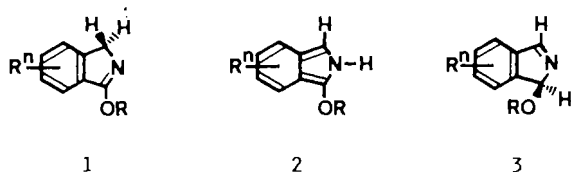


Untersuchungen zur Chemie von Isoindolen und Isoindoleninen, XXVIII¹⁾3-Alkoxy-1*H*-isoindole – Synthesen und EigenschaftenHans Hennige^a, Richard P. Kreher^{*b}, Michael Konrad^b und Frank Jelitto^bInstitut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Hochschule Darmstadt^a, Petersenstraße 22, D-6100 DarmstadtLehrstuhl für Organische Chemie II, Fachbereich Chemie, Universität Dortmund^b, Postfach 500500, D-4600 Dortmund 50

Eingegangen am 22. Juli 1987

3-Alkoxy-1*H*-isoindole **1** mit Substituenten am carbocyclischen Teil wurden aus substituierten 2,3-Dihydro-1*H*-isoindol-1-onen **4** durch regiospezifische *O*-Alkylierung mit Trialkyloxonium-tetrafluorboraten oder Trifluormethansulfonsäure-methylester zu **5** und nachfolgende NH-Deprotonierung synthetisiert. Aufgrund der spektroskopischen Befunde existieren die semicyclischen Imidsäure-alkylester **1** ausschließlich in der benzoiden 1*H*-Form; die tautomere 2*H*-Form **2** mit *o*-chinoider Struktur ist spektroskopisch nicht nachweisbar.

3-Alkoxy-1*H*-isoindole (**1**) sind ideale Modellverbindungen zum Studium von Struktur- und Reaktivitätsproblemen und interessante Bezugssubstanzen für die Zuordnung und für den Vergleich spektroskopischer Daten. Die semicyclischen Imidsäure-alkylester²⁾ **1** sind außerdem attraktive Zwischenprodukte für die Synthese substituierter und anellierter Heterarene mit benzoider oder *o*-chinoider Struktur.



1.1a: Rⁿ = H, R = CH₃
1.1b: Rⁿ = H, R = C₂H₅ Weitere Reste siehe bei **4**, **5**

Nach der Herstellung von **1.1b** durch Petersen und Tietze³⁾ haben diese reaktiven Imidsäure-alkylester vielseitiges Interesse gefunden⁴⁻⁷⁾ und in zunehmendem Maße synthetische Bedeutung erlangt. Neben dem einfachen Vertreter **1.1a** (R = CH₃) wurden von uns vor allem 3-Alkoxy-1*H*-isoindole **1.2** bis **1.7** mit Substituenten (Rⁿ = NO₂, CH₃O, CH₃, Cl) am carbocyclischen Teil hergestellt und spektroskopisch untersucht, um den Einfluß von Acceptor- und Donator-Gruppen auf die thermische Stabilität und die chemische Reaktivität der tautomeren 1*H*- und 2*H*-Isoindole **1** und **2** zu überprüfen.

Bei Substituenten in 5,6-Stellung sollte die elektronische Wechselwirkung mit dem cyclisch konjugierten π -System bestimmend sein, während bei Substituenten in 4,7-Stellung der sterische Einfluß überwiegen dürfte. Von besonderem Interesse ist die Frage, ob der elektronische Einfluß von Acceptor-Gruppen (Rⁿ = NO₂, Chlor) am carbocyclischen System ausreicht, um eine Stabilitätsumkehrung zu bewirken und eine Umlagerung der benzoiden 1*H*-Form **1** in die tautomere *o*-chinoide 2*H*-Form **2** zu verursachen⁸⁾. Der sta-

Studies on the Chemistry of Isoindoles and Isoindolenines, XXVIII¹⁾. – 3-Alkoxy-1*H*-isoindoles, Syntheses and Properties

3-Alkoxy-1*H*-isoindoles **1** bearing substituents at the carbocyclic moiety have been synthesized from substituted 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones **4** by regiospecific *O*-alkylation to **5** with trialkyloxonium tetrafluoroborates or methyl trifluoromethanesulfonate and subsequent NH deprotonation. According to the spectroscopic properties the semicyclic alkyl imidates **1** exist exclusively in the benzenoid 1*H* structure; the tautomeric *o*-quinonoid 2*H* structure **2** cannot be detected by spectroscopic means.

bilisierende Einfluß von Rⁿ = Halogen wird durch die Isolierung der kristallinen 4,5,6,7-Tetrahalogen-2*H*-isoindole⁹⁾ eindrucksvoll belegt; für Rⁿ = Methyl resultiert eine destabilisierende Wirkung¹⁰⁾.

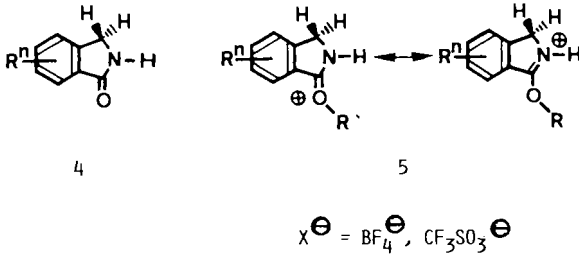
Die substituierten 1*H*-Isoindole **1** werden nach einem zweistufigen Verfahren hergestellt^{4a,4b)}. Die Produkt-bestimmenden Schritte sind die chemoselektive *O*-Alkylierung der leicht zugänglichen substituierten 2,3-Dihydro-1*H*-isoindol-1-one **4** und die regiospezifische NH-Deprotonierung der substituierten 3-Alkoxy-1*H*-isoindolium-Salze **5**.

Herstellung der 2,3-Dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**4**), 3-Alkoxy-1*H*-isoindolium-Salze (**5**) und 3-Alkoxy-1*H*-isoindole (**1**)

Die bekannten Verfahren zur Gewinnung von **4** mußten zum Teil modifiziert und verbessert werden. Wegen der einfachen Reaktionsführung und der vorteilhaften Aufarbeitung werden die Ausgangsverbindungen **4** (Rⁿ = CH₃O, CH₃, Cl) aus den bequem zugänglichen substituierten Phthalimiden durch chemoselektive Reduktion mit Zinn in Ethanol/Salzsäure gewonnen^{11,12)}. Dieses Herstellungsverfahren ist allgemein anwendbar und liefert trotz heterogener Durchführung zufriedenstellende Ausbeuten; der Grundkörper **4.1** ist vorteilhafter durch katalytische Hydrierung von Phthalimid mit Wasserstoff/Raney-Nickel zugänglich. Alternative Syntheseverfahren¹³⁾ wurden nicht erprobt; eine Ausnahme ist die Herstellung von **4.2** (Rⁿ = NO₂) durch elektrophile Substitution.

Zur *O*-Alkylierung von **4** sind die von Meerwein et al.^{14,15)} in die präparative Chemie eingeführten Trialkyloxonium-tetrafluorborate (Alkyl = Methyl, Ethyl) geeignet; die heterogene Reaktionsführung in Dichlormethan wirkt sich nachteilig auf die Reaktionszeiten aus; das überschüssige Alkylierungsmittel kann mit 2-Propanol zerstört werden.

Die Tetrafluorborate **5** (X = BF₄) sind kristallin isolierbar und spektroskopisch charakterisierbar.



	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
.1	H	H	H	H
.2	H	NO ₂	H	H
.3	H	H	CH ₃ O	H
.4	H	CH ₃	CH ₃	H
.5	CH ₃	H	H	CH ₃
.6	H	Cl	Cl	H
.7	Cl	Cl	Cl	Cl

a: R = CH₃ b: R = CH₃-CH₂

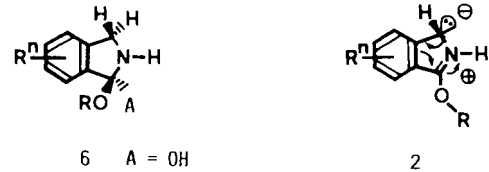
Allgemeines Substitutionsmuster

Die O-Alkylierung von **4** kann unabhängig mit Trifluormethansulfonsäure-methylester¹⁶⁾ vorteilhaft verwirklicht werden. Die Komponenten sind in der Regel in Dichlormethan löslich und die Trifluormethansulfonate **5** (X = CF₃SO₃) lassen sich mit Ether in kristalliner Form fällen. Die ¹H-NMR-Signale der Methoxygruppe $\delta = 4.55 - 4.64$ bzw. der Ethoxygruppe $\delta = 4.82 - 4.97$ (q; OCH₂CH₃) sowie 1.68 - 1.77 (t; OCH₂CH₃) sind ein spektroskopischer Beweis für die O-Alkylierung (vgl. Tab. 1).

Die isolierten Tetrafluorborate **5** (X = BF₄) oder Trifluormethansulfonate **5** (X = CF₃SO₃) setzt man mit 2 N NaOH oder Na₂CO₃ um. Bewährt hat sich eine zweiphasige Reaktionsführung mit extraktiver Isolierung; dabei kann die Entalkylierung weitgehend vermieden werden. Die Trifluormethansulfonate **5** (X = CF₃SO₃) sind in dieser Hinsicht vorteilhafter als die Tetrafluorborate **5** (X = BF₄), da unter basischen Bedingungen praktisch keine Nebenreaktionen auftreten.

Die konkurrierende Entalkylierung der Tetrafluorborate **5** (X = BF₄) dürfte nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus über eine neutrale Zwischenstufe **6** verlaufen. Durch Assoziation der 1H-Isoindolium-Ionen **5** mit dem

Trifluormethansulfonat-Anion wird vermutlich die nucleophile Addition des Hydroxid-Ions A = OH an die Iminium-Gruppe erschwert. Die Deprotonierung der 1H-Isoindolium-Salze **5** erfolgt regio-spezifisch an der NH-Gruppe; die CH-Deprotonierung zu den 1-Alkoxy-2H-isoindolen (**2**) ist nicht konkurrenzfähig.



Die hergestellten 3-Alkoxy-1H-isoindole **1** sind kristallin und lagerfähig; die thermische Beständigkeit von **1.7** (Rⁿ = Chlor) ist bemerkenswert.

Spektroskopische Eigenschaften der 3-Alkoxy-1H-isoindole (**1**)

Für die 1H-Isoindole **1** ist eine Isomerisierung in die tautomeren 2H-Isoindole **2** in Betracht zu ziehen. Voraussetzung ist eine 1,2-Protonenverschiebung von C-1 zum Heteroatom. Ein 1,3-Protonentransfer von C-1 nach C-3 würde zu den tautomeren 1-Alkoxy-1H-isoindolen (**3**) führen.

