

Untersuchungen zur Chemie von Isoindolen und Isoindoleninen, XXXI¹⁾

4,5,6,7-Tetrachlor- und 4,5,6,7-Tetrabrom-2*H*-isoindol

Richard P. Kreher* und Karl Josef Herd

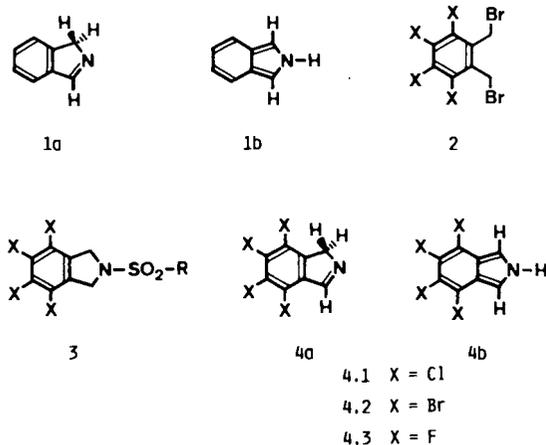
Lehrstuhl für Organische Chemie II, Fachbereich Chemie, Universität Dortmund,
Postfach 500500, D-4600 Dortmund 50

Eingegangen am 8. April 1988

Die kristallinen 2*H*-Isoindole **4b** werden aus substituierten 2-Methylsulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindolen **3** durch Basen-induzierte Eliminierung von Methansulfinsäure synthetisiert. Die Halogenatome am carbocyclischen System bewirken – verglichen mit dem Grundkörper – eine beträchtliche thermische Stabilisierung und chemische Desaktivierung. Die spektroskopischen Eigenschaften der *o*-chinoiden Heterene **4b** wurden untersucht.

Nach dem chemischen Nachweis des 2*H*-Isoindols (**1b**) in Lösung²⁾ – durch unabhängige Synthesen aus 2,3-Dihydro-1*H*-isoindolen mit einer Austrittsgruppe am Heteroatom und durch Cycloadditionsreaktionen mit aktivierten Dienophilen – hat die Chemie dieser reaktiven *o*-chinoiden Heterene zunehmende Beachtung gefunden^{3,4)}.

Mit unterschiedlichem Erfolg wurden in der Folgezeit alternative Synthesewege erprobt^{5,6)}; Bonnett und Brown⁷⁾ gelang erstmals die Isolierung von **1b** durch Gasphasenpyrolyse und Tieftemperaturkristallisation. Zum Ziel führten gleichfalls Untersuchungen von Priestley und Warren⁸⁾ sowie von Bornstein et al.^{9,10)}, denen der spektroskopische Nachweis von **1b** gelungen ist. Zur Herstellung von Isoindol-Lösungen wurde inzwischen von Kreher und Use^{11,12)} ein rationelles Verfahren aus 2-Methylsulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindolen durch Basen-induzierte Abspaltung von Methansulfinsäure entwickelt¹⁾. Vorteilhaft in Anlage und Ausführung ist gleichfalls ein Herstellungsverfahren aus 2-[2-Propinyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindolen; die cyclische CN-Doppelbindung wird dabei durch thermisch induzierte Abspaltung von Allen eingeführt¹⁾.



Die eigenen Untersuchungen^{12–18)} waren hauptsächlich auf die Synthese stabiler und kristalliner 2*H*-Isoindole mit

Studies on the Chemistry of Isoindoles and Isoindolenines, XXXI¹⁾. 4,5,6,7-Tetrachloro- and 4,5,6,7-Tetrabromo-2*H*-isoindoles

The crystalline 2*H*-isoindoles **4b** are synthesized starting with substituted 2-methylsulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindoles **3** by base-induced elimination of methanesulfonic acid. Compared with the parent compound, a considerable thermal stabilization and chemical deactivation is caused by the halogen atoms at the carbocyclic system. The spectroscopic properties of the *o*-quinonoid heterenes **4b** have been investigated.

symmetrischem Substitutionsmuster ausgerichtet¹⁹⁾. Die Stabilisierung sollte zudem nicht durch Substituenten am pyrroliden System²⁰⁾ bewirkt, sondern durch Substituenten am carbocyclischen System erreicht werden. Der stabilisierende Einfluß von Halogenatomen auf carbocyclische π -Systeme^{21–24)} und auf *o*-Chinone^{25–29)} veranlaßte uns zur Synthese der 4,5,6,7-Tetrahalogen-isoindole^{15,16)} (**4.1**) und (**4.2**), obwohl experimentelle Befunde für *N*-Heterocyclen^{30,31)} keine eindeutigen Stabilitätsprognosen erlaubten. 4,5,6,7-Tetrafluor-2*H*-isoindol (**4.3**, X = Fluor) wurde erstmals von Bornstein et al.³²⁾ auf unabhängigem Weg synthetisiert und danach von Anderson et al.³³⁾ durch Retro-Diels-Alder-Reaktion präpariert.

