 (rein) | 160— 162° 165° ⁹ | C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ (225.2) | Ber. 74.65 4.92 6.22 Gef. 74.22 4.79 6.34 |
| 3h + HOH/Eisessig | 4a | | | 61 | | | |
| 1a + 2e + HOH/HCl | 4a | | | 97 (rein) | | | |
| 1a + 2e + HOH/Eisessig | 4a | | | 89 (rein) | | | |
| 3a + CH ₃ OH/HCl | 3-Methoxy- 3-phenyl- (6a) | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 68 (rein) | 146— 148° | C ₁₅ H ₁₃ NO ₂ (239.3) | Ber. 75.30 5.46 5.85 Gef. 75.36 5.41 6.10 |
| 3h + CH ₃ OH/HCl | 6a | | | 81 | | | |
| 3h + C ₂ H ₅ OH/HCl | 3-Äthoxy- 3-phenyl- (6b) | C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 89 | 150— 151° 147—148° ⁶ | C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ (253.3) | Ber. 75.87 5.97 5.53 Gef. 76.42 6.03 6.08 |
| 3d + HOH/HCl | 3-Hydroxy-3-[<i>p</i> - chlor-phenyl]- (4b) | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | H | 66 | 207— 210° | C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₂ (259.7) | Ber. 64.75 3.88 5.39 Gef. 65.13 4.19 5.27 Cl Ber. 13.65 Gef. 13.70 |

In Handversuchen wurden noch folgende Verbindungen dargestellt:

| | | | |
|---------------------------------|--|-----|------------------------|
| 1d + 2e + HOH/HCl | 4b | 100 | 212—214° 214—217°s) |
| 1g + 2a + HOH/HCl | 3-Hydroxy-3-[biphenyl-(4)]-(4c) | H | 196—198° |
| | <i>p</i> -C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ | | |
| 1m + 2e + HOH/HCl | 3-Hydroxy-3-[pyrenyl-(2)]-(4d) | H | 195—197° |
| |  | | |
| 1l + 2e + HOH/HCl | 3-Hydroxy-3-[fluorenyl-(2)]-(4e) | H | 192—195° |
| |  | | |
| 1h + 2e + HOH/HCl | 3-Hydroxy-3-[<i>p</i> -phenoxy-phenyl]-(4f) | H | 154—156° |
| | <i>p</i> -C ₆ H ₅ OC ₆ H ₄ | | |
| 1n + 2e + HOH/HCl | 3-Hydroxy-3-[dibenzofuranyl-(3)]-(4g) | H | 179—182° |
| |  | | |
| 1o + 2e + HOH/HCl | 3-Hydroxy-3-[4'-chlor-biphenyl-(4)]-(4h) | H | 227—230° |
| | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ C ₆ H ₄ | | |

1-Oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1H-isoindole (= 3-Aryl-phthalimidine) (7)

Erhitzt man *o*-Aroyl-benzoesäuren mit Formamid auf höhere Temperaturen (180–190°), so erhält man, offensichtlich aufgrund der Reduktionswirkung der bei der Reaktion freiwerdenden Ameisensäure, 1-Oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1H-isoindole (7). Am einfachsten erfolgt die Synthese dieser Verbindungen (Tab. 3) jedoch durch Erhitzen der *o*-Aroyl-benzoesäuren mit Formamid und Ameisensäure auf 110–120°, z. B.



7a wurde erstmals von Rose¹⁴⁾ durch Reduktion des Anhydrids des Oxims der Benzoylbenzoesäure erhalten. Caronna und Palazzo⁴⁾ beschrieben die Darstellung von 7a durch Reduktion von 3-Formamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (3a) mit Ameisensäure sowie ebenfalls durch Umsetzung von 1a mit Formamid in Gegenwart von Ameisensäure bei 200°.

Nach Abschluß unserer Untersuchungen sind weitere Arbeiten erschienen: *Warszawsky* und *Ben-Ishai*⁷⁾ sowie *Schmidt* und *Schlipf*¹²⁾ stellten 7a aus 3-Chlor-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (= 3-Chlor-3-phenyl-phthalimidin) mittels einer Friedel-Crafts-Reaktion mit Benzol/Schwefelsäure bzw. Benzol/Aluminiumchlorid dar. Spezielle Methoden wenden *Aeberli* und *Houlihan*¹⁵⁾, *Rosenthal*¹⁶⁾ sowie *Rosenthal* und *Millward*¹⁷⁾ an. Aufgeführt seien ferner einige Patentschriften¹⁸⁾.

1-Oxo-3-aryl-1H-isoindole (5)

Dunet und *Willemart*¹⁹⁾ hatten versucht, durch Wasserabspaltung aus 3-Hydroxy-phthalimidin zu 1-Oxo-1H-isoindol (5) zu gelangen, aber nur Dimerisierungsprodukte wie β -Isoindigo oder Verbindungen unbekannter Struktur erhalten. Auch die von *Armarego* und *Sharma*⁶⁾ sowie von *Bartfeld*, *Flitsch* und *Peters*²⁰⁾ nach Abschluß unserer Untersuchungen beschriebenen Versuche, 1-Oxo-1H-isoindole (5) durch Dehydratisierung entsprechend substituierter 3-Hydroxy-1-oxo-2.3-dihydro-1H-isoindole (= 3-Hydroxy-phthalimidine) zu erhalten, waren fehlgeschlagen.

Eigene Versuche zur Dehydratisierung von 3-Hydroxy-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (4a) führten nunmehr zum Ziel. Beim Schmelzen einer größeren Menge von reinstem 4a erfolgte bei ca. 170° eine Gasentwicklung, die bei 220° zum Stillstand kam. Bei der anschließenden Vakuumdestillation der zitronengelben Schmelze erhielten wir ein honiggelbes Öl, das allmählich — bei erneuter Destillation sofort — zu zitronengelben Kristallen vom Schmp. 76–77° erstarrte (Ausb. 90%). Aufgrund der Analyseergebnisse und des IR-Spektrums handelt es sich um das 1-Oxo-3-

¹⁴⁾ R. E. Rose, J. Amer. chem. Soc. **33**, 388 (1911).

¹⁵⁾ P. Aeberli und W. J. Houlihan, J. org. Chemistry **34**, 1720 (1969).

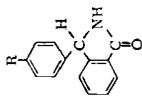
¹⁶⁾ A. Rosenthal, Canad. J. Chem. **38**, 2025 (1960), C. A. **56**, 1447.

¹⁷⁾ A. Rosenthal und S. Millward, Canad. J. Chem. **41**, 2504 (1963), C. A. **59**, 11325.

¹⁸⁾ Schering Corp. (Erf. M. H. Sherlock) Amer. Pat. 3296276 v. 3. 1. 1967, C. A. **67**, 73519 u (1967); Merck und Co. (Erf. J. M. Sprague, Fr. C. Novello und A. A. Deans) Amer. Pat. 3322631 v. 30. 5. 1967, C. A. **68**, 114434 d.