Die ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃) bekräftigen eindeutig die benzoide 1H-Isoindol-Struktur **1** mit der substituierten cyclischen CN-Doppelbindung (vgl. Tab. 1). Einfach und eindeutig ist die Zordnung der ¹H-NMR-Signale vor allem für **1.1a** mit einem 3H-Singulett bei $\delta = 4.06$ (300 MHz) für die Methoxygruppe und einem 2H-Singulett bei $\delta = 4.54$ (300 MHz) für die cyclische Methylengruppe. Aussagekräftig ist ebenfalls das ¹H-NMR-Spektrum von **1.2a**; das Schlüssel-Signal bei $\delta = 5.41$ belegt die benzoide 1H-Isoindol-Form. Im Fall der 1H-Isoindole **1.4a** bis **1.7a** beweisen die korrespondierenden ¹H-NMR-Signale ($\delta = 4.02 - 4.11$ s, 3H, OCH₃, und 4.35 - 4.59 s, 2H, CH₂) gleichfalls die benzoide 1H-Isoindol-Struktur mit der cyclischen CN-Doppelbindung.

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten von 3-Alkoxy-1H-isoindolium-trifluormethansulfonaten und -tetrafluorboraten (**5**, X = CF₃SO₃, BF₄) und 3-Alkoxy-1H-isoindolen (**1**) (Solvens CDCl₃)

5	X	NCH ₂	OCH ₃	1	NCH ₂	OCH ₃
5.1a	CF ₃ SO ₃	5.11	4.63	1.1a	4.54	4.06
5.1b	CF ₃ SO ₃	5.10	4.91(q)	1.1b	4.55	4.48(q)
5.2a	BF ₄	5.37	4.74	1.2a	5.41	4.79
5.2b	BF ₄			1.2b	5.29	5.02(q)
5.3a				1.3a		
5.3b	BF ₄	4.69 - 5.05	4.88(q)	1.3b	4.54	4.49(q)
5.4a	CF ₃ SO ₃	4.98	4.55	1.4a	4.43	4.05
5.4b	BF ₄	4.92	4.82(q)	1.4b	4.45	4.48(q)
5.5a	CF ₃ SO ₃	4.95	4.62	1.5a	4.35	4.05
5.5b	BF ₄	4.88	4.88(q)	1.5b	4.28	4.43(q)
5.6a	CF ₃ SO ₃	5.10	4.64	1.6a	4.50	4.02
5.6b	BF ₄	5.10	4.92(q)	1.6b	4.55	4.50(q)
5.7a	BF ₄	5.06	4.69	1.7a	4.59	4.11
5.7b	BF ₄	5.10	4.97(q)	1.7b	4.60	4.53(q)

Die δ -Werte der cyclischen Methylengruppe werden durch Substituenten am carbocyclischen 6-Ring beeinflusst. Eine Nitrogruppe in 5-Stellung bewirkt eine Tieffeldverschiebung nach $\delta = 5.29-5.41$; Chlor verändert die Lage des Resonanzsignals für die cyclische CH_2 -Gruppe geringfügig zu tieferem Feld ($\delta = 4.50-4.60$), während Methylgruppen in *peri*-Stellung das Resonanzsignal zu höherem Feld ($\delta = 4.28-4.35$) verschieben.

Zur Bestimmung des Intensitätsverhältnisses korreliert man bei den 3-Methoxy-1*H*-isoindolen **1a** das 2*H*-Singulett der cyclischen Methylengruppe mit dem 3*H*-Singulett der *O*-Methylgruppe bzw. bei den Ethoxyderivaten **1b** mit dem 2*H*-Quartett der *O*-Methylengruppe. In allen Fällen stimmen die ermittelten Protonenverhältnisse (2:3 bzw. 2:2) innerhalb der Fehlergrenze mit den Erwartungswerten überein. Die tautomeren 2*H*-Isoindole **2** liegen demnach in organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur nicht in meßbarer Konzentration neben den stabilen 1*H*-Isoindolen **1** vor. Für die tautomere 1*H*-Form **3** mit einer unsubstituierten CN-Doppelbindung gibt es gleichfalls keine spektroskopischen Anhaltspunkte.

Tab. 2. 3-Alkoxy-1*H*-isoindole (**1**): IR-Daten (KBr oder Film, cm^{-1})

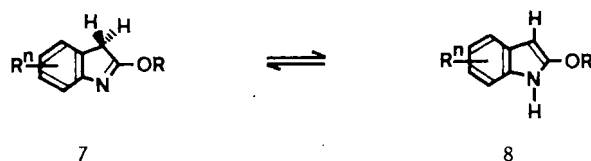
1.1a	1620 1600	1570	850	780	725
1.1b	1620 1600	1570	850	780	725
1.2a	1620	1580	820	790	725
1.2b	1640 1620	1580	820		730
1.3b	1620 1600	1565		765	750
1.4a	1620 1590	1555	865	770	750
1.4b	1620 1590	1560 1550	880 870	765	750
1.5a	1625 1595	1575	890 820	760	740
1.5b	1620 1590	1565	860 825	755	
1.6a	1615 1587	1555	851	795	
1.6b	1617 1582	1553		800	720
1.7a	1615 1580	1545	805	755	

Der elektronische Einfluß der Nitrogruppe in 5-Stellung bewirkt keine 1,2-Protonenverschiebung, obwohl die CH_2 -Gruppe im 5-Ring beträchtlich acide sein dürfte. Der induktive und sterische Effekt von Chloratomen am carbocyclischen Teil reicht ebenfalls nicht aus, um eine tautomere Umlagerung in die *o*-chinoide 2*H*-Form **2** zu induzieren; nach Befunden von Herd⁹⁾ stabilisieren Halogenatome in 4,5,6,7-Stellung deutlich die 2*H*-Isoindol-Form. Bei allen 1*H*-Isoindolen **1.1** bis **1.7** wird die Isomerisierung offenbar durch die beträchtliche Resonanzstabilisierung der semicyclischen Alkoxyimino-Gruppierung blockiert, so daß die *o*-chinoiden 2*H*-Isoindole **2.1** bis **2.7** keine Existenzchance haben.

Die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Befunde stehen mit den ^1H -NMR-spektroskopischen Resultaten und den strukturellen Folgerungen in Einklang. Die Massenspektren zeigen den Molekülpeak der entsprechenden 3-Methoxy-1*H*-isoindole **1a**. Die Fragmentierung wird durch die Abspaltung der Methylgruppe am Sauerstoffatom eingeleitet; 3-Ethoxy-1*H*-isoindole **1b** spalten in einer McLafferty-Umlagerung Ethen ab. Die *o*-chinoide 2*H*-Isoindol-Form **2** wird auch durch die IR-Spektren ausgeschlossen; diese zeigen nur im Bereich der CN-Doppelbindungsfrequenzen Absorptionsbanden, während im NH-Bereich keine Banden erkennbar sind (vgl. Tab. 2). Übereinstimmend fehlt in den UV-Spektren die für 2*H*-Isoindole charakteristische Absorptionsbande zwischen $\lambda_{\text{max}} = 320$ und 340 nm ^{8b,8c)}.

Zusammenfassung und Vergleich

Bei den untersuchten 3-Alkoxy-1*H*-isoindolen (**1**) wird die tautomere Umlagerung durch das *o*-chinoide π -System der 2*H*-Form **2** offensichtlich verhindert. Im Gegensatz dazu besteht bei den 2-Alkoxyindolen^{17,18)} ein Gleichgewicht zwischen der 3*H*- und 1*H*-Form **7** bzw. **8**.

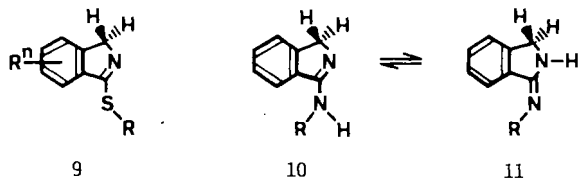


Nach eigenen Befunden¹⁹⁾ liegen die 3*H*-Indole **7** in Lösung im Gleichgewicht mit den tautomeren 1*H*-Indolen **8** vor; diese tautomere Form mit dem cyclisch-konjugierten 10π -System dominiert in polaren Solventien (Aceton, Methanol, Dimethylsulfoxid). Für die begünstigte Gleichgewichtslage dürfte die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen der NH-Gruppe und dem Solvens verantwortlich sein. Die 3*H*-Form **7** überwiegt in unpolaren Lösungsmitteln mit Acceptor-Eigenschaft; dieser Effekt ist besonders deutlich in Halogenalkanen, da vermutlich Assoziate gebildet werden. Brom in 5-Stellung stabilisiert durch den $-I$ -Effekt die 1*H*-Form **8** mit dem cyclisch-konjugierten 10π -System; die destabilisierende Wirkung der Alkoxy-Gruppe am 5-Ring wird offensichtlich kompensiert. Die mesomeriefähige Nitro-Gruppe in 5-Position zeigt diesen Effekt überraschend nur in abgeschwächter Form.

Für die Gleichgewichtslage zwischen den tautomeren Formen **7** und **8** dürfte das benzoide System maßgeblich sein, da bei der 1,3-Wasserstoff-Verschiebung eine Umorientierung des cyclisch-konjugierten 6π -Systems weitgehend entfällt. Dieser Vergleich zeigt den Einfluß der Topologie des π -Systems auf die Stabilität tautomerer Heterocyclen auf.

Nach eigenen Befunden sind die substituierten 3-(Methylthio)-1*H*-isoindole (**9**) offensichtlich im Gegensatz zu den 3-Methoxy-1*H*-isoindolen (**1**) äußerst reaktiv²⁰⁾. Die spektroskopische Charakterisierung von **9.4** ($\text{R}^n = 5,6$ -Dimethyl) und **9.5** ($\text{R}^n = 4,7$ -Dimethyl) ist möglich; die Isolierung gelingt aber nicht, da vermutlich Polymerisationsreaktionen eintreten. In Tetrachlormethan zersetzt sich das 5,6-Regio-

isomere **9.4** in ca. 15 Minuten, während das 4,7-Regioisomere **9.5** in Lösung kinetisch stabiler ist. Die *peri*-ständigen Methylgruppen schirmen anscheinend die reaktiven 1,3-Stellungen des 5-Ringes ab. 5,6-Dichlor-3-(methylthio)-1*H*-isoindol (**9.6**, Schmp. 112–113°C) ist charakterisierbar und isolierbar; Zersetzung tritt aber bereits nach Stunden ein.



