

Acylimine, III¹⁾

Zur Reaktion der Acylimoniumsalze mit Grignard-Verbindungen

Horst D. Bartfeld, Wilhelm Flitsch* und Klaus Gurke

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
D-4400 Münster, Orléans-Ring 23

Eingegangen am 3.¹⁾Juli 1973

Während acyclische Acylimine und cyclische Acylimoniumsalze ohne Substituent am Kohlenstoffatom der Funktionsgruppe (**4a** und **4b**) metallorganische Verbindungen an der CN-Doppelbindung addieren, reagiert 1-Oxo-2,3-diphenyl-1*H*-isoindol-2-ium-hexachloroantimonat (**4d**) nicht mit Phenylmagnesiumbromid. 1-Oxo-3-phenyl-1*H*-isoindol-2-ium-Salze **4c** addieren Phenylmagnesiumbromid an der CO-Doppelbindung, Methylmagnesiumjodid hingegen an der CN-Doppelbindung. Das deutet auf sterische Faktoren. Die Umsetzung des 3-Chlor-3-phenyl-1-isoindolinons (**9**) mit Phenylmagnesiumbromid entspricht der der Salze **4c**.

Acylimines, III¹⁾

The Reaction of Acylimonium Salts with Grignard Reagents

Organometallic compounds add to the CN-double bond of acyclic acylimines and cyclic acylimonium salts without substituent on the carbon atom of the functional group (**4a** and **4b**). 1-Oxo-2,3-diphenyl-1*H*-isoindol-2-ium hexachloroantimonate (**4d**) does not react with phenylmagnesium bromide, and 1-oxo-3-phenyl-1*H*-isoindol-2-ium salts **4c** add phenylmagnesium bromide at the CO- and methylmagnesium iodide at the CN-double bond. These results show that the reaction is strongly influenced by steric factors. The reaction of **4c** and that of **9** with phenylmagnesium bromide yield the same products, indicating that 1-hydroxy-1,3-diphenyl-1*H*-isoindol (**8**) is an intermediate in both reactions.

Nucleophile Reagenzien greifen Acylimine und ihre Salze an der CN-Doppelbindung und nicht an der CO-Doppelbindung an²⁻⁴⁾. Das gilt auch ausnahmslos für die Umsetzung offenkettiger Acylimine mit Grignard-Verbindungen^{2,5)}. Das von *Ben-Ishai* erstmals dargestellte 3-Phenyl-2-aza-1-phenalenon (**1b**) reagiert jedoch nicht mit Phenylmagnesiumbromid⁶⁾. Die Reaktionsträgheit von **1b** wird wahrscheinlich durch die 3-ständige Phenylgruppe verursacht, wie Umsetzungen der 3-Methoxy-2-aza-2,3-dihydro-1-phenalenone (**2**) mit

¹⁾ Bezüglich früherer Mitteilungen soll gelten: II. Mitteil.: H. D. Bartfeld und W. Flitsch, Chem. Ber. 106, 1423 (1973). I. Mitteil.: H. D. Bartfeld, W. Flitsch und H. Peters, Tetrahedron Lett. 1970, 757.

²⁾ H. D. Bartfeld, Dissertation Univ. Münster 1971.

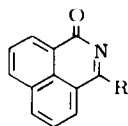
³⁾ H. E. Zaugg, Synthesis 2, 49 (1970).

⁴⁾ H. J. Vollmann, K. Bredereck und H. Bredereck, Chem. Ber. 105, 2933 (1972).

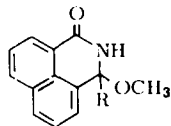
⁵⁾ S. W. Breuer, T. Bernath und D. Ben-Ishai, Tetrahedron Lett. 1966, 4569; F. Weygand, W. Steglich, W. Dettmeier, R. Meierhofer und R. S. Loy, Angew. Chem. 78, 640 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 5, 600 (1966); S. W. Breuer, T. Bernath und D. Ben-Ishai, Tetrahedron 23, 2869 (1967); K. Ivanov, Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 109, 537 (1956) [C. A. 51, 4997 (1957)].

⁶⁾ A. Warshwasky und D. Ben-Ishai, J. Heterocycl. Chem. 6, 681 (1969).