¹⁹⁾ A. Dunet und A. Willemart, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. **226**, 1286 (1948); Bull. Soc. chim. France **1949**, 417.

²⁰⁾ H. D. Bartfeld, W. Flitsch und H. Peters, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 757.

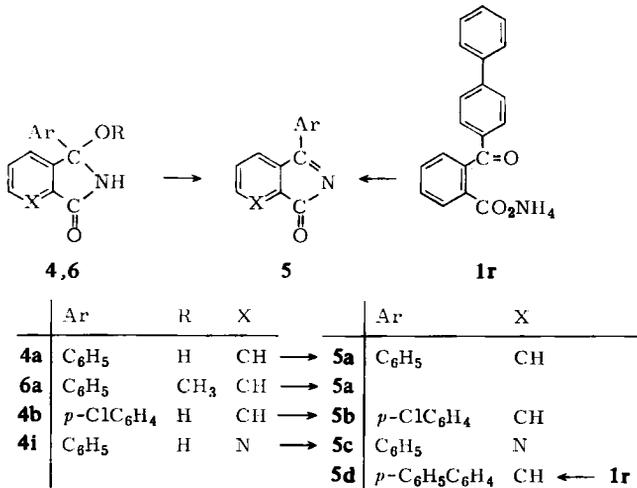


Tab. 3. 1-Oxo-3-aryl-2,3-dihydro-1H-isoindole (= 3-Aryl-phthalimidine) (7)

| Reaktionspartner | Reaktions-Temp. | Reaktions-Zeit | Reaktionsprodukt 1-Oxo-...-2,3-dihydro- 1H-isoindol | R | Ausb. % | Schmp. | Summen- formel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N |
|---|-----------------|----------------|---|-------------------|--------------|--|--|--|
| 1a + HCONH ₂ + HCO ₂ H | 110– 120° | 30 Min. | -3-phenyl- (7a) | H | 68 | 218– 220° 216– 218° ⁵⁾ | C ₁₄ H ₁₁ NO (209.3) | Ber. 80.35 5.30 6.69 Gef. 79.75 5.58 6.96 |
| 1b + HCONH ₂ + HCO ₂ H | 110– 115° | 2 Stdn. | -3- <i>p</i> -tolyl- (7b) | CH ₃ | 67 (rein) | 212– 213° | C ₁₅ H ₁₃ NO (223.3) | Ber. 80.69 5.87 6.27 Gef. 80.47 6.01 6.45 |
| 1c + HCONH ₂ | 180– 190° | 5 Stdn. | -3-[<i>p</i> -methoxy- phenyl]- (7c) | CH ₃ O | 65 | 165– 166° | C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₂ (239.3) | Ber. 75.30 5.48 5.85 Gef. 75.58 5.49 6.07 |

phenyl-1*H*-isoindol (**5a**). Bei der Schmelzreaktion muß eine örtliche Überhitzung vermieden werden, da das entstehende Reaktionsprodukt infolge seiner großen Reaktivität leicht polymerisiert.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen konnten wir **5a** auch aus 3-Methoxy-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol (**6a**) durch Methanolabspaltung erhalten. Die Dehydratisierung von *o*-[*p*-Chlor-benzoyl]-benzamid (**1q**) (= 3-Hydroxy-1-oxo-3-[*p*-chlor-phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol (**4b**)) ergab 1-Oxo-3-[*p*-chlor-phenyl]-1*H*-isoindol (**5b**) und die von 3-Benzoyl-pyridin-carbonsäure-(2)-amid (**1s**) (= 3-Hydroxy-1-oxo-3-phenyl-7-aza-2,3-dihydro-1*H*-isoindol (**4i**)) ergab 1-Oxo-3-phenyl-7-aza-1*H*-isoindol (**5c**). In einem weiteren Versuch konnten wir auch aus dem Ammoniumsalz der *o*-[*p*-Phenyl-benzoyl]-benzoesäure (**1r**) durch vorsichtiges Schmelzen und Destillieren das 1-Oxo-3-[biphenyl-(4)]-1*H*-isoindol (**5d**) darstellen.



Versuche, durch Zugeben von Phosphorpentoxid die Dehydratisierung von **4a** zu beschleunigen oder zu verbessern, verliefen negativ, da **5a** sofort mit Phosphorsäure zu nicht mehr destillierbaren Produkten weiterreagiert.

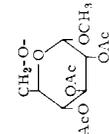
Das IR-Spektrum von **5a** zeigt keine NH- oder OH-Frequenzen. Die CO-Bande liegt bei 1748/cm relativ hoch, was einmal auf den kleinen Ring²¹⁾, zum anderen auf die =N—CO-Bindung zurückzuführen ist²²⁾.

Die von uns erstmals vor 12 Jahren dargestellte Verbindung **5a**^{1,3)} wurde kürzlich von *Warshawsky* und *Ben-Ishai*⁷⁾ ebenfalls beschrieben. Die Autoren erhielten sie aus 3-Butyloxy-3-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol durch 16stdg. Erhitzen unter Rückfluß mit Thionylchlorid in Benzol und anschließende Destillation bei Sdp._{0,1} 172° als gelbes Öl, das erstarrte und bei 144° schmolz. Demgegenüber fanden wir einen Schmp. von 76–77°. Dieser Unterschied dürfte darauf beruhen, daß sich wegen der hohen Feuchtigkeitsempfindlichkeit bei der Schmelzpunktbestimmung bei den Autoren⁷⁾ z. T. die Hydroxyverbindung **4a** (Schmp. 160°) gebildet hat. Die in l. c.⁷⁾ angegebene CO-Absorption bei 1755/cm (in CCl₄) stimmt ungefähr mit dem von uns gefundenen Wert überein.

²¹⁾ C. A. Coulson und W. Moffit, *Philos. Mag. J. Sci.* **40**, 1 (1949); L. J. Bellamy, *Ultrarotspektrum und chemische Konstitution*, S. 199, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1955.

²²⁾ H. Staab, *Chem. Ber.* **89**, 1927 (1956), und **90**, 1320 (1957).