Für die kinetische Instabilität der Thioimidsäureester **9** dürfte der +M-Effekt der Methylthio-Gruppe verantwortlich sein, der geringer als im Fall der Methoxygruppe ist; die Reaktivität der cyclischen CN-Doppelbindung wird deshalb weniger abgeschwächt. Die Methylthio-Gruppe ist demnach nicht in gleichem Maße wie die Methoxygruppe zur Stabilisierung von 1*H*-Isoindolen geeignet. Dieser Vergleich belegt den Einfluß der Donator-Gruppe am 5-Ring auf die thermische Stabilität und die kinetische Reaktivität von 1*H*-Isoindolen. Die strukturellen Verhältnisse sind bei den 3-(Alkylimino)- bzw. 3-(Arylimino)-1*H*-isoindolen **10** bzw. **11** komplizierter²¹⁾.

Die 3-Alkoxy-1*H*-isoindole (**1**) gehen Reaktionen mit nucleophilen, elektrophilen und dienophilen Partnern ein^{4d)}; für das Verhalten sind Isomerisierungs- und Tautomerisierungsreaktionen maßgebend. Die zweistufige Umwandlung in 1-Alkoxy-2-alkyl-2*H*-isoindole²²⁾ beansprucht synthetisches Interesse.

Diese Untersuchungen wurden vom *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* unterstützt.

Experimenteller Teil

Die Arbeiten wurden unter Stickstoff und Ausschluß von Feuchtigkeit ausgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel waren getrocknet und mit Inertgas gesättigt.

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Büchi-Gerät (510) und Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Reichert, Thermovar HT 1 B 11). — ¹H-NMR (TMS interner Standard): Varian EM 360 (60 MHz) und Bruker AM 300 (300 MHz). — ¹³C-NMR-Spektren: Bruker AM 300 (75 MHz). — IR (KBr-Preßlinge): Modelle 457 und 577 (Perkin Elmer). — UV-VIS: Cary 17D. — MS: Finnigan MAT 8230 und Varian MAT CH7.

Die Analysensubstanzen wurden 24 h bei Raumtemp. und 5 · 10⁻³ Torr über P₂O₅ getrocknet. Die Elementaranalysen wurden an der Technischen Hochschule Darmstadt (Mikroanalytisches Laboratorium) und der Universität Dortmund (Gemeinsame Einrichtungen) durchgeführt.

Trimethyl- und Triethyloxonium-tetrafluoroborat wurden nach Standardvorschriften²³⁾ hergestellt. Trifluormethansulfonsäure-methylester wurde in handelsüblicher Form (Fluka) eingesetzt.

Herstellung der 2,3-Dihydro-1*H*-isoindol-1-one **4**

a) *Durch katalytische Hydrierung*^{24,25)} (spezielle Arbeitsvorschrift)

2,3-Dihydro-1*H*-isoindol-1-on (**4.1**): 200 g (1.36 mol) Phthalimid werden mit Raney-Nickel (hergestellt aus 50 g Nickel-Aluminium-

Legierung) in 200 ml Methylcyclohexan/300 ml Methanol unter Wasserstoffdruck auf 180°C erhitzt (Anfangsdruck 190 atm, Endwert 260 atm). Die Hydrierung setzt ein, und der Druck sinkt innerhalb von 1 1/2 h auf 180 atm; bei einem Wasserstoffdruck von 250 atm wird 4 h bei 200°C hydriert, bis der Druck um 90 atm sinkt. Nach dem Abkühlen filtriert man den Katalysator ab und wäscht mit dreimal 100 ml heißem Methanol. Das organische Filtrat wird konzentriert und das bräunliche Rohprodukt aus 550 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 110 g (61%) **4.1** als farblose Nadeln mit Schmp. 150°C. Zur Analyse wurden 2.0 g aus 10 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 1.75 g, Schmp. 150–151°C (Lit.²⁶⁾ 151°C).

b) *Durch Reduktion mit Sn/Salzsäure* (allgemeine Arbeitsvorschrift: *Methode A*)

Substituierte 2,3-Dihydro-1*H*-isoindol-1-one (**4**): 45 g Zinn(II)-chlorid-dihydrat werden in 100 ml halbkonz. Salzsäure ohne zu Rühren mit 20 g Zinkstaub versetzt, um den Zinnschwamm abzuschneiden. 0.10 mmol substituiertes Phthalimid suspendiert man in 200 ml Ethanol, fügt den Zinnschwamm zu und erwärmt zum Sieden; innerhalb 1 h werden 200 ml konz. Salzsäure eingerührt. Das gebildete Zinn(II)-chlorid reduziert man durch Zugabe von 10 g Zinkstaub und tropft weitere 100 ml konz. Salzsäure innerhalb 2 h zu. Diese Operationen – Zinkstaub- und Säurezugabe – werden mehrfach bis zur vollständigen Umsetzung wiederholt (DC-Kontrolle).

Methode A₁: Die Reaktionsmischung wird mit 200 ml Wasser versetzt, und das ausgefallene 2,3-Dihydro-1*H*-isoindol-1-on **4** wird abgesaugt sowie mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ i. Vak. getrocknet. — *Methode A₂*: Die warme Lösung wird filtriert und das Filtrat konzentriert. Nach Zugabe von 200 ml Wasser extrahiert man mit fünfmal 100 ml Dichlormethan und wäscht die organische Phase sukzessive mit zweimal 100 ml Wasser, 100 ml 1 N NaOH und 100 ml 1 N HCl sowie mit 100 ml Wasser. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand umkristallisiert. Nach dieser Methode werden die substituierten 2,3-Dihydro-1*H*-isoindol-1-one **4.3** bis **4.7** gewonnen.

c) *Durch Substitution* (spezielle Arbeitsvorschrift)

2,3-Dihydro-6-nitro-1*H*-isoindol-1-on (**4.2**): 9.75 g (60 mmol) 2,3-Dihydro-2-nitroso-1*H*-isoindol-1-on werden unter Kühlung in 75 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Bei 0°C fügt man eine Lösung von 6.60 g (70 mmol) KNO₃ in 15 ml konz. Schwefelsäure langsam zu und gießt das Reaktionsgemisch nach 24 h in 1000 ml Eiswasser. Ausb. 10.0 g (80%) 2,3-Dihydro-6-nitro-2-nitroso-1*H*-isoindol-1-on mit Schmp. 167°C (Zers.) (Lit.²⁶⁾ 167–168°C). Das Rohprodukt erwärmt man in 50 ml Eisessig ca. 10 min bis zum Ende der Stickoxid-Entwicklung und kühlt die Lösung ab; der kristalline Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Ausb. 6.3 g (59%) **4.2**; nach Umkristallisieren aus Pyridin Schmp. 253°C (Lit.²⁶⁾ 253°C).

2,3-Dihydro-5-methoxy-1*H*-isoindol-1-on (**4.3**): Phthalsäureanhydrid wird mit Schwefelsäure (SO₃-Gehalt 65%) 3.5 h bei 200°C sulfoniert. Nach Neutralisation mit Calciumoxid erhitzt man mit NaOH 2.5 h auf 175°C; Ausb. 23% 4-Hydroxyphthalsäure mit Schmp. 196–199°C (Lit.²⁷⁾ 204–205°C). Nach Umsetzung mit Dimethylsulfat in K₂CO₃-Lösung (2 h bei 90°C) wird die isolierte 4-Methoxyphthalsäure (Ausb. 53%, Schmp. 158–159°C) durch Erhitzen unter Stickstoff (15 min/170°C) cyclisiert. 4-Methoxyphthalsäureanhydrid überführt man mit Formamid (2.5 h/Siedetemperatur) in 4-Methoxyphthalimid; Ausb. 60% mit Schmp. 224 bis 225°C (Lit.²⁷⁾ 224–225°C). — 8.00 g (45 mmol) 4-Methoxyphthalimid werden mit Zinnschwamm/Salzsäure in Ethanol (12 h/Siedetemperatur) reduziert. Ausb. 3.6 g (49%) **4.3** mit Schmp. 185–186°C.

Zur Reinigung wird mit Aktivkohle/Ethanol gekocht, filtriert und mit Trockeneis/Methanol gekühlt; Ausb. 2.9 g (40%), farblose Blättchen mit Schmp. 189–190°C.

2,3-Dihydro-5,6-dimethyl-1H-isoindol-1-on (4.4): 1,2,3,6-Tetrahydro-4,5-dimethylphthalsäureanhydrid (Ausb. 96%, Schmp. 77 bis 78°C) wird aus 2,3-Dimethyl-1,3-butadien und Maleinsäureanhydrid in Ether (24 h/Raumtemp.) hergestellt²⁸⁾ und mit Schwefel in Bis[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]ether (2.5 h/210–230°C) dehydriert. Das erhaltene 4,5-Dimethylphthalsäureanhydrid (Ausb. 68%, Schmp. 207–209°C, Lit.²⁹⁾ 210°C) wird mit Formamid (2 h/150°C) zu 4,5-Dimethylphthalimid (Ausb. 93%, Schmp. 248–250°C, Lit.³⁰⁾ 245°C) umgesetzt. – 17.5 g (0.10 mol) 4,5-Dimethylphthalimid werden mit Zinnschwamm (5 h/Rückflußtemp.) reduziert. – Methode A: Ausb. 8.4 g (52%) **4.4** mit Schmp. 225–229°C; $R_f = 0.03$ (Kieselgel/Ether). Das Rohprodukt wird mit 500 ml wasserfreiem Dichlormethan in einer Soxhlet-Apparatur 3 d kontinuierlich extrahiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol (7.4 g/140 ml) um und trocknet i. Vak. über P_2O_5 . Ausb. 6.4 g (40%) kristallines **4.4** mit Schmp. 239°C; nach Konzentrieren des Filtrats auf 1/4 des Volumens sind weitere 0.70 g (4%) **4.4** mit Schmp. 236–237°C isolierbar. – ¹H-NMR (CF_3CO_2H , 60 MHz): $\delta = 2.55$ (s; 6H, CH_3), 4.80 (s; 2H, CH_2), 7.51 (s; 1H, Aromaten-H), 7.82 (s; 1H, Aromaten-H). – ¹H-NMR ($[D_6]DMSO$, 60 MHz): $\delta = 2.20$ (s; 6H, CH_3), 4.13 (s; 2H, CH_2), 7.20 (s; 1H, Aromaten-H), 7.30 (s; 1H, Aromaten-H), 8.20 (s, breit; 1H, NH).