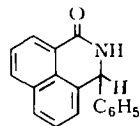
Phenylmagnesiumbromid zeigen, die wohl über das Acylimin **1** verlaufen. Während aus **2a** das Derivat **3** entsteht, konnte **2b** ebenso wie **1b** nicht mit Phenylmagnesiumbromid zur Reaktion gebracht werden.



1a: R = H
b: R = C₆H₅

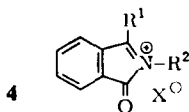


2a: R = H
b: R = C₆H₅

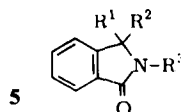


3

Da offenkettige Acylimine mit einem Substitutionsmuster, welches der Verbindung **1a** entspricht, glatt mit Grignard-Verbindungen reagieren, studierten wir eingehend die Umsetzungen cyclischer Acylimoniumsalze **4**¹⁾ mit Grignard-Verbindungen.



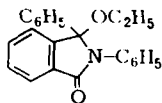
	R ¹	R ²	X ⁰
4a	H	H	SbCl ₆
b	H	C ₆ H ₅	SbCl ₆ , BF ₄
c	C ₆ H ₅	H	BF ₄
d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	SbCl ₆



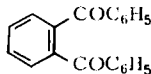
	R ¹	R ²	R ³
5a	H	C ₆ H ₅	H
b	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
c	C ₆ H ₅	CH ₃	H
d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H

Die Reaktion erfordert überschüssiges Grignard-Reagenz, das bei den Verbindungen **4a** und **4c** für die Deprotonierung des Salzes benötigt wird. Ferner reagieren die metallorganischen Verbindungen mit den Anionen der Salze **4**, was die Übersichtlichkeit der Reaktion stört: **4c** bildet mit Methylmagnesiumjodid das an der Luft entzündliche Trimethylbor⁷⁾, aus dem Hexachloroantimonat-Ion entstehen mit Grignard-Reagentien kristalline Verbindungen, die nicht weiter untersucht wurden. Diese Nebenreaktionen verbieten Schlüsse aus den Ausbeuten.

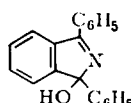
Die Acylimoniumsalze **4a** und **4b** mit R¹ = H reagieren mit Phenylmagnesiumbromid erwartungsgemäß an der CN-Doppelbindung zu den Isoindolinon-Derivaten **5a**⁸⁾ und **5b**⁹⁾. Eine 1-ständige Phenylgruppe hindert ebenso wie beim 3-Phenyl-2-aza-1-phenalenon (**1b**)⁶⁾ die Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid: vom Salz **4d** reagiert lediglich das Anion mit dem Grignard-Reagenz. Das Acylimonium-Ion bildet bei der Aufarbeitung mit Äthanol in bekannter Weise²⁾ 3-Äthoxy-2,3-diphenyl-1-isoindolinon (**6**)¹⁰⁾ (Ausb. 70%).



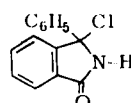
6



7



8



9

⁷⁾ E. Krause und R. Nitsche, Ber. Deut. Chem. Ges. **54**, 2784 (1921).

⁸⁾ R. E. Rose, J. Amer. Chem. Soc. **33**, 388 (1911).

⁹⁾ H. Meyer, Monatsh. Chem. **28**, 1219 (1907).

¹⁰⁾ P. Truitt, L. R. Brammer und L. T. Creagh, J. Med. Chem. **8**, 731 (1965).

Mit 1-Oxo-3-phenyl-1*H*-isoindol-2-ium-tetrafluorborat (**4c**) reagiert Phenylmagnesiumbromid in 58proz. Ausbeute zu *o*-Dibenzoylbenzol (**7**)¹¹). Eine Addition des Grignard-Reagenzes an die CN-Doppelbindung zum 3,3-Diphenyl-1-isoindolinon (**5d**)¹² wurde dünn-schichtchromatographisch ausgeschlossen. Ähnlich verläuft die Umsetzung des 3-Chlor-3-phenyl-1-isoindolinons (**9**)¹³ mit Phenylmagnesiumbromid. Zusätzlich zum *o*-Dibenzoylbenzol entstand hier das bekannte 1-Hydroxy-1,3-diphenyl-1*H*-isoindol (**8**)¹⁴). Dieses ist als Zwischenprodukt der Reaktion anzusehen, da es leicht mit Säuren zu *o*-Dibenzoylbenzol hydrolysiert¹¹).