Tab. 4. 1) 3-Alk(phenoxy)- (6), 3-Alkyl(aryl)mercapto- (10) und 3-Amino-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindole (9) aus 1-Oxo-3-phenyl-1*H*-isoindol (5a) und XH-aktiven Verbindungen

| XH-aktive Verbindung | 1-Oxo-3-phenyl-.....-dihydro-isoindol | X | Ausb. % (roh) | Schmp. (rein) | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N |
|--|--|--|---------------|--------------------|---|--|
| Methanol | -3-methoxy- (6a) | OCH ₃ | 83 | 147° | s. Tab. 2 | |
| Äthanol | -3-äthoxy- (6b) | OC ₂ H ₅ | 69 | 150—151° | s. Tab. 2 | |
| Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosid | Methyl-6- <i>O</i> -[1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindolyl-(3)]-2,3,4-tri- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosid (6c) |  | 31 | 190° | C ₂₇ H ₂₉ N ₁₀ O ₁₀ (527.5) | Ber. 61.47 5.54 2.66 Gef. 61.83 5.63 2.85 |
| Phenol | -3-phenoxy- (6d) | OC ₆ H ₅ | 39 | 124—126° | C ₂₀ H ₁₅ N ₂ O ₂ (301.3) | Ber. 79.71 5.02 4.65 Gef. 78.81 5.33 4.92 |
| Thiophenol | -3-phenylmercapto- (10a) | SC ₆ H ₅ | 62 | 210—213° | C ₂₀ H ₁₅ NOS (317.4) | Ber. 75.68 4.77 4.42 Gef. 75.52 4.58 4.97 S Ber. 10.10 Gef. 9.24 |
| <i>p</i> -Thiokresol | -3- <i>p</i> -tolylmercapto- (10b) | SC ₆ H ₄ CH ₃ -(<i>p</i>) | 67 (rein) | 185—190° | C ₂₁ H ₁₇ NOS (331.4) | Ber. 76.10 5.18 4.23 Gef. 76.16 5.10 4.28 |
| <i>p</i> -Chlor-thiophenol | -3-[<i>p</i> -chlor-phenylmercapto]- (10c) | SC ₆ H ₄ Cl-(<i>p</i>) | 46 | 187—190° | C ₂₀ H ₁₄ ClNOS (351.8) | Ber. 68.28 4.01 3.98 Gef. 68.65 4.11 4.32 |
| Benzylmercaptan | -3-benzylmercapto- (10d) | SCH ₂ C ₆ H ₅ | 77 | 196—197° | C ₂₁ H ₁₇ NOS (331.4) | Ber. 76.09 5.17 4.23 Gef. 75.62 4.84 4.42 |
| Ammoniak (methanolisch) | -3-amino- (9a) | NH ₂ | 54 | 154.5—155° (Zers.) | C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O (224.3) | Ber. 74.98 5.40 12.50 Gef. 74.05 5.61 12.15 |
| Methylamin | -3-methylamino- (9b) | NHCH ₃ | 96 | 196° | C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O (238.3) | Ber. 75.60 5.92 11.76 Gef. 74.80 5.62 11.86 |
| Anilin | -3-anilino- (9c) | NHC ₆ H ₅ | 87 | 192—193° | C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O (300.4) | Ber. 79.98 5.37 9.33 Gef. 79.90 5.40 9.59 |
| <i>p</i> -Toluidin | -3- <i>p</i> -toluidino- (9d) | NHC ₆ H ₄ CH ₃ -(<i>p</i>) | 90 (rein) | 203—204° | C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O (314.4) | Ber. 80.23 5.77 8.91 Gef. 80.36 5.81 8.87 |

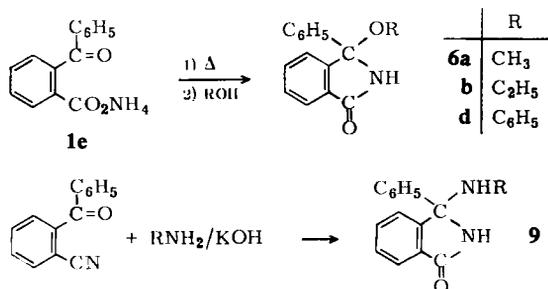
| | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|---|-------------------|--------------|--|--|
| Cyclohexylamin | -3-cyclohexylamino- (9e) | NHC ₆ H ₁₁ | 46 | 190° | C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O (306.4) | Ber. 78.40 7.24 9.14 Gef. 77.86 7.27 9.13 |
| Morpholin | -3-morpholino- (9f) | Morpholino | 56 | 235° | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ (294.4) | Ber. 73.45 6.16 9.52 Gef. 72.50 6.04 9.70 |
| Piperidin | -3-piperidino- (9g) | Piperidino | 75 | 214– 215° | C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O (292.4) | Ber. 78.05 6.90 9.58 Gef. 78.00 6.76 9.74 |
| Benzylamin | -3-benzylamino- (9h) | NHCH ₂ C ₆ H ₅ | 58 | 182– 183° | C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O (314.4) | Ber. 80.23 5.77 8.91 Gef. 79.74 6.09 9.19 |
| β-Naphthylamin | -3-[naphthyl-(2)-amino]- (9i) | NH-β-Naphthyl | nicht bestimmt | 200° | | |

2) Äther 11, Sulfid 12 und Amine 8 aus 5a und XIH-aktiven Verbindungen (systemat. Namen siehe Versuchsbeschreibungen)

| HXH | Produkt | -X- | Ausb. % (roht) | Schmp. (rein) | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N |
|-------------------------|---------|---|-------------------|-------------------------|--|--|
| Glykol | 11 | -OCH ₂ CH ₂ O- | 63 (rein) | 250– 251° | C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ (476.5) | Ber. 75.61 5.08 5.88 Gef. 75.39 4.95 6.07 |
| Schwefelwasserstoff | 12 | -S- | 71 | 325– 326° | C ₂₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ S (432.5) | S Ber. 7.25 Gef. 6.90 |
| Ammoniak (gasförmig) | 8a | -NH- | 62 | 235– 236° (Zers.) | C ₂₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ (431.5) | Ber. 77.93 4.91 9.74 Gef. 77.17 4.94 9.92 |
| p-Phenylendiamin | 8b | -NH-  | 66 (rein) | 263– 265° | C ₃₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ (522.6) | Ber. 78.14 5.02 10.72 Gef. 77.76 5.04 10.43 |
| Piperazin | 8c | -N-  | 93 | 278– 280° | C ₃₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ (500.6) | Ber. 11.19 Gef. 11.30 |

wir durch 15 Min. Erhitzen der Ammoniumsalze der *o*-Benzoyl-benzoesäure (**1e**) auf 220–230°, Abkühlen der entstandenen Schmelze auf 50° und Zugeben von Alkoholen die Verbindungen **6a**, **b** und **d** dar.

Analog gelingt auch die Darstellung der Amino-Verbindungen **9**, wenn man an Stelle von **5a** *o*-Benzoyl-benzonitril in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Pyridin, mit mindestens der äquimolaren Menge des anzulagernden Amins in Gegenwart von Alkalihydroxid mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufarbeitet.



Das nebenstehende Formelschema gibt einen Überblick über die von uns durchgeführten Umsetzungen.