2,3-Dihydro-4,7-dimethyl-1H-isoindol-1-on (4.5): 1,4-Epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-dimethylphthalsäureanhydrid (Ausb. 87%, Schmp. 59–61%) wird aus 2,5-Dimethylfuran und Maleinsäureanhydrid in Ether (5.5 h/Raumtemp.) hergestellt (Lit.³¹⁾ Ausb. 66%, Schmp. 70–72°C; Lit.^{32a)} Ausb. 85%, Schmp. 59–63°C) und mit 90proz. Schwefelsäure (1 h/0°C und 30 min/10°C) in 3,6-Dimethylphthalsäureanhydrid (Ausb. 45%, Schmp. 139–140°C) umgewandelt. Umsetzung mit Formamid (2 h/150°C) liefert 3,6-Dimethylphthalimid (Ausb. 93%, Schmp. 222°C; Lit.^{32b)} 218–220°C). – 17.5 g (0.10 mol) 3,6-Dimethylphthalimid werden mit Zinnschwamm (5 h/Rückflußtemp.) reduziert. – Methode A₂: Ausb. 13.0 g (81%) **4.5** mit Schmp. 160–162°C. Nach Umkristallisieren aus 170 ml Essigsäure-ethylester erhält man 10.8 g (67%) **4.5** mit Schmp. 163°C; $R_f = 0.16$ (Kieselgel/Ether). – ¹H-NMR (CF_3CO_2H , 60 MHz): $\delta = 2.40$ (s; 3H, CH_3), 2.68 (s; 3H, CH_3), 4.73 (s; 2H, CH_2), 7.32 (d; 1H, Aromaten-H), 7.51 (d; 1H, Aromaten-H). – ¹H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): $\delta = 2.25$ (s; 3H, CH_3), 2.70 (s; 3H, CH_3), 4.25 (s; 2H, CH_2), 7.12 (m; 2H, Aromaten-H), 8.30 (s, breit; 1H, NH).

5,6-Dichlor-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (4.6): 4,5-Dichlorphthalsäure (Fluka) wird mit Acetanhydrid (30 min/Siedetemp.) in 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid (Ausb. 92%, Schmp. 182–184°C; Lit.³³⁾ 187°C) übergeführt. Durch Umsetzung mit konz. NH_3 ist 4,5-Dichlorphthalsäuremonoamid (Ausb. 80%, Schmp. 210–211°C) zugänglich, das beim Erhitzen auf 210°C 4,5-Dichlorphthalimid liefert (Ausb. 76%, Schmp. 215–217°C; Lit.³⁴⁾ 221°C). Dieses Zwischenprodukt (Ausb. 47%, Schmp. 213°C) ist unmittelbar aus 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid durch Reaktion mit Formamid (2 h/150°C) zugänglich. – 43.2 g (0.20 mol) 4,5-Dichlorphthalimid werden mit Zinnschwamm (4 h/Rückflußtemp.) reduziert. – Methode A₁: Die Reaktionsmischung wird mit 400 ml Wasser verdünnt und der Niederschlag abfiltriert sowie mit 500 ml Wasser gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 32.9 g (81%) **4.6** mit Schmp. 255–263°C. Das Rohprodukt wird mit 600 ml wasserfreiem Dichlormethan im Soxhlet-Extraktor 11 d kontinuierlich extrahiert und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Ausb. 21.5 g (53%)

4.6 mit Schmp. 273–275°C. Nach Umkristallisieren aus 2-Propanol (1 g/107 ml) 18.3 g (45%), Schmp. 277–280°C; $R_f = 0.08$ (Kieselgel/Ether). – ¹H-NMR (CF_3CO_2H , 60 MHz): $\delta = 4.70$ (s; 2H, CH_2), 7.75 (s; 1H, Aromaten-H), 8.01 (s; 1H, Aromaten-H), 9.06 (s, breit; 1H, NH).

4,5,6,7-Tetrachlor-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (4.7): 28.5 g (0.10 mol) 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid (EGA-Chemie) werden mit Zinnschwamm reduziert. Ausb. 22.5 g (83%) **4.7** mit Schmp. 328–329°C (Zers.).

Herstellung der 3-Alkoxy-1H-isoindolium-trifluormethansulfonate (5, X = CF_3SO_3)

3-Methoxy-1H-isoindolium-trifluormethansulfonate (5a, X = CF_3SO_3): Allgemeine Arbeitsvorschrift (*Methode B*): 10 mmol **4** werden in absol. Dichlormethan unter Stickstoff mit 15 mmol Trifluormethansulfonsäure-methylester umgesetzt. Nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemp. wird wasserfreier Ether zugefügt und 30 min bei 0°C nachgerührt. Das ausgefallene Salz **5** wird unter Stickstoff abgesaugt, mit Ether gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet.

3-Ethoxy-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (5b, X = BF_4): Allgemeine Arbeitsvorschrift (*Methode C*): 10 mmol **4** werden in absol. Dichlormethan unter Stickstoff mit 20–30 mmol Triethyloxonium-tetrafluoroborat umgesetzt. Nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemp. wird wasserfreier Ether zugefügt und 30 min bei 0°C nachgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit Ether gewaschen; man digeriert in 2-Propanol unter Erwärmen, saugt nach Abkühlen das kristalline **5b** ab und trocknet i. Vak. über P_2O_5 .

3-Alkoxy-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (5, X = BF_4): Allgemeine Arbeitsvorschrift (*Methode D*): 5.0 mmol **1** werden in absol. Ether unter Stickstoff bei 0°C mit 15 mmol $HBF_4 \cdot Et_2O$ versetzt. Nach 1–2 h Rühren bei 0°C wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der ölig-kristalline Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert.

3-Methoxy-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (5.1a, X = BF_4)

Nach Methode C: 22.4 g (0.15 mol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat werden in 20 ml absol. Dichlormethan unter Stickstoffüberleitung suspendiert und unter Rühren mit einer Lösung von 13.3 g (0.10 mol) **4.1** in 100 ml absol. Dichlormethan versetzt; die Reaktionsmischung wird nach 1 h homogen. Nach 16 h bei Raumtemp. wird der kristalline farblose Niederschlag abgesaugt; Ausb. 21.1 g (90%) **5.1a** mit Schmp. 120–124°C; aus 2-Propanol Schmp. 127–128°C.

Nach Methode D: 0.74 g (5.0 mmol) **1.1a** werden mit 2 ml (15.0 mmol) $HBF_4 \cdot Et_2O$ in 20 ml absol. Ether bei 0°C umgesetzt. Nach 1 h wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus 12 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 1.0 g (85%) **5.1a** als farbloses Salz mit Schmp. 138–139°C (Zers.). – ¹H-NMR (CF_3CO_2D , 300 MHz): $\delta = 4.62$ (s; 3H, OCH_3), 5.12 (s; 2H, 1-H), 7.94–7.99 (m; 3H, 5,6,7-H), 8.06 (d*; 1H, 4-H); *weitere Kopplungen sind nicht aufgelöst.

$C_9H_{10}BF_4NO$ (235.0) Ber. C 46.00 H 4.29 N 5.96
Gef. C 46.05 H 4.14 N 6.00

3-Methoxy-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (5.1a, X = CF_3SO_3): Nach Methode B: 5.33 g (40.0 mmol) **4.1** werden mit 5.70 ml (50.0 mmol) Trifluormethansulfonsäure-methylester in 30 ml absol. Dichlormethan 24 h umgesetzt. Nach Zugabe von 50 ml absol. Ether rührt man 30 min bei 0°C nach, saugt das farblose Salz ab und trocknet über P_2O_5 . Ausb. 11.10 g (93%) **5.1a** mit Schmp. 109–110°C (Zers.). Man löst 11.0 g in 70 ml Dichlormethan

than und fällt mit 80 ml absol. Ether. Ausb. 10.40 g (95%) farbloses **5.1a** mit Schmp. 109–110°C (Zers.). – ¹H-NMR (CF₃CO₂D, 300 MHz): δ = 7.75–8.00 (m; 3H, 5,6,7-H), 8.07 (d*; 1H, 4-H); *weitere Kopplungen sind nicht aufgelöst.

C₁₀H₁₀F₃NO₄S (297.3) Ber. C 40.41 H 3.39 N 4.71
Gef. C 40.32 H 3.52 N 4.82

3-Ethoxy-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (5.1b, X = BF₄)

Nach Methode C: 19.5 g (0.15 mol) **4.1** werden in 100 ml absol. Chloroform bei 10–15°C mit einer Lösung von 35.5 g (0.19 mol) Triethylxonium-tetrafluoroborat in 15 ml absol. Chloroform innerhalb 1 h unter Rühren versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wird der kristalline Niederschlag abfiltriert, mit 10 ml Ethanol gewaschen und i. Vak. über CaCl₂ getrocknet; Ausb. 29.6 g (92%) **5.1b**, aus 2-Propanol Schmp. 145°C (Lit.³) Ausb. 72%, Schmp. 144 bis 145°C).

Nach Methode D: 0.81 g (5.0 mmol) **1.1b** werden mit 2 ml (15.0 mmol) HBF₄·Et₂O in 20 ml absol. Ether bei 0°C umgesetzt. Nach 90 min wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus 15 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 1.10 g (88%) **5.1b** als farblose Kristalle mit Schmp. 142–143°C (Zers.). – ¹H-NMR (CF₃CO₂D, 300 MHz): δ = 1.76 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH₃CH₂), 4.92 (q, J = 7.0 Hz; 2H, CH₂CH₃), 5.10 (s; 2H, 1-H), 7.72–8.08 (m; 4H, 4,5,6,7-H).

C₁₀H₁₂BF₄NO (249.0) Ber. C 48.23 H 4.86 N 5.62
Gef. C 48.52 H 5.08 N 5.77

3-Ethoxy-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (5.1b, X = CF₃SO₃): Nach Methode B: 3.99 g (30.0 mmol) **4.1** werden mit 4.90 ml (38.0 mmol) Trifluormethansulfonsäure-ethylester in 20 ml absol. Dichlormethan 22 h umgesetzt. Nach Zugabe von 160 ml absol. Ether rührt man 30 min bei –10°C nach, saugt das farblose Salz ab und trocknet über P₂O₅. Ausb. 8.50 g (91%) analysenreines **5.1b** mit Schmp. 84–85°C (Zers.). – ¹H-NMR (CF₃CO₂D, 300 MHz): δ = 1.77 (t, J = 6.5 Hz; 3H, CH₃CH₂), 4.91 (q, J = 6.5 Hz; 2H, CH₂CH₃), 7.74–8.19 (m; 4H, 4,5,6,7-II).