Von den bekannten Herstellungsverfahren^{7,8,10,11)} für den Grundkörper **1** ist die Synthesemethode von Kreher und Seubert^{1,2a,11)} – wegen der zugänglichen Ausgangsverbindungen und aufgrund der einfachen Reaktionsführung sowie der unproblematischen Aufarbeitung – besonders vorteilhaft. 1,2-Dimethylbenzol wird nach Ross et al.³⁴⁾ mit überschüssigem Sulfurylchlorid in Gegenwart von Schwefeldichlorid oder nach Blümlein³⁵⁾ sowie Hennion und Anderson³⁶⁾ mit überschüssigem Brom in Gegenwart von Eisen umgesetzt. Nach elektrophiler Kernhalogenierung werden die nachbarständigen Methylgruppen mit *N*-Bromsuccinimid^{37,38)} unter UV-Bestrahlung radikalisch bromiert.

Das 1,2-bifunktionelle Aren **2.2** wurde exemplarisch mit *p*-Toluolsulfonamid³⁹⁾ unter basischen Bedingungen umgesetzt, um die nucleophile Reaktivität der Sulfonamidgruppe durch Deprotonierung zu erhöhen⁴⁰⁾. Das Cyclisierungsprodukt **3.2** läßt sich wegen der geringen Löslichkeit nicht reinigen; aus dem gleichen Grund bereitet die Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure mit Kalium-*tert*-butylat in Dimethylsulfoxid experimentelle Schwierigkeiten; nach 5 Tagen beträgt der Umsatz nur 15%.

Umsetzung der 1,2-bifunktionellen Arene **2** mit Methansulfonsäureamid⁴¹⁾ ist in dieser Hinsicht vorteilhafter; die Cyclisierungsprodukte **3** lassen sich durch Umkristalli-

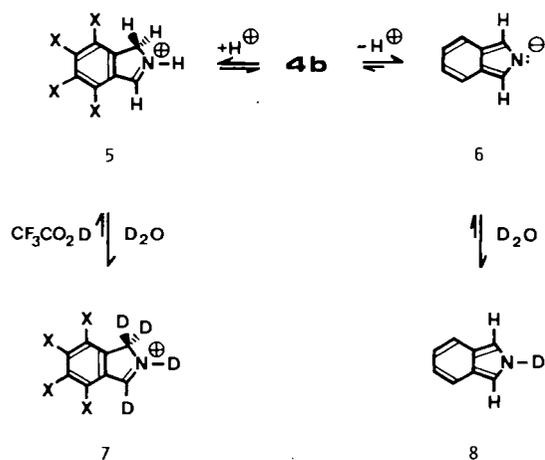
sieren (Chloroform oder Dimethylsulfoxid) reinigen und spektroskopisch einwandfrei charakterisieren.

Im Massenspektrum des 2,3-Dihydro-1*H*-isoindols **3.1** kann der Basispeak ($M^+ - \text{HOSO}_2\text{CH}_3$) auf die Bildung des Isoindol-Ions zurückgeführt werden, während der Peak ($M^+ - \text{OSO}_2\text{CH}_3$) dem Isoindolium-Ion entspricht. Beide Fragment-Ionen spalten sukzessive Chlor und HCN ab. Das Massenspektrum von **3.1** ist aufgrund paralleler Zerfallsreihen linienreicher als im Fall des 2*H*-Isoindols **4.1**. Beim Zerfall des 2,3-Dihydro-1*H*-isoindols **3.2** entspricht der Basispeak ($M^+ - \text{HOSO}_2\text{CH}_3$) dem Isoindol-Ion; das protonierte Fragment-Ion wird nicht merklich gebildet, so daß die Übereinstimmung mit dem Massenspektrum des 2*H*-Isoindols **4.2** besser ist.