Beschreibung der Versuche

3-Amino-substituierte 1-Oxo-3-aryl-2,3-dihydro-1H-isoindole (**3**) (Tab. 1)

Allgemeines: Die Reaktionspartner werden in einem Einhalskolben mit Steigrohr in einem Thermostaten (Ölbad mit Kontaktthermometer und Heizplatte) erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches, z. Tl. im Kühlschrank, werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und umkristallisiert.

3-Formamino-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol (3a**):** 45.0 g (0.2 Mol) *o*-Benzoyl-benzoesäure (**1a**) und 180.0 g (4.0 Mol) dest. Formamid (**2a**) werden 4 Stdn. auf 135–140° erhitzt. Die ausgefallenen Kristalle (46.0 g) liefern aus Dimethylformamid/Wasser oder aus Eisessig farblose derbe Spieße und Nadeln, die beim Erhitzen ab 255° unter Zers. eine tief blaue Schmelze bilden.

3-Formamino-1-oxo-3-*p*-tolyl-2,3-dihydro-1H-isoindol (3b**):** Aus 48.0 g (0.2 Mol) *o*-[*p*-Toluoyl]-benzoesäure (**1b**) und 180.0 g (4.0 Mol) dest. **2a** erhält man nach 3.5stdg. Erhitzen auf 140°, Waschen der ausgefallenen Kristalle mit heißem Methanol, Trocknen bei 100° (Ausb. 18.8 g) und Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser farblose ziemlich kleine Kristalle, die sich ab 258–260° allmählich zersetzen.

3-Formamino-1-oxo-3-[*p*-methoxy-phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol (3c**):** Aus 5.1 g (0.02 Mol) *o*-[*p*-Anisoyl]-benzoesäure (**1c**) und 45.0 g (1.0 Mol) dest. **2a** erhält man nach 5stdg. Erhitzen auf 135–140°, Stehenlassen über Nacht, Erhitzen auf 100°, Versetzen mit heißem Wasser bis zur beginnenden Trübung, mehrstündigem Stehenlassen, mehrmaligem Waschen der ausgefallenen Kristalle mit Methanol (Ausb. 3.9 g) und Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser farblose derbe Kristalle, die sich ab 233–235° allmählich zersetzen.

3-Formamino-1-oxo-3-[p-chlor-phenyl]-2.3-dihydro-1H-isoindol (3d): Darstellung aus 130.4 g (0.5 Mol) *o*-[*p*-Chlor-benzoyl]-benzoesäure (**1d**) (rein) und 450.0 g (10.0 Mol) dest. **2a** durch 6stdg. Erhitzen unter Rühren auf 135–140°, Auswaschen der ausgefallenen Kristalle mit heißem Wasser (Ausb. 102.0 g, Schmp. 263–264.5°); farblose derbe Kristalle aus Nitrobenzol.

3-Acetamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (3e)

a) Aus 22.5 g (0.1 Mol) **1a** und 20.0 g (0.35 Mol) Acetamid (**2b**) erhält man nach 3.5stdg. Erhitzen auf 180°, Auskochen der abgekühlten Schmelze mit wenig Methanol und Umkristallisieren der abfiltrierten Kristalle (20 g, Schmp. 245–250°) aus Methanol/Wasser farblose Kristalle.

b) Aus 24.0 g (0.1 Mol) Ammoniumsalz der *o*-Benzoyl-benzoesäure (**1e**) und 60.0 g (1.0 Mol) **2b** erhält man nach 2stdg. Erhitzen auf 180° und Aufarbeiten wie unter a) 25.3 g rohes **3e**.

3-Propionylamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (3f): Aus 45.0 g (0.2 Mol) **1a** und 146.0 g (2.0 Mol) Propionamid gewinnt man nach 3.5stdg. Erhitzen auf 185°, Einrühren der Schmelze während des Abkühlens in 200 ccm Wasser, Trocknen des Festproduktes (42.0 g) bei 100° und Umkristallisieren aus Methanol/Wasser nach Trocknen über P₄O₁₀ i. Vak. bei 100° 35.0 g Reinprodukt.

3-Benzamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (3g): Aus 24.0 g (0.1 Mol) **1e** und 120.0 g (1.0 Mol) Benzamid (**2d**) nach 2stdg. Erhitzen auf 180–190°, Auskochen des gebildeten Niederschlages mit 1500 ccm Wasser, Absaugen, Waschen des Rückstandes mit heißem Wasser (Ausb. 30.0 g Rohprodukt, Schmp. 170°) und Umkristallisieren aus Methanol/Wasser.

3-Ureido-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (3h): Aus 90.4 g (0.4 Mol) **1a** und 240.0 g (4.0 Mol) Harnstoff (**2e**) nach 5stdg. Erhitzen auf 145°, Auskochen des Niederschlages mit Wasser, Trocknen bei 120° i. Vak. (Ausb. 100.0 g) und Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser; farblose Kristalle, die beim Erhitzen eine grüne Schmelze geben.

3-Ureido-1-oxo-3-p-tolyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (3i): Aus 12.0 g (0.05 Mol) **1b** und 30.0 g (0.5 Mol) **2e** erhält man nach 5stdg. Erhitzen auf 145–150°, Auskochen des Niederschlages mit Wasser, Trocknen bei 100° (Ausb. 9.2 g) und Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser ein farbloses mikrokristallines Pulver, das unter Zersetzung eine gelbgrüne Schmelze ergibt.

5-Ureido-7-oxo-5-phenyl-6.7-dihydro-5H-pyrrolo[3.4-b]pyridin (3- Ureido-1-oxo-3-phenyl-7-aza-2.3-dihydro-1H-isoindol) (3k): Aus 4.3 g (0.02 Mol) 3-Benzoyl-pyridin-carbonsäure-(2) (**1f**) und 60.0 g (1.0 Mol) **2e** erhält man nach 5stdg. Erhitzen auf 140–141° (die Temp. darf 145° nicht erreichen, da sonst Decarboxylierung der Säure erfolgt), Zugeben von 150 ccm heißem Wasser bei 100°, kurzem Aufkochen, Abfiltrieren (Ausb. 4.5 g) und Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser ein farbloses mikrokristallines Pulver, das beim Erhitzen eine blaue Schmelze ergibt.

3-p-Toluolsulfonylamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (3t)

a) Aus 24.0 g (0.1 Mol) **1e** und 51.0 g (0.3 Mol) *p*-Toluolsulfonamid (**2f**) nach 2stdg. Erhitzen auf 180–190°, Auskochen des Niederschlages mit wenig Methanol, Abfiltrieren nach Abkühlen und Waschen mit wenig Methanol Ausb. 18.0 g farbloses Pulver.

b) (Handversuch) Analog a) aus *o*-Benzoyl-benzamid (**1p**) und **2f**.