C₁₁H₁₂F₃NO₄S (311.3) Ber. C 42.44 H 3.89 N 4.50
Gef. C 42.14 H 3.76 N 4.38

3-Alkoxy-5-nitro-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (5.2, X = BF₄):

Methode C: Die Suspension von 7.10 g (40 mmol) **4.2** in 50 ml absol. Dichlormethan wird mit 0.05 mol Trialkyloxonium-tetrafluoroborat in 25 ml absol. Dichlormethan versetzt; die Suspension wird nach 4 h Rühren homogen. Nach 28 h wird der kristalline Niederschlag abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Nach Abkühlen isoliert man eine zweite Fraktion und kristallisiert aus 2-Propanol um.

3-Methoxy-5-nitro-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (5.2a): Ausb. 55%; Schmp. 210–211°C. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H): δ = 8.00 bis 8.17 (m; 1H, Aromaten-H), 8.75–8.94 (m; 2H, Aromaten-H).

3-Ethoxy-5-nitro-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (5.2b): Ausb. 59%; Schmp. 190–191°C.

3-Ethoxy-6-methoxy-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (5.3b, X = BF₄): Nach Methode C: 2.12 g (13 mmol) **4.3** werden in 25 ml absol. Dichlormethan unter Stickstoff mit 3.80 g (20 mmol) Triethylxonium-tetrafluoroborat in 25 ml absol. Dichlormethan umgesetzt. Das Lösungsmittel wird nach 24 h Rühren i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 5 ml 2-Propanol und 15 ml Ether aufgenommen; nach dem Abkühlen kristallisiert farbloses **5.3b** aus. Ausb. 2.8 g (80%) mit Schmp. 138°C (aus 2-Propanol). – ¹H-NMR (CF₃CO₂H): δ = 1.61–1.83 (t; 3H, CH₃CH₂), 4.02 (s; 3H, OCH₃), 7.19–7.34 (m; 2H, Aromaten-H), 7.89–8.05 (m; 1H, Aromaten-H).

3-Methoxy-5,6-dimethyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (5.4a, X = CF₃SO₃): Nach Methode B: 3.22 g (20.0 mmol) **4.4** suspendiert man in 20 ml Dichlormethan, fügt 4.90 g (30.0 mmol) Trifluormethansulfonsäure-methylester zu und rührt 5 d bei Raumtemp. Nach Zugabe von 20 ml Ether wird das gefällte Salz abfiltriert und mit dreimal 10 ml Ether gewaschen. Ausb. 5.20 g (80%) **5.4a** mit Schmp. 139–143°C. Man löst 1.00 g in 5 ml Aceton und fällt mit 7 ml Ether, Ausb. 0.50 g, Schmp. 143–145°C. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): δ = 2.42 (s; 3H, CH₃), 2.48 (s; 3H, CH₃), 7.58 (s; 1H, Aromaten-H), 7.84 (s; 1H, Aromaten-H).

C₁₂H₁₄F₃NO₄S (325.3) Ber. C 44.31 H 4.34 N 4.31
Gef. C 44.52 H 4.59 N 4.28

3-Ethoxy-5,6-dimethyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (5.4b, X = BF₄): Nach Methode C: 2.48 g (15.4 mmol) **4.4** werden mit 8.48 g (44.7 mmol) Triethylxonium-tetrafluoroborat in 10 ml Dichlormethan 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Salz wird mit 20 ml Ether gefällt, abgesaugt und mit 3 ml 2-Propanol digeriert. Ausb. 3.23 g (76%) **5.4b** mit Schmp. 152–153°C. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): δ = 1.68 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.40 (s; 3H, CH₃), 2.45 (s; 3H, CH₃), 4.82 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₂CH₃), 7.53 (s; 1H, Aromaten-II), 7.73 (s; 1H, Aromaten-H).

C₁₂H₁₆BF₄NO (277.1) Ber. C 52.02 H 5.82 N 5.06
Gef. C 52.31 H 6.00 N 5.11

3-Methoxy-4,7-dimethyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (5.5a, X = CF₃SO₃): Nach Methode B: 6.4 g (40.0 mmol) **4.5** rührt man in 50 ml Dichlormethan mit 10.5 g (63.8 mmol) Trifluormethansulfonsäure-methylester 20 h bei Raumtemp. Das Salz wird mit 50 ml Ether gefällt und mit 100 ml Ether gewaschen. Ausb. 12.1 g (93%) **5.5a** mit Schmp. 149–151°C. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): δ = 2.45 (s; 3H, CH₃), 2.70 (s; 3H, CH₃), 7.33 (d, J = 8 Hz; 1H, Aromaten-H), 7.57 (d, J = 8 Hz; 1H, Aromaten-H).

C₁₂H₁₄F₃NO₄S (325.3) Ber. C 44.31 H 4.34 N 4.31
Gef. C 44.08 H 4.29 N 4.25

3-Ethoxy-4,7-dimethyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (5.5b, X = BF₄): Nach Methode C: 7.96 g (49.4 mmol) **4.5** werden mit 18.4 g (96.8 mmol) Triethylxonium-tetrafluoroborat in 50 ml Dichlormethan 20 h bei Raumtemp. gerührt. Das mit 75 ml Ether gefällte Salz wird abgesaugt und mit 25 ml Ether gewaschen; man digeriert in 25 ml 2-Propanol 5 min unter Erwärmen und wäscht das abfiltrierte Tetrafluoroborat mit 3 ml 2-Propanol. Ausb. 9.48 g (69%) **5.5b** mit Schmp. 129–131°C. – ¹H-NMR (CF₃CO₂H; 60 MHz): δ = 1.70 (t; 3H, CH₃CH₂), 2.40 (s; 3H, CH₃), 2.60 (s; 3H, CH₃), 4.88 (q; 2H, CH₂CH₃), 7.25 (d, J = 8 Hz; 1H, Aromaten-H), 7.50 (d, J = 8 Hz; 1H, Aromaten-II).

C₁₂H₁₆BF₄NO (277.1) Ber. C 52.02 H 5.82 N 5.06
Gef. C 51.94 H 5.74 N 5.10

5,6-Dichlor-3-methoxy-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (5.6a, X = CF₃SO₃): Nach Methode B: 5.00 g (24.7 mmol) **4.6** suspendiert man in 50 ml Dichlormethan, fügt 6.46 g (39.4 mmol) Trifluormethansulfonsäure-methylester zu und rührt 7 d bei Raumtemp. Das Salz wird mit 50 ml wasserfreiem Ether gefällt, abfiltriert und mit dreimal 25 ml Ether gewaschen. Ausb. 7.90 g (87%) **5.6a** mit Schmp. 154–155°C (Zers.). Man löst 0.50 g in 10 ml Aceton und fällt mit 15 ml Ether. Ausb. 0.19 g, Schmp. 157–158°C (Zers.). – ¹H-NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): δ = 7.94 (s; 1H, Aromaten-H), 8.12 (s; 1H, Aromaten-II).

C₁₀H₈Cl₂F₃NO₄S (366.1) Ber. C 32.80 H 2.20 N 3.83
Gef. C 32.93 H 1.96 N 3.71

5,6-Dichlor-3-ethoxy-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (5.6b, X = BF₄): Nach Methode C: 6.20 g (30.7 mmol) **4.6** suspendiert man in 50 ml Dichlormethan und rührt mit 17.00 g (89.6 mmol) Triethyl-

oxonium-tetrafluorborat 7 d bei Raumtemp. Das Salz wird mit 50 ml Ether gefällt, mit zweimal 20 ml Ether gewaschen und in 50 ml 2-Propanol 30 min unter Erwärmen suspendiert. Ausb. 8.20 g (84%) **5.6b** mit Schmp. 171–172°C. Man löst 0.50 g in 15 ml Aceton und fällt mit 15 ml Ether. Ausb. 0.28 g, Schmp. 187°C; nach 12 h bei +5°C können weitere 0.20 g mit Schmp. 175–176°C isoliert werden. — ¹H-NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): δ = 1.77 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 4.92 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₂CH₃), 7.95 (s; 1H, Aromaten-H), 8.12 (s; 1H, Aromaten-H).

C₁₀H₁₀BCl₂F₄NO (317.9) Ber. C 37.78 H 3.17 N 4.41
Gef. C 37.82 H 2.98 N 4.25

4,5,6,7-Tetrachlor-3-methoxy-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (5.7a, X = CF₃SO₃): Nach Methode B: 13.55 g (50.0 mmol) **4.7** werden in 30 ml Dichlormethan mit 13.13 g (80.0 mmol) Trifluormethansulfonsäure-methylester 14 d bei Raumtemp. gerührt. Die Suspension versetzt man mit Ether und rührt 30 min bei 0°C nach. Der Feststoff wird abgesaugt, mit dreimal 30 ml Ether gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 13.8 g **5.7a**; die Substanz ist nach dem IR-Spektrum mit **4.7** verunreinigt.

4,5,6,7-Tetrachlor-3-methoxy-1H-isoindolium-tetrafluorborat (5.7a, X = BF₄): Nach Methode C: 6.38 g (23.6 mmol) **4.7** werden in 70 ml Dichlormethan mit 10.34 g (70.0 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluorborat umgesetzt. Nach 14 d Rühren bei Raumtemp. unter Stickstoff filtriert man den Niederschlag ab, suspendiert in 25 ml 2-Propanol und erhitzt 30 min unter Rückfluß. Nach Abfiltrieren und Trocknen erhält man 7.89 g (90%) **5.7a** mit Schmp. 223–225°C; das Produkt ist nach IR mit geringen Mengen Edukt verunreinigt.

4,5,6,7-Tetrachlor-3-ethoxy-1H-isoindolium-tetrafluorborat (5.7b, X = BF₄): Nach Methode C: 7.90 g (29.0 mmol) **4.7** werden in 30 ml Dichlormethan mit 22.3 g (86.0 mmol) Triethyloxonium-tetrafluorborat umgesetzt. Nach 14 d Rühren fügt man 100 ml Ether zu, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit zweimal 30 ml Dichlormethan. Das Rohprodukt (14.40 g) wird 30 min in siedendem Ethanol digeriert und der Niederschlag nach dem Abkühlen abgesaugt. Ausb. 7.39 g (66%) **5.7b** mit Schmp. 199–200°C. — ¹H-NMR (CF₃CO₂H, 60 MHz): δ = 1.75 (t; 3H, CH₃CH₂), 4.97 (q; 2H, OCH₂); das Produkt ist nach IR geringfügig mit Edukt verunreinigt.