Zur Einführung der cyclischen CN-Doppelbindung werden die 2,3-Dihydro-1*H*-isoindole **3.1** und **3.2** mit Kalium-*tert*-butylat in Dimethylsulfoxid (2 h/Raumtemp.) umgesetzt und die Reaktionsprodukte durch adsorptive Chromatographie oder fraktionierende Kristallisation gereinigt. Nach den spektroskopischen und analytischen Befunden werden 4,5,6,7-Tetrahalogen-2*H*-isoindole (**4b**, Ausb. 90%) isoliert. Die Basen-induzierte 1,2-Eliminierung verläuft offensichtlich über die tautomeren 1*H*-Isoindole **4a** und führt durch 1,3-Protonenverschiebung zu den *o*-chinoiden 2*H*-Isoindolen **4b**; diese sind kristallin, bis oberhalb 100°C beständig und in Alkoholen, Halogenalkanen und gesättigten Kohlenwasserstoffen nur wenig löslich. Lösungen von **4b** ergeben mit Ehrlich-Reagenz³⁰⁾ eine intensive Grün- bis Blaufärbung.

Die benzoide 1*H*-Isoindol-Form **4a** liegt nach den ¹H-NMR-Spektren – in [D₆]Dimethylsulfoxid, [D₆]Aceton und [D₅]Pyridin – nicht in meßbarer Konzentration vor. Vergleichssubstanzen mit einer cyclischen CH₂-Gruppe sind zum einen 3-Alkoxy-1*H*-isoindole ($\delta = 4.35 - 4.60$) mit fixierter benzoider Struktur^{42,43)} und zum anderen tautomeriefähige 1*H*-Isoindole ($\delta = 5.25 - 5.50$) mit Methylgruppen am carbocyclischen System¹⁷⁾.

Die *o*-chinoide Molekülstruktur **4b** folgt eindeutig aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren (s. Tab. 1). Die Tieffeldverschiebung für 1-H und 3-H beträgt – verglichen mit dem Grundkörper **1** – maximal 0.15 ppm, während Fluoratome eine Änderung von ca. 0.4 ppm bewirken; ähnliche Unterschiede werden bei Halogen-substituierten 2-Methyl-2*H*-isoindolen^{8,14,44)} festgestellt.



Die *o*-chinoiden 2*H*-Isoindole **4b** sind – im Gegensatz zum Grundkörper³⁾ **1** – im sauren Medium existenzfähig. In Trifluoressigsäure wird nach den ¹H-NMR-Spektren (s. Tab. 1) ausschließlich die 1-Stellung protoniert; die 1*H*-Isoindolium-Ionen **5** mit benzoider Struktur sind durch Konjugation stabilisiert. Die C-Protonierung ist reversibel, da mit [D]Trifluoressigsäure **7** durch vollständigen H/D-Austausch am 5-Ring entsteht. Eine Ausnahme ist 5,6-Dibrom-2*H*-isoindol, dessen protonierte Form irreversible Folgereaktionen eingeht¹⁵⁾. *N*-Protonierung ist spektroskopisch nicht nachweisbar; die *N*-protonierte Form wäre isoelektronisch mit dem reaktiven Inden⁴⁵⁾ und sollte energetisch ungünstig sein, da die cyclische Konjugation durch das vierfach koordinierte Heteroatom unterbrochen würde.

Die *o*-chinoiden 2*H*-Isoindole **4b** müßten ähnlich den benzoiden Indolen^{46,47)} NH-acide Eigenschaften besitzen. Die NH-Deprotonierung ist ¹H-NMR-spektroskopisch nicht unmittelbar nachweisbar; für die NH-Gruppe wird in [D₅]Pyridin ebenso wie in neutralen Solventien ein breites Signal zwischen $\delta = 6.7 - 5.0$ registriert. Das Isoindol-Anion **6** muß aber im Gleichgewicht vorliegen, da mit Deuteriumoxid ein quantitativer H/D-Austausch am Heteroatom eintritt. **8** bildet sich auch in [D₆]Aceton nach Zugabe von Deuteriumoxid. Aufgrund der ND-Gruppe resultiert für 1-H und 3-H ein 2*H*-Singulett; ähnliche Beobachtungen liegen für 2*H*-Isoindole vor¹⁾. C-Deuterierung des ambidenten Anions **6** in den 1,3-Positionen ist dagegen nicht nachweisbar.

Tab. 1. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten der 4,5,6,7-Tetrahalogen-2*H*-isoindole **4b**

	1-H	3-H	Lösungsmittel
4.1b	7.44–7.45 (d; <i>J</i> = 3 Hz)		[D ₆]Aceton
4.2b	7.42–7.48 (d; <i>J</i> = 3 Hz)		[D ₆]Aceton; [D ₆]DMSO
8.1b	7.40 (s; 2H)		[D ₅]Pyridin
8.2b	7.50 (s; 2H)		[D ₅]Pyridin
5.1b	5.30 (2H) (d; <i>J</i> = 2.5 Hz)	9.68 (1H) (t; <i>J</i> = 2.5 Hz)	Trifluoressigsäure
5.2b	5.30 (2H) (d; <i>J</i> = 2.5 Hz)	9.28 (1H) (t; <i>J</i> = 2.5 Hz)	Trifluoressigsäure

Anmerkung: ¹³C-Daten für **4.1b**: $\delta = 110.8$ (C-1,3) und **4.2b**: $\delta = 108.4$ (C-1,3).