3-Äthoxycarbonylamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (3u)

a) Aus 12.0 g (0.05 Mol) **1p** und 45.0 g (0.5 Mol) Carbamidsäure-äthylester (**2g**) erhält man nach 2stdg. Erhitzen auf 170°, Auskochen des Niederschlages mit Wasser und Umkristallisieren aus Dimethylformamid in Gegenwart von A-Kohle 12.3 g Produkt.

b) (Handversuch) Analog a) aus **1a** und **2g**.

c) (Handversuch) Analog a) aus **1e** und **2g**.

3-Hydroxy- (4) und 3-Alkoxy-1-oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1H-isoindole (6) (Tab. 2)

Allgemeines: Die Reaktionspartner werden unter Rühren zum Sieden erhitzt und die ausgefallenen Verbindungen — zum Teil nach Stehenlassen in der Kälte — umkristallisiert.

3-Hydroxy-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (4a)

a) 25.2 g (0.1 Mol) **3a** (fein pulverisiert) werden mit 600 ccm Wasser und 20 ccm konz. Salzsäure 30 Min. unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird heiß abfiltriert und gut mit heißem Wasser gewaschen; aus Methanol/Wasser erhält man farblose kräftige Nadeln und Spieße, aus viel Xylol oder Toluol dann 14.7 g farblose verfilzte Nadeln.

b) 13.4 g (0.05 Mol) **3h** werden mit 30 ccm Eisessig und 15 ccm Wasser 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, anschließend wird von einer leichten Trübung abfiltriert und das heiße Filtrat mit 100 ccm Wasser versetzt. Das ausgefallene Rohprodukt wird abfiltriert (6.9 g, Schmp. 155 bis 158°) und aus Toluol oder Methanol/Wasser umkristallisiert.

c) 226 g (1 Mol) **1a** werden mit 500.0 g (8.3 Mol) **2e** 5 Stdn. auf 145° erhitzt, nach Abkühlen wird der entstandene Schmelzkuchen zerkleinert, mit Wasser kurz aufgekocht, abfiltriert, mit 2000 ccm Wasser suspendiert und nach Zugeben von 30 ccm konz. Salzsäure 10 Stdn. unter kräftigem Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird abgesaugt und der Rückstand mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Ausb. 218.0 g.

d) Wie unter c) aus 226.0 g **1a** und 500.0 g **2e**. Der zerkleinerte Schmelzkuchen wird in 350 ccm Eisessig und 200 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt; von einer leichten Trübung wird abfiltriert und das heiße Filtrat mit ca. 1000 ccm Wasser versetzt. Beim Abkühlen scheiden sich allmählich farblose Kristalle ab. Ausb. 200.0 g.

3-Methoxy-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (6a)

a) 25.2 g (0.1 Mol) **3a** (fein pulverisiert) werden mit 250 ccm Methanol und 5 ccm konz. Salzsäure 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abfiltrieren von einer leichten Trübung wird das heiße Filtrat mit heißem Wasser bis zur beginnenden Kristallisation versetzt. Die über Nacht im Kühlschrank ausgefallenen farblosen Kristalle liefern aus Methanol/Wasser 16.2 g farblose Spieße und Nadeln.

b) 13.4 g (0.05 Mol) **3h** werden mit 120 ccm Methanol und 2 ccm konz. Salzsäure 5 Min. unter Rückfluß erhitzt, nach Aufarbeiten wie unter a) erhält man 9.6 g Rohprodukt vom Schmp. 142—143°, das aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird.

3-Äthoxy-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (6b): 13.4 g (0.05 Mol) **3h** werden mit 175 ccm Äthanol und 2 ccm konz. Salzsäure 5 Min. unter Rückfluß erhitzt und, wie unter **6a** (a) beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 11.3 g farblose Kristalle, die aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden.

3-Hydroxy-1-oxo-3-[p-chlor-phenyl]-2.3-dihydro-1H-isoindol (4b)

a) 28.7 g (0.1 Mol) **3d** werden mit 600 ccm Wasser und 20 ccm konz. Salzsäure wie unter **4a** (a) beschrieben, umgesetzt und das Rohprodukt im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Ausb. 17.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 205—210°, die aus Äthanol umkristallisiert werden.

b) Handversuch: Analog **4a** (c) aus **1d** und **2e** sowie Verseifen des entstandenen Schmelzkuchens mit Wasser/konz. Salzsäure.

1-Oxo-3-aryl-2.3-dihydro-1H-isoindole (=3-Aryl-phthalimidine) (7) (Tab. 3)

1-Oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (3-Phenyl-phthalimidin) (7a): 113.0 g (0.5 Mol) **1a**, 450.0 g (10.0 Mol) (400 ccm) dest. Formamid und 230.0 g (5.0 Mol) (188 ccm) Ameisensäure werden 30 Min. auf 110—120° unter starkem Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten gibt man bei

100° heißes Wasser bis zur beginnenden Kristallisation zu und filtriert nach Aufbewahren über Nacht im Kühlschrank die farblosen Nadeln und Spieße ab, Ausb. 72.0 g, die aus Äthanol umkristallisiert werden.

1-Oxo-3-p-tolyl-2,3-dihydro-1H-isoindol (3-p-Tolyl-phthalimidin) (7b): 48.0 g (0.2 Mol) **1b**, 180.0 g (4.0 Mol) (160 ccm) dest. Formamid und 92.0 g (2.0 Mol) (75.5 ccm) Ameisensäure werden 2 Stdn. auf 110–115° unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Rohprodukt ergibt (aus Ameisensäure) 30.0 g reines **7b**.

1-Oxo-3-[p-methoxy-phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol (3-[p-Methoxy-phenyl]-phthalimidin) (7c): 5.1 g (0.02 Mol) **1c** und 45.0 g (1.0 Mol) (40 ccm) dest. Formamid werden 5 Stdn. auf 180–190° unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird die dunkelbraune Lösung in Wasser eingerührt, die über Nacht ausgefallenen Nadeln werden abgesaugt und getrocknet, Ausb. 3.1 g; lange weiche farblose Nadeln aus Methanol/Wasser (2 : 1).

1-Oxo-3-aryl-1H-isoindole (5)

1-Oxo-3-phenyl-1H-isoindol (5a)

a) 45.0 g (0.2 Mol) reinstes *o*-Benzoyl-benzamid (**1p**) (= 3-Hydroxy-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol, **4a**) werden an der Wasserstrahlpumpe auf ca. 170° erhitzt, wobei unter Gasentwicklung eine gelbe klare Schmelze entsteht. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird i. Hochvak. destilliert (örtliche Überhitzung vermeiden, Übergangsstück mit genügend lichter Weite verwenden, damit keine Verstopfung erfolgt!), bei Sdp._{0.25–0.5} 180–190° geht ein honiggelbes, gegen Schluß etwas grünlich gefärbtes Öl über, das in der Vorlage, zum Teil auch schon im Übergangsstück, beim Abkühlen glasig erstarrt. Ausb. 37.4 g (90%). Aus absol. Benzol/absol. Petroläther zitronengelbe Nadeln oder Prismen vom Schmp. 76–77°, sehr feuchtigkeitsempfindlich.