Herstellung der 3-Alkoxy-1H-isoindole (1)

a) **Herstellung aus 3-Alkoxy-1H-isoindolium-tetrafluorboraten 5 (X = BF₄).** Allgemeine Vorschrift (*Methode E*): 10 mmol **5 (X = BF₄)** suspendiert man in absol. peroxidfreiem Ether und fügt unter Rühren 2 N NaOH oder gesättigte Na₂CO₃-Lösung bis pH 8–9 zu. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit dreimal 50 ml Ether extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Na₂SO₄ oder MgSO₄ und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. **1a** und **1b** werden durch fraktionierende Destillation oder Kristallisation analysenrein erhalten.

b) **Herstellung aus 3-Alkoxy-1H-isoindolium-trifluormethansulfonaten 5 (X = CF₃SO₃).** Allgemeine Arbeitsvorschrift (*Methode F*): Die Suspension von 10 mmol **5a (X = CF₃SO₃)** in absol. peroxidfreiem Ether wird unter starkem Rühren mit 2 N NaOH oder gesättigter Na₂CO₃-Lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit dreimal 60 ml Ether extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Na₂SO₄ oder MgSO₄ und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Die 3-Methoxy-1H-isoindole (**1a**) werden durch fraktionierende Destillation oder Kristallisation analysenrein erhalten.

3-Methoxy-1H-isoindol (1.1a)

Nach Methode F: Die Suspension von 8.92 g (30.0 mmol) **5.1a (X = CF₃SO₃)** in 30 ml absol. Ether wird unter starkem Rühren mit 30 ml kalter, entgaster 2 N NaOH versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit zweimal 30 ml absol. Ether extrahiert. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ destilliert man das Lösungsmittel ab und fraktioniert den öligen Rückstand i. Vak. Ausb. 3.25 g (74%) **1.1a** als farbloses Öl mit Sdp. 64–65°C/0.5 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.29–7.55 (m; 4H, 4,5,6,7-H). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 55.06 (q; OCH₃), 58.09 (t; C-1), 120.41, 122.23, 126.90, 128.81 (d; C-4,5,6,7), 132.62 (s; C-3a), 150.62 (s; C-7a), 170.50 (s; C-3). — UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 233 nm (3.90), 264 (sh, 2.81), 272 (2.98), 279 (3.05). — MS (70 eV, RT): m/z (%) = 148 (11, M⁺ + H), 147 (100, M⁺), 146 (30, M⁺ – H), 133 (8), 132 (93, M⁺ – CH₃), 118 (18), 117 (38), 105 (11), 104 (22), 91 (10), 90 (16), 89 (16), 77 (45), 76 (10), 51 (15).

C₉H₉NO (147.2) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.52
Gef. C 73.17 H 6.09 N 9.38

Nach Methode E: 10.0 g (42.6 mmol) **5.1a (X = BF₄)** versetzt man mit 50 ml kalter 1 N NaOH und extrahiert mit zweimal 50 ml Ether. Nach Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ destilliert man das Lösungsmittel ab und fraktioniert den öligen Rückstand i. Hochvak. Ausb. 5.65 g (89%) **1.1a**; das Destillat schmilzt nach dem Abkühlen bei 8–9°C. Zur Reinigung wird fraktionierend destilliert; Ausb. 5.13 g (81%) mit Sdp. 59–60°C/0.01 Torr.

C₉H₉NO (147.1) Ber. C 73.49 H 6.17 N 9.52
Gef. C 73.64 H 6.39 N 9.49

3-Ethoxy-1H-isoindol (1.1b)

Nach Methode E: 29.6 g (0.12 mol) **5.1b (X = BF₄)** suspendiert man in 100 ml eiskalter 1 N NaOH und extrahiert mit dreimal 50 ml Ether. Die organische Phase wird mit K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert; Ausb. 16.1 g (83%) **1.1b**. Zur Reinigung wird fraktionierend destilliert; Ausb. 15.8 g (82%), Sdp. 72°C/0.01 Torr (Lit.³ Sdp. 113–114°C/14 Torr), n_D²⁰ = 1.5147. Das Destillat kristallisiert und schmilzt bei 21°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35–1.60 (t; 3H, CH₃CH₂), 4.42–4.70 (q; 2H, OCH₂), 7.15–7.71 (m; 4H, Aromaten-H).

Nach Methode F: Die Suspension von 6.23 g (20.0 mmol) **5.1b (X = CF₃SO₃)** in 30 ml absol. Ether wird unter starkem Rühren mit 15 ml kalter, entgaster 2 N NaOH versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit zweimal 25 ml absol. Ether extrahiert. Nach Trocknen mit Na₂SO₄ destilliert man das Lösungsmittel ab und fraktioniert den öligen Rückstand i. Vak., Ausb. 2.45 g (76%) **1.1b** als farbloses Öl mit Sdp. 72°C/0.01 Torr; das Destillat kristallisiert und schmilzt bei 20°C. — ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.45 (t, J = 7.1 Hz; 3H, CH₃CH₂), 4.48 (q, J = 7.1 Hz; 2H, OCH₂), 7.29–7.58 (m; 4H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 14.58 (q; CH₃CH₂), 58.19 (t; C-1), 63.70 (t; CH₂CH₃), 120.46, 122.19, 126.86, 128.75 (d; C-4,5,6,7), 132.99 (s; C-3a), 150.50 (s; C-7a), 169.91 (s; C-3). — UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 232 nm (3.90), 264 (2.82), 272 (2.99), 279 (3.07). — MS (70 eV, RT): m/z (%) = 161 (30, M⁺), 160 (8, M⁺ – H), 134 (12), 133 (75, M⁺ – C₂H₄), 132 (61), 118 (11), 117 (56), 116 (12), 105 (100), 104 (58), 90 (23), 89 (22), 78 (13), 77 (61), 76 (16), 63 (11), 59 (11), 51 (27).

C₁₀H₁₁NO (161.2) Ber. C 74.51 H 6.88 N 8.69
Gef. C 74.44 H 6.82 N 8.60

3-Alkoxy-5-nitro-1H-isoindole (1.2): Nach Methode E: 1.0 g **5.2 (X = BF₄)** versetzt man mit 30 ml eiskalter 1 N NaOH und extrahiert die wäßrige Phase mit dreimal 10 ml Dichlormethan. Nach

Trocknen der organischen Phase mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und **1.2** aus 2-Propanol umkristallisiert.

3-Methoxy-5-nitro-1H-isoindol (1.2a): Ausb. 39%, Schmp. 118–119°C. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.12\text{--}8.26$ (m; 1H, Aromaten-H), 8.82–9.01 (m; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ (192.2) Ber. C 56.25 H 4.20 N 14.58
Gef. C 56.42 H 3.96 N 14.56

3-Ethoxy-5-nitro-1H-isoindol (1.2b): Ausb. 50%, Schmp. 110–111°C. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.67\text{--}1.91$ (t; 3H, CH_3CH_2), 4.85–5.20 (q; 2H, OCH_2), 8.01–8.15 (m; 1H, Aromaten-H), 8.77–8.93 (m; 2H, Aromaten-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (206.2) Ber. C 58.24 H 4.89 N 13.59
Gef. C 58.15 H 4.95 N 13.72

3-Ethoxy-6-methoxy-1H-isoindol (1.3b): Nach Methode E: 1.67 g (6.00 mmol) **5.3b** ($\text{X} = \text{BF}_4$) versetzt man mit 50 ml kalter 1 N NaOH und extrahiert mit fünfmal 10 ml Dichlormethan. Nach Trocknen der organischen Phase mit MgSO_4 wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Ausb. 0.92 g (79%) **1.3b** mit Schmp. 48–49°C; zur Reinigung wird aus Petrolether (60–70°C) umkristallisiert. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.32\text{--}1.62$ (t; 3H, CH_3CH_2), 3.86 (s; 3H, CH_3O), 4.30–4.68 (q; 2H, OCH_2), 6.81–7.00 (m; 2H, Aromaten-II), 7.39–7.59 (m; 1H, Aromaten-I).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.32
Gef. C 69.07 H 6.92 N 7.45

3-Ethoxy-6-methoxy-1H-isoindolium-pikrat (5.3b, X = $\text{C}_6\text{H}_2\text{O}(\text{NO}_2)_3$): Schmp. 173°C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_9$ (420.3) Ber. C 48.58 H 3.84 N 13.33
Gef. C 48.77 H 3.95 N 13.01

3-Methoxy-5,6-dimethyl-1H-isoindol (1.4a): Nach Methode F: 3.00 g (9.23 mmol) **5.4a** ($\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$) werden in 25 ml Ether mit 25 ml 2 N NaOH umgesetzt. Ausb. 1.40 g (88%) **1.4a** mit Schmp. 76–78°C; $R_f = 0.15$ (Kieselgel/Ether). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 2.30$ (s; 6H, CH_3), 7.18 (s; 1H, Aromaten-H), 7.30 (s; 1H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 19.99, 20.32$ (q; 2 CH_3), 55.06 (q; OCH_3), 57.71 (t; C-1), 121.08, 123.35 (d; C-4,7), 130.75, 135.55, 138.03 (s; C-3a,5,6), 148.57 (s; C-7a), 170.64 (s; C-3). — UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.75), 243 (4.26), 277 (3.44), 280 (3.38), 288 (3.55). — MS (70 eV, 50°C): m/z (%) = 176 (19, $\text{M}^+ + \text{H}$), 175 (100, M^+), 174 (29), 161 (20), 160 (94, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ (175.3) Ber. C 75.40 H 7.48 N 7.99
Gef. C 75.40 H 7.35 N 7.99

3-Ethoxy-5,6-dimethyl-1H-isoindol (1.4b): Nach Methode E: 1.50 g (5.41 mmol) **5.4b** ($\text{X} = \text{BF}_4$) werden in 10 ml Ether mit 10 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung umgesetzt. Ausb. 0.94 g (92%) **1.4b** mit Schmp. 77–79°C; $R_f = 0.18$ (Kieselgel/Ether). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 1.43$ (t; 3H, CH_3CH_2), 2.27 (s; 6H, 2 CH_3), 4.45 (q; 2H, OCH_2), 7.20 (s; 1H, Aromaten-H), 7.33 (s; 1H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 14.61$ (q; CH_2CH_3), 19.97, 20.33 (q; 2 CH_3), 57.79 (t; C-1), 63.60 (t; CH_2CH_3), 121.10, 123.30 (d; C-4,7), 131.07, 135.48, 137.92 (s; C-3a,5,6), 148.45 (s; C-7a), 170.01 (s; C-3). — UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.51), 242 (4.02), 277 (3.22), 279 (3.14), 288 (3.28). — MS (70 eV, 70°C): m/z (%) = 189 (38, M^+), 174 (13, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 161 (100), 160 (46), 146 (85), 133 (54).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ (189.3) Ber. C 76.16 H 7.99 N 7.40
Gef. C 75.96 H 8.16 N 7.41