Die Zuordnung ist aufgrund der exponierten Lage möglich⁴⁸⁾. Für die ausführlich studierten 4-Azaindene⁴⁹⁾ sind ähnliche Verschiebungswerte typisch.

Die IR-Spektren sind für die Struktur im festen Zustand aufschlußreich und zeigen für die NH-Gruppe eine intensive Bande zwischen 3390 und 3420 cm⁻¹; die Valenzschwingungsfrequenzen von 2*H*-Isoindolen⁵⁰⁾ haben zwischen 3440–3460 cm⁻¹ einen Schwerpunkt. Acceptor-Substituenten (Formyl, Halogen, 4-Pyridyl) am heterocyclischen System verursachen ebenso wie funktionelle Gruppen (Carbonyl) am carbocyclischen Teil eine Frequenzverschiebung nach kleineren Werten; ähnliche Verschiebungseffekte sind von Indolen bekannt⁵¹⁾. Zwischen 3000–2800 cm⁻¹ sind keine Absorptionsbanden erkennbar; die 1*H*-Isoindol-Form **4a** mit einer

cyclischen Methylengruppe liegt demnach auch im festen Zustand nicht in meßbarer Konzentration vor.

Die UV-Spektren (CH_2Cl_2 , CHCl_3) der 2*H*-Isoindole **4b** sind wenig strukturiert; die Bromatome bewirken eine bathochrome Verschiebung der langwelligeren Absorptionsmaxima von ca. 5 nm; gegenüber dem Grundkörper **1** beträgt der Unterschied 20 bis 25 nm (4 bis 5 nm/Halogenatom). In der Thiophen-Reihe⁵²⁾ liegt das Verschiebungsinkrement eines Halogenatoms bei ca. 4.5–5.0 nm und fällt für Chlor und Brom fast gleich aus.

Die erfolgreiche Synthese der substituierten 2*H*-Isoindole **4.1b** und **4.2b** basiert also zum einen auf der Verwendung des Methylsulfonylrestes als Schutz- und Austrittsgruppe; Methansulfonsäure wird sowohl unter massenspektrometrischen Bedingungen als auch im basischen Medium abgespalten. Die Isolierung der kristallinen 2*H*-Isoindole **4.1b** und **4.2b** wird zum anderen durch die bemerkenswerte thermische Stabilisierung des heterocyclischen 10 π -Elektronensystems und durch die beträchtliche chemische Desaktivierung gegenüber elektrophilen Reagenzien ermöglicht. Für beide Effekte dürften hauptsächlich elektronische Einflüsse verantwortlich sein, da 4,5,6,7-Tetramethyl-2*H*-isoindol (**4b**, X = Methyl) mit dem gleichen Substitutionsmuster auffällig reaktiv¹⁷⁾ und dem Grundkörper **1** wesentlich ähnlicher ist.

Für die Stabilisierung von neutralen und kationischen cyclischen (CCl_n)-Verbindungen werden sowohl induktive Wechselwirkungen über die $\sigma_{\text{C}-\text{C}}$ -Bindung angenommen als auch mesomere Wechselwirkungen zwischen den nichtbindenden Elektronenpaaren der Halogenatome und den π -Elektronen der Kohlenstoffzentren in Betracht gezogen^{23,24)}. HMO-Rechnungen unter Verwendung der Störungsparameter von Streitwieser⁵³⁾ liefern für die Ladungsdichten und Bindungsordnungen der 2*H*-Isoindole **4b** mit Halogensubstituenten keine signifikanten Unterschiede. Für die Ladungsdichten in α -Stellungen wird nur eine minimale Abnahme der Elektronendichte berechnet; vermutlich wird der Einfluß des induktiven Effektes der Halogenatome nicht ausreichend berücksichtigt.

Unabhängig von der theoretischen Interpretation^{54–57)} ist die thermische Stabilisierung des heterocyclischen 10 π -Systems **1b** durch Halogenatome beträchtlich. Die chemische Desaktivierung folgt aus dem Studium von Reaktionen mit CC- und NN-Dienophilen. Die Stabilitäts- und Reaktivitätsunterschiede sind bei den isoelektronischen Indolen nicht im gleichen Ausmaß erkennbar^{58,59)}.