C₁₄H₉NO (207.2) Ber. C 81.14 H 4.38 N 6.76 Gef. C 80.80 H 4.46 N 6.43

In der Kühlfalle befinden sich 0.2 Mol Wasser.

Aus dem Destillationsrückstand — 4.0 g braune glasige Masse — erhält man nach Auskochen mit Methanol eine geringe Menge an Bis-[1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindolyl-(3)]amin (**8a**) (s. unten).

b) Aus 23.9 g (0.1 Mol) 3-Methoxy-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol (**6a**) erhält man, wie vorstehend beschrieben, 16.2 g (78%) glasige gelbe Masse. Nach zweimaliger Destillation i. Hochvak. erhält man das kristalline Produkt, Schmp. und Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung 74–76°.

1-Oxo-3-[p-chlor-phenyl]-1H-isoindol (5b): 26.0 g (0.1 Mol) *o*-[*p*-Chlor-benzoyl]-benzamid (**1q**) (= 3-Hydroxy-1-oxo-3-[*p*-chlor-phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol, **4b**) werden i. Vak. bei 200–210° geschmolzen. Unter Wasserabspaltung entsteht eine zunächst stark gasende, später klare gelbgrüne Schmelze, die beim Erkalten zu einer spröden glasigen Masse erstarrt.

C₁₄H₈ClNO (241.7) Ber. N 5.80 Gef. N 5.42

7-Oxo-5-phenyl-7H-pyrrolo[3,4-b]pyridin (1-Oxo-3-phenyl-7-aza-1H-isoindol) (5c) (Handversuch): Aus 10.0 g 3-Benzoyl-pyridin-carbonsäure-(2)-amid (**1s**) (= 3-Hydroxy-1-oxo-3-phenyl-7-aza-2,3-dihydro-1H-isoindol, **4i**) erhält man, wie unter **5a** (a) beschrieben, nach der Destillation i. Hochvak. 5.0 g, Sdp._{0.1–0.2} 250–260°, hochviskoses gelbes Öl, das beim Abkühlen glasig erstarrt.

1-Oxo-3-[biphenyl-(4)-1H-isoindol (5d) (Handversuch): 30.0 g Ammoniumsalz der *o*-[*p*-Phenyl-benzoyl]-benzoesäure (**1r**) werden i. Wasserstrahlvak. bei 250° (Badtemp.) vorsichtig geschmolzen. Nach kurzer Zeit entsteht ein rotgelbes klares Öl, das beim Abkühlen zu einer spröden Masse von **5d** erstarrt.

Additionsreaktionen an 1-Oxo-3-phenyl-1H-isoindol (5a) (Tab. 4)*Allgemeines*

a) **5a** wird bei Raumtemp. in absol. Benzol gelöst und unter Schütteln oder Rühren langsam mit der zu addierenden Verbindung (zum Teil in Lösung) versetzt. Unter starker Wärmetönung erfolgt die Additionsreaktion unter Entfärbung der Lösung. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel werden die ausgefallenen Kristalle umkristallisiert.

b) Das Ammoniumsalz der *o*-Benzoyl-benzoesäure (**1e**) wird 15 Min. auf 220–230° erhitzt, die gebildete Schmelze auf 50° abgekühlt und wie unter a) mit dem entsprechenden absol. Alkohol versetzt und aufgearbeitet (Handversuche zur Darstellung von **6a**, **b** und **d**).

3-Methoxy-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (6a): Nach a) aus 20.7 g (0.1 Mol) **5a** in 25 ccm Benzol und 40 ccm absol. Methanol. Nach Aufbewahren über Nacht werden die farblosen Kristalle abgesaugt, mit eiskaltem Methanol gewaschen: Ausb. 19.8 g, Schmp. 138–142°, aus Methanol/Wasser, Benzol/Petroläther oder Cyclohexan glänzende farblose Blättchen oder Prismen.

Nach b) aus 25.0 g Ammoniumsalz der *o*-Benzoyl-benzoesäure (**1e**) und wenig absol. Methanol, Schmp. und Misch-Schmp. 146–148°.

c) 11.3 g (0.05 Mol) *o*-Benzoyl-benzamid (**1p** = **4a**) werden mit 30.0 g (0.25 Mol) dest. Thionylchlorid 15 Min. auf 45–50° erwärmt, das überschüss. Thionylchlorid wird i. Vak. (Wasserstrahlpumpe) abdestilliert, der Rückstand in absol. Methanol gelöst, mit A-Kohle aufgekocht und das Filtrat mit Wasser versetzt. Ausb. 5.2 g (43%). Nach Umkristallisieren wie unter a) Schmp. und Misch-Schmp. 146–147°.

3-Äthoxy-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (6b): Nach a) aus 20.7 g (0.1 Mol) **5a** in 20 ccm absol. Benzol und 36 ccm absol. Äthanol. Ausb. 17.5 g. Schmp. 145–147°, nach Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser farblose Nadeln.

Nach b) aus 25.0 g **1e** und wenig absol. Äthanol; Schmp. und Misch-Schmp. 151°.

Methyl-6-O-[1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindolyl-(3)]-2.3.4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid (6c): 4.1 g (0.02 Mol) **5a** in 150 ccm absol. Äther und 6.4 g (0.02 Mol) Methyl-2.3.4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid²⁴⁾ in 150 ccm absol. Äther werden 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, nach Abdestillieren von 2/3 der Äthermenge leitet man die Kristallisation durch Anreiben ein und saugt nach zweitägigem Aufbewahren im Kühlschrank die ausgefallenen Kristalle ab, Ausb. 3.3 g leicht bräunliche Kristalle, Schmp. 187–188°; aus Methanol/Wasser in Gegenwart von A-Kohle farblose kurze derbe Nadeln.

3-Phenoxy-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (6d): Nach a) aus 20.7 g (0.1 Mol) **5a** in 25 ccm absol. Benzol und 9.4 g (0.1 Mol) krist. Phenol in 15 ccm absol. Benzol Ausb. 11.8 g, Schmp. 122–125°. Nach Digerieren mit etwas kaltem Methanol und Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan farblose Prismen.

Nach b) aus 25.0 g **1e** und wenig absol. Phenol; Schmp. und Misch-Schmp. 124–126°.

3-Phenylmercapto-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (10a): Nach a) aus 10.4 g (0.05 Mol) **5a** in 20 ccm absol. Benzol und 5.5 g (0.05 Mol) dest. Thiophenol; Ausb. 9.9 g farblose Kristalle, die bei 200–205° zusammensintern, ab 215° wird die Schmelze wieder fest (gelbliche Kristalle), bei 240° erfolgt Verfärbung nach grün und bei 295° ist eine tiefgrüne Schmelze entstanden. Das Rohprodukt wird aus Methanol/Wasser/A-Kohle umkristallisiert, die farblosen Kristalle erleiden beim Erhitzen die gleiche Umwandlung.