Mit Methylmagnesiumjodid reagieren sowohl **4c** als auch **9** zu 3-Methyl-3-phenyl-1-isoindolinon (**5e**)¹⁵). Die Bildung von *o*-Acetylbenzophenon¹⁶) wurde nicht beobachtet. Die Ergebnisse legen für die Umsetzung von Grignard-Verbindungen mit cyclischen Acylimoniumsalzen eine sterische Hinderung nahe, die sowohl durch Substituenten am N- und C-Atom der Acylimin-Gruppe als auch durch die Größe des organischen Restes der Grignard-Verbindung verursacht sein kann. Da ähnliche Substituenteneinflüsse bei offenkettigen Acyliminen fehlen, ist eventuell die Planarität der Acylimoniumgruppe der Umsetzung mit Grignard-Verbindungen hinderlich.

Acylimine sind gelegentlich als Intermediäre bei Umsetzungen von Imiden mit überschüssigem Grignard-Reagenz postuliert worden¹⁷). Diese Annahme wird durch die vorliegenden Untersuchungen nicht gestützt. Ihre Bedeutung bei der Umsetzung von Imiden mit metallorganischen Verbindungen kann jedoch aus der Reaktion der Imide nach *Reformatsky* mit Bromessigester in Gegenwart von Bromessigsäure abgeleitet werden¹⁸).

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Umsetzung von 1-Oxo-1*H*-isoindol-2-ium-hexachloroantimonat (**4a**) mit Phenylmagnesiumbromid: 3-Phenyl-1-isoindolinon (**5a**): **4a**, welches man aus 1.00 g (6.72 mmol) 3-Hydroxy-1-isoindolinon und 3 ml Antimonpentachlorid bereitete¹¹), wurde in 30 ml absol. Benzol suspendiert und in eine Phenylmagnesiumbromid-Lösung aus 5.0 ml Brombenzol, 1.2 g Magnesium und 30 ml absol. Äther getropft. Anschließend wurde 15 min unter Rückfluß erhitzt, mit wäbr. Ammoniumchlorid zersetzt und die wäbr. Phase mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Aus der Mutterlauge wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Benzol (5:2) weiteres **5a** erhalten ($R_F = 0.6$). Aus Äthanol Schmp. 218–220°C (Lit.⁸) 218–220°C), Ausb. 0.62 g (44%, bezogen auf 3-Hydroxy-1-isoindolinon).

IR (KBr): 3180, 1675, 1458, 1360, 1320, 790, 740, 698 cm^{-1} . — ¹H-NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\tau = 1.9$ –2.7 (m, NH und arom. CH), 6.07 (s, CH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$ (209.2) Ber. C 80.34 H 5.30 N 6.69 Gef. C 80.40 H 5.39 N 6.74

¹¹) D. R. Boyd und D. E. Ladhaus, J. Chem. Soc. **1928**, 2089.

¹²) D. M. Collington, D. H. Hey, C. W. Rees und E. R. Bradley, J. Chem. Soc. C **1968**, 1021.

¹³) H. D. Barsfeld, W. Flitsch und H. Peters, Tetrahedron Lett. **1970**, 757.

¹⁴) L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 2196 (1962).

¹⁵) H. J. Sare und E. F. M. Stephenson, J. Chem. Soc. C **1969**, 1149.

¹⁶) H. G. Kaan und L. Hörner, Monatsh. Chem. **91**, 1034 (1960).

¹⁷) K. Heidenbluth, H. Tönjes und R. Scheffler, J. Prakt. Chem. **30**, 204 (1965).

¹⁸) W. Flitsch und V. v. Weissenborn, Chem. Ber. **99**, 3444 (1966); W. Flitsch und H. Peters, Tetrahedron Lett. **1968**, 1475.