3-Methoxy-4,7-dimethyl-1H-isoindol (1.5a): Nach Methode F: 13.00 g (40.0 mmol) **5.5a** ($\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$) werden in 100 ml Ether mit 50 ml Na_2CO_3 -Lösung umgesetzt. Ausb. 6.98 g (100%) **1.5a** mit

Schmp. 48–49°C; $R_f = 0.25$ (Kieselgel/Ether). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 2.25$ (s; 3H, CH_3), 2.50 (s; 3H, CH_3), 7.00 (s; 2H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 17.43, 17.90$ (q; 2 CH_3), 55.12 (q; OCH_3), 56.68 (t; CH_2), 129.28, 129.84 (d; C-5,6), 129.33, 130.36, 130.75 (s; C-3a,4,7), 149.94 (s; C-7a), 172.20 (s; C-3). — UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (4.52), 238 (3.97), 277 (3.15, sh), 280 (3.23), 290 (3.27). — MS (70 eV, Sofortverdampfung): m/z (%) = 175 (59, M^+), 161 (16), 160 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ (175.2) Ber. C 75.40 H 7.48 N 7.99
Gef. C 75.64 H 7.62 N 7.99

3-Ethoxy-4,7-dimethyl-1H-isoindol (1.5b): Nach Methode E: 6.92 g (25.0 mmol) **5.5b** ($\text{X} = \text{BF}_4$) werden in 50 ml Ether mit 25 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung umgesetzt. Ausb. 4.66 g (99%) **1.5b** mit Schmp. 73–74°C; $R_f = 0.25$ (Kieselgel/Ether). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 1.45$ (t; 3H, CH_3CH_2), 2.20 (s; 3H, CH_3), 2.50 (s; 3H, CH_3), 4.43 (q; 2H, OCH_2), 6.90 (s; 2H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 14.66$ (q; CH_2CH_3), 17.44, 17.83 (q; 2 CH_3), 56.77 (t; C-1), 63.70 (t; CH_2CH_3), 129.28, 129.72 (d; C-5,6), 129.28, 130.56, 130.85 (s; C-3a,4,7), 149.76 (s; C-7a), 171.55 (s; C-3). — UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 241 nm (4.03), 273 (3.79), 278 (3.79), 289 (3.70). — MS (70 eV, Sofortverdampfung): m/z (%) = 189 (16, M^+), 162 (12), 161 (100), 160 (52), 146 (87), 145 (18).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ (189.3) Ber. C 76.16 H 7.99 N 7.40
Gef. C 75.98 H 7.99 N 7.29

5,6-Dichlor-3-methoxy-1H-isoindol (1.6a): Nach Methode F: 7.20 g (19.7 mmol) **5.6a** ($\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$) werden in 150 ml Ether mit 50 ml Na_2CO_3 -Lösung umgesetzt. Ausb. 4.20 g (99%) **1.6a** mit Schmp. 120°C; nach Umkristallisieren aus 30 ml Methanol erhält man 3.70 g (84%) **1.6a** mit Schmp. 121–122°C; $R_f = 0.13$ (Kieselgel/Ether). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 7.53$ (s; 1H, Aromaten-H), 7.56 (s; 1H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 55.49$ (q; OCH_3), 57.66 (t; C-1), 122.16, 124.29 (d; C-4,7), 131.65, 132.55, 133.70 (s; C-3a,5,6), 149.89 (s; C-7a), 168.83 (s; C-3). — UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 243 nm (4.06), 273 (3.59), 282 (3.62), 292 (3.55). — MS (70 eV, Sofortverdampfung): m/z (%) = 219/217/215 (1/6/30, M^+), 218/216/214 (1/66/100, $\text{M}^+ - \text{H}$), 204/202/200 (3/7/14, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 179 (93), 145 (58), 109 (50).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}$ (216.1) Ber. C 50.03 H 3.27 N 6.48
Gef. C 49.99 H 3.20 N 6.50

5,6-Dichlor-3-ethoxy-1H-isoindol (1.6b): Nach Methode E: 7.70 g (24.4 mmol) **5.6b** ($\text{X} = \text{BF}_4$) werden in 150 ml Ether mit 100 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung umgesetzt. Ausb. 5.30 g (95%) **1.6b** mit Schmp. 89°C, nach Umkristallisieren aus 25 ml Ethanol 3.80 g (68%), Schmp. 90°C; $R_f = 0.17$ (Kieselgel/Ether). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): $\delta = 1.46$ (t, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3CH_2), 4.50 (q, $J = 7$ Hz; 2H, OCH_2), 7.57 (s; 1H, Aromaten-H), 7.65 (s; 1H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 14.48$ (q; CH_2CH_3), 57.72 (t; C-1), 64.28 (t; CH_2CH_3), 122.21, 124.24 (d; C-4,7), 131.59, 132.89, 133.60 (s; C-3a,5,6), 149.75 (s; C-7a), 168.28 (s; C-3). — UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 243 nm (4.00), 277 (3.12), 283 (3.29), 292 (3.35). — MS (70 eV, 20°C): m/z (%) = 233/231/229 (4/14/22, M^+), 205/203/201 (6/29/44, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$), 204/202/200 (7/21/22, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$), 166 (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$ (230.1) Ber. C 52.20 H 3.94 N 6.09
Gef. C 52.43 H 4.14 N 6.13

4,5,6,7-Tetrachlor-3-methoxy-1H-isoindol (1.7a): Nach Methode E: 2.10 g (5.64 mmol) **5.7a** ($\text{X} = \text{BF}_4$) rührt man portionsweise bei 5°C in eine Mischung aus 50 ml konz. Na_2CO_3 -Lösung und 100 ml Chloroform. Nach 10 min wird die organische Phase abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. konzentriert. Ausb. 1.17 g (73%) **1.7a** mit Schmp. 163–166°C, nach Umkristallisieren aus 80 ml

Ethanol 0.84 g (52%), Schmp. 167–169°C. — ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 56.12 (q; OCH₃), 57.45 (t; CH₂), 126.13, 126.67, 129.85, 132.99, 133.75 (s; C-3a, 4,5,6,7), 149.51 (s; C-7a), 167.73 (s; C-3). — MS (70 eV, 80°C): m/z (%) = 289/287/285/283 (5/14/50/39, M⁺), 274/272/270/268 (8/46/100/80, M⁺ – CH₃), 259/257/255/253 (3/17/35/25), 31 (19).

C₉H₅Cl₄NO (284.9) Ber. C 37.94 H 1.77 N 4.92
Gef. C 38.09 H 1.71 N 4.85

4,5,6,7-Tetrachlor-3-ethoxy-1H-isoindol (1.7b): Nach Methode E: Die Suspension von 7.39 g (19.1 mmol) 5.7b (X = BF₄) in 100 ml eiskaltem Chloroform wird mit 50 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung versetzt. Nach intensivem Rühren wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit zweimal 100 ml Chloroform extrahiert; der unlösliche Feststoff wird abgesaugt und verworfen. Die organische Phase trocknet man mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel ab. Ausb. 3.29 g (58%) 1.7b mit Schmp. 124–127°C. Nach Umkristallisieren aus 170 ml Ethanol erhält man 2.63 g (46%) mit Schmp. 127–128°C. — ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ = 1.57 (t; 3H, OCH₂CH₃). — MS (70 eV, 100°C): m/z (%) = 301/299/297 (3/7/5, M⁺), 275/273/271/269 (11/44/89/100, M⁺ – C₂H₅), 274/272/270/268 (11/33/55/35, M⁺ – C₂H₅), 243 (84), 241 (64), 236 (54), 234 (48).

C₁₀H₇Cl₄NO (299.0) Ber. C 40.17 H 2.38 N 4.69
Gef. C 40.41 H 2.37 N 4.67

CAS-Registry-Nummern

1.1a: 49619-48-9 / 1.1b: 49619-49-0 / 1.2a: 110568-71-3 / 1.2b: 110568-73-5 / 1.3b: 110568-75-7 / 1.4a: 110568-77-9 / 1.4b: 110568-79-1 / 1.5a: 100813-60-3 / 1.5b: 100813-61-4 / 1.6a: 100813-58-9 / 1.6b: 100813-59-0 / 1.7a: 110568-85-9 / 1.7b: 110568-88-2 / 4.1: 480-91-1 / 4.2: 110568-64-4 / 4.3: 22246-66-8 / 4.4: 110568-65-5 / 4.5: 110568-66-6 / 4.6: 110568-67-7 / 4.7: 90745-79-2 / 5.1a (X = BF₄): 110568-68-8 / 5.1a (X = CF₃SO₃): 110568-69-9 / 5.1b (X = BF₄): 59090-99-2 / 5.1b (X = CF₃SO₃): 110568-70-2 / 5.2a (X = BF₄): 110568-72-4 / 5.2b (X = BF₄): 110568-74-6 / 5.3b (X = BF₄): 110568-76-8 / 5.3b (X = C₆H₅O(NO₂)): 110568-90-6 / 5.4a (X = CF₃SO₃): 110568-78-0 / 5.4b (X = BF₄): 110568-80-4 / 5.5a (X = CF₃SO₃): 110568-81-5 / 5.5b (X = BF₄): 110568-82-6 / 5.6a (X = CF₃SO₃): 110568-83-7 / 5.6b (X = BF₄): 110568-84-8 / 5.7a (X = CF₃SO₃): 110568-86-0 / 5.7a (X = BF₄): 110568-87-1 / 5.7b (X = BF₄): 110568-89-3 / Maleinsäureanhydrid: 108-31-6 / 2,5-Dimethylfuran: 625-86-5 / Phthalimid: 85-41-6 / 2,3-Dihydro-2-nitroso-2H-isoindol-1-on: 5415-18-9 / 2,3-Dihydro-6-nitro-2-nitroso-1H-isoindol-1-on: 110568-91-7 / Phthalsäureanhydrid: 85-44-9 / 4-Hydroxyphthalsäure: 610-35-5 / 4-Methoxyphthalsäure: 1885-13-8 / 4-Methoxyphthalsäureanhydrid: 28281-76-7 / 4-Methoxyphthalimid: 50727-04-3 / 1,2,3,6-Tetrahydro-4,5-dimethylphthalsäureanhydrid: 5438-24-4 / 2,3-Dimethyl-1,3-butadien: 513-81-5 / 4,5-Dimethylphthalsäureanhydrid: 5999-20-2 / 4,5-Dimethylphthalimid: 20197-78-8 / 1,4-Epoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-dimethylphthalsäureanhydrid: 77880-59-2 / 3,6-Dimethylphthalsäureanhydrid: 5463-50-3 / 3,6-Dimethylphthalimid: 15540-88-2 / 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid: 942-06-3 / 4,5-Dichlorphthalsäure: 56962-08-4 / 4,5-Dichlorphthalsäuremonoamid: 110568-92-8 / 4,5-Dichlorphthalimid: 15997-89-4 / 3,4,5,6-Tetrachlorphthalimid: 1571-13-7

¹⁾ XXVII. Mitteilung: R. P. Kreher, T. Hildebrand, *Chem. Ber.* **121** (1988) 81.