Wie unter **6a** (c) beschrieben aus 11.3 g (0.05 Mol) **1p** (= **4a**), 30.0 g (0.25 Mol, 18.5 ccm) dest. Thionylchlorid und 5.5 g (0.05 Mol) dest. Thiophenol in 20 ccm absol. Chloroform.

²⁴⁾ B. Helferich, H. Bredereck und A. Schneidmüller, Liebigs Ann. Chem. **458**, 113 (1927).

Das schmierig-krist. Rohprodukt, das man nach Abdestillieren des Chloroforms erhält, wird aus Äthanol/Wasser/A-Kohle umkristallisiert, Ausb. 5.7 g (36%) farb- und geruchlose Kristalle, Schmelzverhalten wie vorstehend.

3-p-Tolylmercapto-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (10b): Nach a) aus 10.4 g (0.05 Mol) **5a** in 15 ccm absol. Benzol und 6.2 g (0.05 Mol) *p*-Thiokresol, nach Einengen der Mutterlauge um die Hälfte farblose Kristalle, die aus Methanol/Wasser/A-Kohle umkristallisiert werden, Ausb. 11.1 g, Schmelzverhalten wie bei **10a**.

Wie unter **6a** (c) beschrieben, aus 11.5 g (0.05 Mol) **1p** (= **4a**), 30.0 g (0.25 Mol, 18.5 ccm) dest. Thionylchlorid und 6.3 g (0.05 Mol) *p*-Thiokresol in 30 ccm absol. Äther. Das schmierig-kristalline Rohprodukt wird aus Methanol/Wasser/A-Kohle umkristallisiert, Schmp. und Misch-Schmp. 187–190°.

3-[p-Chlor-phenylmercapto]-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (10c): Nach a) aus 4.1 g (0.02 Mol) **5a** in 10 ccm absol. Benzol und 2.8 g (0.02 Mol) *p*-Chlor-thiophenol (Schmp. 52–53°) in 10 ccm absol. Benzol, Ausb. 3.2 g. Nach Umkristallisieren aus absol. Chlorbenzol/absol. Petroläther farblose derbe Kristalle, Schmelzverhalten wie bei **10a** beschrieben.

3-Benzylmercapto-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (10d): Nach a) aus 4.14 g (0.02 Mol) **5a** in 15 ccm absol. Benzol und 2.5 g (0.02 Mol) Benzylmercaptan. Das Rohprodukt (farblose Kristalle) wird mit kaltem Methanol ausgewaschen, bis es geruchsfrei ist; aus absol. Benzol/absol. Petroläther 5.1 g farblose Kristalle.

3-Amino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (9a): Nach a): Zur Lösung von 20.7 g (0.1 Mol) **5a** in 25 ccm absol. Benzol gibt man langsam eine kalt gesättigte Lösung von Ammoniak in Methanol bis zur Beendigung der Niederschlagsbildung. Der Niederschlag wird abfiltriert (Ausb. 12.1 g) und aus absol. Benzol/absol. Petroläther umkristallisiert. Beim Erhitzen der farblosen Kristalle erfolgt unter Gasentwicklung NH₃-Abspaltung zu Bis-[1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindolyl-(3)]-amin (**8a**) (s. auch unter **5a** und unten).

Wie unter **6a** (c) beschrieben, aus 22.6 g (0.1 Mol) **1p** (= **4a**) und 60.0 g (0.5 Mol) (37 ccm) dest. Thionylchlorid. Nach Abdestillieren des überschüss. Thionylchlorids gibt man unter Schütteln zu dem zurückbleibenden gelben Öl konz. wäbr. Ammoniak, wobei leichte Erwärmung erfolgt. Nach Stehenlassen über Nacht wird der farblose Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert, Ausb. 8.4 g (37%); aus Butylacetat farblose Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. 154–155°.

3-Methylamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (9b): Nach a): In die Lösung von 4.14 g (0.02 Mol) **5a** in 10 ccm absol. Benzol leitet man einen starken Strom von über KOH getrocknetem Methylamin ein. Bei der Entfärbung der Lösung scheidet sich ein farbloses Kristallpulver ab, Ausb. 4.6 g, farblose Kristalle aus Benzol/Petroläther.

Wie unter **6a** (c) beschrieben, aus 11.4 g (0.05 Mol) **1p** (= **4a**) und 30.0 g (0.25 Mol) (18.5 ccm) dest. Thionylchlorid. Nach Abdestillieren des überschüss. Thionylchlorids nimmt man das zurückbleibende Öl in Chloroform auf und leitet einen raschen Strom von trockenem Methylamin ein. Das Rohprodukt bildet einen schmierig-kristallinen Niederschlag, der wie vorstehend beschrieben gereinigt wird. Ausb. 6.1 g (51%), Schmp. und Misch-Schmp. 196°.

3-Anilino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (9c): Nach a) aus 4.14 g (0.02 Mol) **5a** in 10 ccm absol. Benzol und 1.86 g (0.02 Mol, 1.82 ccm) frisch dest. Anilin in 5 ccm absol. Benzol. Das als farbloser Kristallbrei anfallende Rohprodukt wird mehrmals mit kaltem absol. Petroläther ausgewaschen und bei 60° i. Vak. getrocknet, Ausb. 5.2 g, Schmp. 169 bis 175°, aus Benzol/Petroläther farblose verfilzte Nadeln.

3-p-Toluidino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (**9d**): Nach a) erhält man aus 4.14 g (0.02 Mol) **5a** in 10 ccm absol. Benzol und 2.14 g (0.02 Mol) *p*-Toluidin in 5 ccm absol. Benzol ein farbloses Rohprodukt vom Schmp. 198–200°, farblose Nadeln aus Xylol, Ausb. 6.0 g.

Wie unter **6a** (c) beschrieben, aus 11.5 g (0.05 Mol) **1p** (= **4a**) und 30.0 g (0.25 Mol, 18.5 ccm) dest. Thionylchlorid. Nach Abdestillieren des überschüss. Thionylchlorids wird der Rückstand in 30 ccm absol. Chloroform gelöst und portionsweise unter Kühlung mit einer Lösung von 5.35 g (0.05 Mol) *p*-Toluidin in 10 ccm absol. Chloroform versetzt. Nach Abdestillieren des Chloroforms i. Vak. wird der Rückstand aus Xylol umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. 203–204°, Ausb. 4.7 g (30%).