Umsetzung der 1-Oxo-2-phenyl-1H-isoindol-2-ium-Salze **4b**, $X = \text{SbCl}_6$, und **4b**, $X = \text{BF}_4$, mit Phenylmagnesiumbromid: 2,3-Diphenyl-1-isoindolinon (**5b**): **4b**, aus 1.00 g (4.45 mmol) 3-Hydroxy-2-phenyl-1-isoindolinon und 3 ml Antimonpentachlorid bereitet¹⁾, wurde in 30 ml absol. Benzol suspendiert und in eine Phenylmagnesiumbromid-Lösung (aus 1.5 ml Brombenzol, 0.36 g Magnesium und 10 ml absol. Äther) getropft und wie oben aufgearbeitet. Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Benzin/Essigester (1:3:1) ergab als

1. Fraktion: **5b** ($R_F = 0.6$ in Benzol/Äther (2:3)). Aus Isopropylalkohol Schmp. 194°C (Lit.⁹⁾ 195°C), Ausb. 0.20 g (16%, bezogen auf 3-Hydroxy-2-phenyl-1-isoindolinon). Die Identifikation erfolgte durch IR-Vergleich mit einer authent. Probe⁹⁾.

2. Fraktion: 3-Hydroxy-2-phenyl-1-isoindolinon ($R_F = 0.2$ in Benzol/Äther (2:3)). Aus Dioxan Schmp. 167°C (Lit.¹⁾ 170°C), Ausb. 0.13 g (13%).

IR (KBr): 3560, 3040, 1700, 1595, 1500, 1400, 1060, 765, 695 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (225.2) Ber. C 74.65 H 4.92 N 6.22 Gef. C 74.70 H 4.96 N 6.38

Wurde anstelle von **4b**, $X = \text{SbCl}_6$, **4b**, $X = \text{BF}_4$, verwendet, ergab sich eine 17proz. Ausbeute an **5b**. Bei diesem Ansatz konnte kein 3-Hydroxy-2-phenyl-1-isoindolinon isoliert werden.

Umsetzung von 1-Oxo-3-phenyl-1H-isoindol-2-ium-tetrafluoroborat (**4c**) mit Methylmagnesiumjodid: 3-Methyl-3-phenyl-1-isoindolinon (**5c**): 3.00 g (10.2 mmol) kristallines **4c**¹⁾ wurden portionsweise in Methylmagnesiumjodid, hergestellt aus 14.2 g Methyljodid, 2.4 g Magnesium und 50 ml absol. Äther, eingerührt. Anschließend wurde 15 min unter Rückfluß erhitzt. Dabei entstand Trimethylbor, welches sich an der Luft entzündete und mit grüner Flamme verbrannte. Zersetzt wurde mit wäßr. Ammoniumchlorid, dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. bis zur Trockne eingengt. Chromatographiert wurde an Kieselgel mit Aceton/Benzol (5:2). $R_F = 0.6$, Schmp. 208°C (Lit.¹⁵⁾ 209–211°C), Ausb. 0.78 g (34%, bezogen auf **4c**).

IR (KBr): 3190, 1678, 1467, 1347, 757, 701 cm^{-1} . — ¹H-NMR (CDCl_3): $\tau = 1.9$ –2.6 (m, NH und arom. CH), 7.98 (s, CH_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$ (223.3) Ber. C 80.69 H 5.87 N 6.27 Gef. C 80.82 H 6.04 N 6.31

Umsetzung von 1-Oxo-3-phenyl-1H-isoindol-2-ium-tetrafluoroborat (**4c**) mit Phenylmagnesiumbromid: *o*-Dibenzoylbenzol (**7**): 0.50 g (0.17 mmol) **4c**¹⁾ in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wurden tropfenweise unter Rühren mit 5 Moläquivv. Phenylmagnesiumbromid versetzt. Die Mischung wurde anschließend 1 h gerührt, mit wäßr. Ammoniumchlorid zersetzt, wie üblich aufgearbeitet und an Kieselgel mit Benzol/Äther (2:3) chromatographiert ($R_F = 0.6$). Aus Isopropylalkohol Schmp. 142°C (Lit.¹⁴⁾ 145°C), Ausb. 0.28 g (58%, bezogen auf **4c**). Die Identifikation erfolgte durch IR-Vergleich mit authent. Probe¹⁴⁾.