²⁾ Imidsäure-alkylester (Übersicht): ^{2a)} G. Tennant in *Comprehensive Organic Chemistry* (D. Barton, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, Ed.), Bd. 2, S. 488ff., Pergamon Press, Oxford 1979. — ^{2b)} R. G. Glushkov, V. G. Granik, *Adv. Heterocycl. Chem.* **12** (1970) 185. — ^{2c)} D. G. Neilson in *The Chemistry of Amidines and Imidates* (S. Patai, Ed.), S. 385ff., Interscience, New York 1975. — ^{2d)} R. Roger, D. G. Neilson, *Chem. Rev.* **61** (1961) 179.

³⁾ S. Petersen, E. Tietze, *Liebigs Ann. Chem.* **623** (1959) 166.

^{4a)} R. Kreher, H. Hennige, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4695. —

^{4b)} H. Hennige, R. Kreher, J. Uhrig, *Synthesis* **1982**, 842. —

^{4c)} R. Kreher, H. Hennige, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1911. —

^{4d)} R. Kreher, H. Hennige, *Z. Naturforsch., Teil B*, **28** (1973), 801.

^{5a)} M. Eberle, W. J. Houlihan, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3167. —

^{5b)} M. K. Eberle, L. Brzechffa, W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 894. — ^{5c)} M. K. Eberle, A. L. Brzechffa, G. G. Kahle, S. Talati, H. P. Weber, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3143.

^{6a)} T. Kurihara, K. Fukunaga, T. Sakaguchi, H. Hirano, *J. Heterocycl. Chem.* **12** (1975) 989. — ^{6b)} N. N. Romanov, V. P. Shmailova, F. S. Babichev, *Ukr. Khim. Zh.* (Russ. Ed.) **45** (1979) 860 [*Chem. Abstr.* **92** (1980) 22332m]. — ^{6c)} V. I. Ognyanov, M. A. Haimova, N. M. Mollov, *Monatsh. Chem.* **113** (1982) 993.

^{7a)} H. May, R. Kretzschmar, W. Neumann, *Ger. Offen.* 2.430.354, 15. Jan. 1976; *Appl. P.* 2430354.6, 25. Jun. 1974 [*Chem. Abstr.* **84** (1976) 164602h]. — ^{7b)} H. May, R. Kretzschmar, W. Neumann, *J. Gries, *Arzneim. Forsch.* **30** (1980) 1487 [*Chem. Abstr.* **94** (1981) 103108m].*

⁸⁾ Übersichten: ^{8a)} R. T. Brown, J. A. Joule, P. G. Sammes in *Comprehensive Organic Chemistry* (D. Barton, W. D. Ollis, P. G. Sammes, Ed.), Bd. 4, S. 477, Pergamon Press, Oxford 1979. —

^{8b)} R. Bonnett, S. A. North, *Adv. Heterocycl. Chem.* **29** (1981) 341. — ^{8c)} F. S. Babichev, V. A. Kovtunencko, A. K. Tytilin, *Russ. Chem. Reviews* **50** (1981) 1087 [*Chem. Abstr.* **96** (1982) 52083f]; *Usp. Khim.* **50** (1981) 2073.

^{9a)} R. Kreher, K. J. Herd, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1661. — ^{9b)} R. Kreher, K. J. Herd, *Angew. Chem.* **90** (1978) 65; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 68. — ^{9c)} R. Kreher, K. J. Herd, *Z. Naturforsch., Teil B*, **29** (1974) 683.

^{10a)} R. Kreher, K. J. Herd, *Heterocycles* **11** (1978) 409. — ^{10b)} R. Kreher und N. Kohl, *Chem.-Ztg.* **110** (1986) 299. — Methylgruppen am 6-Ring destabilisieren die o-chinoide 2H-Form.

¹¹⁾ C. Graebe, *Liebigs Ann. Chem.* **247** (1888) 291.

¹²⁾ J. H. Brewster, A. M. Fusco, L. E. Carosino, B. G. Corman, *J. Org. Chem.* **28** (1963) 498.

¹³⁾ P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton, W. Halczenko, G. S. Ponticello, K. L. Shepard, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 1519. In dieser Veröffentlichung werden die verschiedenen Synthesemöglichkeiten für substituierte 2,3-Dihydro-1H-isoindol-1-one aufgezeigt und erprobt. — (r₁) Cyclisierung von 2-Alkylbenzoesäure-alkylestern durch laterale Bromierung und Umsetzung mit primären Alkylaminen. — (r₂) Cyclisierung von 2-Acylbenzoesäuren durch reduktive Aminierung mit primären Alkylaminen und NaBH₄. — (r₃) Cyclisierung von substituierten Benzoesäuren durch Amidoalkylierung mit N-(Hydroxymethyl)phthalimid. — (r₄) Selektive Reduktion von N-Alkylphthalimiden mit Zn/Essigsäure.

¹⁴⁾ H. Meerwein in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl, Ed.), Bd. 6/3, S. 325ff., Thieme 1965.

¹⁵⁾ V. G. Granik, B. M. Pyatin, R. G. Glushkov, *Russ. Chem. Reviews* **40** (1971) 747.

¹⁶⁾ Übersicht: ^{16a)} P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85. — ^{16b)} R. D. Howells, J. D. McCown, *Chem. Reviews* **77** (1977) 83.

¹⁷⁾ J. Harley-Mason, T. J. Leeney, *Proc. Chem. Soc., London* **1964**, 368.

¹⁸⁾ H. Plieninger, H. Bauer, *Angew. Chem.* **73** (1961) 433.

¹⁹⁾ J. Jacke, *Diplomarbeit*, Univ. Dortmund, 1986.

²⁰⁾ 1-(Alkylthio)-2-alkyl-2H-isoindole sind anscheinend kinetisch stabiler: ^{20a)} S. S. Simons jr., D. F. Johnson, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2886. — ^{20b)} S. S. Simons jr., D. F. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 374. — ^{20c)} S. S. Simons jr., D. F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 7098. — ^{20d)} S. S. Simons jr., H. L. Ammon, R. Doherty, D. F. Johnson, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 4739.

²¹⁾ 1-(Dimethylamino)-2-R-2H-isoindole (R = Alkyl, Aryl) sind anscheinend kinetisch stabil und isolierbar; die o-chinoiden Heterarene sind aus 3-Imino-2-R-1H-isoindolium-Salzen durch sukzessive N-Methylierung und Deprotonierung zugänglich: ^{21a)} F. S. Babichev, A. K. Tytilin, *Ukr. Khim. Zh.* **36** (1970) 62 [*Chem. Abstr.* **72** (1970) 132428s]. — ^{21b)} F. S. Babichev, A. K. Tytilin, *Jkr. Khim. Zh.* **37** (1971) 453 [*Chem. Abstr.* **75** (1971) 63540v]. — ^{21c)} F. S. Babichev, A. K. Tytilin, L. I. Shevchuk, *Ukr. Khim. Zh.* **37** (1971) 916 [*Chem. Abstr.* **76** (1972) 153482c].

²²⁾ M. Konrad, *Dissertation*, Univ. Dortmund, 1985.

^{23a)} H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrodt, *J. Spille, Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **89** (1956) 2071; *Organic Syntheses*, Bd. V, S. 1096, Wiley, New York 1973. — ^{23b)} H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **147** (1937) 257; *Organic Syntheses*, Bd. V, S. 1080, Wiley, New York 1973.

- ²⁴⁾ Katalytische Hydrierungsverfahren: ^{24a)} K. Packendorff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **67** (1934) 905. — ^{24b)} H. Adkins, H. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **52** (1930) 4349. — ^{24c)} A. Dunet, R. Rollet, A. Willemart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **17** (1950) 877.
- ²⁵⁾ Alternative Herstellungsverfahren: ^{25a)} A. W. Day, S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **23** (1890) 2478. — ^{25b)} S. Gabriel, A. Neumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **26** (1893) 521. — ^{25c)} S. Gabriel, W. Landsberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **31** (1898) 2732. — ^{25d)} R. Wegscheider, A. Glogau, *Monatsh. Chem.* **24** (1903) 954. — ^{25e)} W. Davies, W. H. Perkin jr., *J. Chem. Soc.* **1922**, 2202. — ^{25f)} H. Rupe, F. Bernstein, *Helv. Chim. Acta* **13** (1930) 457. — ^{25g)} L. Velluz, G. Amiard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1946**, 690. — ^{25h)} K. Hata, K. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **32** (1959) 861. — ²⁵ⁱ⁾ J. J. Brunet, C. Sidot, P. Caubere, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 1166. — ^{25k)} R. D. O'Sullivan, A. W. Parkins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **17** (1984) 1165. — ^{25l)} M. Foa, F. Francalanci, E. Bencini, A. Gardano, *J. Organomet. Chem.* **285** (1985) 293.
- ²⁶⁾ ^{26a)} W. Borsche, L. Diacont, H. Hanau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **67** (1934) 675. — ^{26b)} C. Graebe, *Liebigs Ann. Chem.* **247** (1888) 288.
- ²⁷⁾ W. H. Bentley, R. Robinson, C. Weizmann, *J. Chem. Soc.*, **91** (1907) 98.
- ²⁸⁾ E. H. Farmer, F. L. Warren, *J. Chem. Soc.* **1929**, 897.
- ²⁹⁾ K. Alder, R. Muders, W. Krane, P. Wirtz, *Liebigs Ann. Chem.* **627** (1959) 59.
- ³⁰⁾ L. W. F. Kampschmidt, J. P. Wibaut, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **73** (1954) 431, s. S. 452.
- ³¹⁾ D. J. Brickwood, W. D. Ollis, J. Stephanidou Stephanatou, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1978**, 1398.
- ³²⁾ ^{32a)} M. S. Newman und B. T. Lord, *J. Am. Chem. Soc.* **66** (1944) 733. — ^{32b)} M. S. Newman, J. A. Cella, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 3482.
- ³³⁾ E. E. Ayling, *J. Chem. Soc.* **1929**, 253.
- ³⁴⁾ H. D. K. Drew, F. H. Pearman, *J. Chem. Soc.* **1937**, 586.

[207/87]