3-Cyclohexylamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (**9e**): Nach a) aus 5.2 g (0.025 Mol) **5a** in 10 ccm absol. Benzol und 2.5 g (0.025 Mol) frisch dest. Cyclohexylamin in 10 ccm absol. Benzol. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das als gelbes Öl anfallende Rohprodukt aus Methanol/Wasser/A-Kohle umkristallisiert, Ausb. 3.5 g, Schmp. 170–175°, farblose Kristalle aus Benzol/Petroläther.

Wie unter **6a** (c) beschrieben, aus 11.3 g (0.05 Mol) **1p** (= **4a**), 30.0 g (0.25 Mol, 18.5 ccm) dest. Thionylchlorid und 5.0 g (0.05 Mol, 6.1 ccm) frisch dest. Cyclohexylamin. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird die zurückbleibende braungelbe zähe Masse in Methanol gelöst, die Lösung mit A-Kohle aufgekocht und das heiße Filtrat mit Wasser versetzt. Das ausgefallene Rohprodukt (4.7 g, 31%) wird aus Methanol/Wasser nochmals umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. 190°.

3-Morpholino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (**9f**): Nach a) aus 10.3 g (0.05 Mol) **5a** in 15 ccm absol. Benzol und 4.4 g (0.05 Mol, 4.4 ccm) dest. Morpholin. Das farblose kristalline Rohprodukt wird mit Wasser morpholinfrei gewaschen, Ausb. 8.3 g, Schmp. 210–220°, nach Umkristallisieren aus Aceton derbe farblose Kristalle.

Wie unter **6a** (c) beschrieben, aus 22.5 g (0.1 Mol) **1p** (= **4a**) und 60.0 g (0.5 Mol, 37.5 ccm) dest. Thionylchlorid. Nach Abdestillieren des überschüss. Thionylchlorids wird das zurückbleibende gelbe Öl mit überschüss. Morpholin versetzt, unter sofortiger Erwärmung werden farblose Kristalle abgeschieden, die nach Aufbewahren über Nacht abgesaugt [Rohausb. 13.5 g (46%)] und, wie vorstehend beschrieben, gereinigt werden. Schmp. und Misch-Schmp. 234–236° (aus Aceton).

3-Piperidino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (**9g**): Nach a) aus 2.1 g (0.01 Mol) **5a** in 10 ccm absol. Benzol und 0.9 g (0.01 Mol) dest. Piperidin. Das farblose kristalline Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen und bei 100° i. Vak. getrocknet, Ausb. 2.2 g, Schmp. 200–205°, aus Benzol/Petroläther farblose derbe Kristalle.

3-Benzylamino-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (**9h**): Nach a) aus 10.4 g (0.05 Mol) **5a** in 15 ccm absol. Benzol und 5.4 g (0.05 Mol) dest. Benzylamin. Nach Beendigung der Reaktion läßt man über Nacht stehen, destilliert ca. die Hälfte des Lösungsmittels i. Vak. ab und versetzt die noch heiße Lösung mit etwas Petroläther, die farblosen Nadeln (9.2 g, Schmp. 170–173°) werden aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert.

Wie unter **6a** (c) beschrieben, aus 11.5 g (0.05 Mol) **1p** (= **4a**) und 30.0 g (0.25 Mol) dest. Thionylchlorid. Nach Abdestillieren des überschüss. Thionylchlorids wird die Lösung des zurückbleibenden Öls in 30 ccm Chloroform mit 5.4 g (0.05 Mol) dest. Benzylamin versetzt. Das Chloroform wird abdestilliert, das gelbbraune zurückbleibende Öl in Methanol gelöst und die Lösung mit A-Kohle aufgekocht. Nach Filtrieren wird das Filtrat mit heißem Wasser bis zur beginnenden Kristallisation versetzt. Nach Aufbewahren über Nacht im Kühlschrank Ausb. 5.0 g (32%) farblose Kristalle vom Schmp. 170–172°, aus Äthanol/Wasser farblose Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. 182–183°.

3-[Naphthyl-(2)-amino]-1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindol (9i): Nach a) aus 4.1 Gewichtsteilen **5a** in 25 Volumenteilen absol. Benzol und einer 40proz. benzolischen Lösung von 2.1 Gewichtsteilen β -Naphthylamin und üblicher Aufarbeitung farblose Kristalle vom Schmp. 200°.

Glykol-bis-[1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindolyl-(3)-äther] (11): Nach a) erhält man aus 4.1 g (0.02 Mol) **5a** in 15 ccm absol. Benzol und 0.62 g (0.01 Mol) wasserfreiem Glykol (Sdp.₁₃ 93°) in 10 ccm absol. Äther farblose Kristalle, die mit absol. Benzol gewaschen werden, Schmp. zwischen 220 und 245°, nach mehrmaligem Auskochen mit absol. Benzol Ausb. 6.0 g.

Bis-[1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindolyl-(3)]-sulfid (12): In die Lösung von 10.3 g (0.05 Mol) **5a** in 15 ccm absol. Benzol leitet man so lange gasförmigen Schwefelwasserstoff ein, bis die zunächst ansteigende Temperatur wieder absinkt und die Kristallisation beendet ist. Das Rohprodukt, ein feinkristallines farbloses Pulver, wird abfiltriert und mit Methanol ausgewaschen. Ausb. 8.0 g, Schmp. zwischen 270 und 300°, farblose Kristalle aus Nitrobenzol.

Bis-[1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindolyl-(3)]-amin (8a): In die Lösung von 10.4 g (0.05 Mol) **5a** in 25 ccm absol. Benzol leitet man in raschem Strom trockenes Ammoniak ein, der hierbei ausfallende farblose Kristallbrei (Ausb. 6.7 g, Schmp. 215–220°) wird aus Methanol umkristallisiert. Die farblosen glänzenden Blättchen verlieren an der Luft und im Exsiccator beim Trocknen ihren Oberflächenglanz.

N,N'-Bis-[1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindolyl-(3)]-phenylendiamin (8b): 20.7 g (0.1 Mol) **5a** in 30 ccm absol. Benzol und 5.4 g (0.05 Mol) *p*-Phenylendiamin (zu feinem Pulver verrieben und frisch aus Äther umkristallisiert) werden 5 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei eine leichte Rotfärbung der über den ausgefallenen Kristallen stehenden Mutterlauge resultiert. Der Niederschlag wird bei 100° im Trockenschrank getrocknet und in kleinen Portionen aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Ausb. 17.2 g schwach rosafarbene Kristalle.

N,N'-Bis-[1-oxo-3-phenyl-2.3-dihydro-1H-isoindolyl-(3)]-piperazin (8c): Nach a) aus 4.1 g (0.02 Mol) **5a** in 10 ccm absol. Benzol und 9.0 g (0.01 Mol) krist. Piperazin in 15 ccm absol. Benzol. Der feinkristalline farblose Niederschlag wird abfiltriert und mit Methanol gründlich ausgewaschen. Ausb. 4.7 g, farblose Kristalle aus Nitrobenzol.

[148/72]