Versuch einer Umsetzung von 1-Oxo-2,3-diphenyl-1H-isoindol-2-ium-hexachloroantimonat (**4d**) mit Phenylmagnesiumbromid: 3-Äthoxy-2,3-diphenyl-1-isoindolinon (**6**): **4d**, aus 1.35 g (4.36 mmol) 3-Hydroxy-2,3-diphenyl-1-isoindolinon und 4 ml Antimonpentachlorid¹⁾, wurde in 40 ml absol. Benzol suspendiert. Zu dieser Suspension wurde Phenylmagnesiumbromid aus 7.5 ml Brombenzol, 1.8 g Magnesium und 50 ml absol. Äther, getropft. Anschließend wurde 15 min unter Rückfluß erhitzt, mit wäßr. Ammoniumchlorid zersetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt; dessen Rückstand wurde mit Benzin/Benzol (5:1) ausgeschüttelt, um Biphenyl herauszulösen. Umkristallisation des Rückstandes aus Isopropylalkohol ergab antimonhaltige Substanz, die nicht weiter untersucht wurde. Die Mutterlauge wurde i.Vak. bis zur Trockne eingengt. Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Benzol (5:3) ergab ein öliges Produkt ($R_F = 8.0$); aus Äthanol kristallisierte **6**, Schmp. 138°C (Lit.¹⁰⁾ 139–140°C), Ausb. 1.02 g (70%).

IR (KBr): 2970, 1705, 1600, 1487, 1350, 767, 756, 754, 701 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.9-3.1$ (m, arom. CH), 6.2–7.2 (m, CH_2), 8.62 (t, CH_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (329.4) Ber. C 80.22 H 5.81 N 4.25 Gef. C 80.52 H 5.90 N 4.12

Umsetzung von 3-Chlor-3-phenyl-1-isoindolinon (9) mit Methylmagnesiumjodid: 3-Methyl-3-phenyl-1-isoindolinon (5c): 2.00 g (8.23 mmol) **9**¹³⁾ wurden unter Rühren zu Methylmagnesiumjodid, aus 4.26 g Methyljodid, 0.72 g Magnesium und 30 ml absol. Äther, gegeben. Die gelbe Lösung wurde 3 h gerührt und mit wäßr. Ammoniumchlorid und Chloroform aufgearbeitet. Der Rückstand der organischen Phase wurde mit 100 ml Äther versetzt und filtriert: 0.45 g (25%) vom Schmp. 207°C (Lit.¹⁵⁾ 209–211°C). Identifikation durch IR-Vergleich mit authent. Produkt. Nach dem Dünnschichtchromatogramm (Aceton/Benzol (5:3)) enthält die äther. Phase neben 3-Hydroxy-3-phenyl-1-isoindolinon¹⁹⁾ noch weiteres **5c**.

Umsetzung von 3-Chlor-3-phenyl-1-isoindolinon (9) mit Phenylmagnesiumbromid: o-Dibenzoylbenzol (7) und 1-Hydroxy-1,3-diphenyl-1H-isoindol (8): 2.00 g (8.23 mmol) **9**¹³⁾ wurden unter Rühren zu Phenylmagnesiumbromid, aus 2.00 g Brombenzol, 0.45 g Magnesium und 15 ml absol. Äther, gegeben. Nach 3 h Rühren wurde die gelbe Lösung mit wäßr. Ammoniumchlorid und Benzol aufgearbeitet. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Äther (2:3) wurde getrennt.

1. Fraktion ($R_F = 0.7$): **7**, aus Isopropylalkohol Schmp. 142°C (Lit.¹¹⁾ 145°C), Ausb. 0.25 g (11%), identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Probe.

2. Fraktion ($R_F = 0.65$): **8**, aus Toluol Schmp. 192°C (Lit.¹¹⁾ 192°C), Ausb. 1.2 g (51%).

IR (KBr): 3080, 1630, 1350, 770, 705 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): $\tau = 1.8-2.8$ (m, arom. CH), 3.03 (s, OH). — MS (70 eV): $m/e - 285$ (100%, M^+), 284 (10.5%), 256 (27%), 208 (16%), 180 (4%), 165 (13%), 105 (5%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}$ (285.3) Ber. C 84.18 H 5.30 N 4.91 Gef. C 85.11 H 5.32 N 4.92

¹⁹⁾ C. Graebe und F. Ullmann, Liebigs Ann. Chem. **291**, 8 (1896).

[250/73]