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

Experimenteller Teil

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

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Büchi-Gerät (SMP-20) und Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Metallblock). — ¹H-NMR (TMS interner Standard): Varian A 60A (60 MHz) und Varian XL 100 (100 MHz). — ¹³C-NMR-Spektren: Varian XL 100 (100 MHz). — IR (KBr-Preßlinge): Modell 125 (Perkin Elmer). — UV-VIS: Modell D-2A (Beckman). — MS: Atlas MAT CH 4 und Varian MAT 311A. — Analysen-Proben wurden 24 h bei Raumtemp. und $5 \cdot 10^{-3}$ Torr über P_2O_5 getrocknet. Elementaranalysen: Technische Hochschule Darmstadt (Mikroanalytisches Laboratorium).

Herstellung des 4,5,6,7-Tetrachlor-2*H*-isoindols (**4.1b**)

3,4,5,6-Tetrachlor-1,2-dimethylbenzol: 742 g (5.50 mol) Sulfurylchlorid und 7.4 g (55 mmol) Dischwefeldichlorid werden in eine Suspension von 6.0 g (45 mmol) Aluminiumchlorid in 106 g (1.00 mol) absol. *o*-Xylol bei Raumtemp. innerhalb von 5 h zur Hälfte eingerührt; nach Erwärmen auf 100°C fügt man die restliche Menge innerhalb 1 h zu. Nach 18 h Rühren bei Raumtemp. wird die Reaktionsmischung unter Eiskühlung mit 500 ml Wasser hydrolysiert; dabei soll die Reaktionstemp. nicht über 30°C steigen. Der Feststoff wird zerkleinert, abgesaugt, 4mal mit 250 ml Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Die isolierten 218.7 g (90%) werden aus 1.3 l CCl_4 umkristallisiert; Ausb. 157.5 g (65%) mit Schmp. 225.5–226.5°C (Lit.³⁴⁾ Ausb. 46%, Schmp. 224–226°C, $R_f = 0.56$ (Kieselgel, *n*-Hexan). Nach Konzentrieren und Abkühlen des Filtrats auf –30°C lassen sich zusätzlich 42.1 g (17%) farbloses Produkt mit Schmp. 218–220°C isolieren. — IR (KBr): $\nu = 2920 \text{ cm}^{-1}$, 1385, 1355, 1295, 1240, 1165, 1045, 945, 890, 770, 700. — ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2.42$ (s; 6H, 2 CH_3).

$\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_4$ (243.9) Ber. C 39.39 H 2.48 Gef. C 39.49 H 2.36

1,2-Bis(brommethyl)-3,4,5,6-tetrachlorbenzol (**2.1**): Nach Methode A durch Umsetzung mit Brom: 48.8 g (0.20 mol) 3,4,5,6-Tetrachlor-1,2-dimethylbenzol erwärmt man in 400 ml absol. CCl_4 zum Sieden und rührt 64.0 g (0.40 mol) Brom in ca. 10 h unter Bestrahlung (Quecksilberdampfampe) ein. Nach Beendigung der HBr-Entwicklung destilliert man das Lösungsmittel ab, bis eine Siedetemp. von 110°C erreicht ist und kühlt ab. Der kristalline Rückstand wird mit 100 ml Ethanol digeriert und abgesaugt. Die erhaltenen 68.7 g (85%) **2.1** werden zweimal aus 200 ml Aceton/Methanol (4:1) unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 33.7 g (42%) **2.1** (Lit.³⁴⁾ 95% mit Schmp. 110–111°C (Lit.³⁴⁾ 114.5–116°C).

Nach Methode B durch Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS): 22.6 g (93 mmol) 3,4,5,6-Tetrachlor-1,2-dimethylbenzol werden mit 37.0 g (0.208 mol) NBS sowie 0.5 g Azobis(isobutyronitril) in 200 ml absol. CCl_4 unter Rühren zum Sieden erhitzt und 2.5 h mit einer Quecksilberdampfampe bestrahlt. Nach Abkühlen saugt man das unlösliche Succinimid ab und konzentriert das Filtrat i. Vak. Die erhaltenen 40.2 g (100%) werden aus 300 ml Ethanol umkristallisiert; Ausb. 25.5 g (69%) **2.1** mit Schmp. 107–110°C (Lit.³⁷⁾ 111–115°C). Eine umkristallisierte Probe schmilzt bei 113–115°C (Lit.³⁷⁾ 116–118°C, aus Aceton). — IR (KBr): $\nu = 1460 \text{ cm}^{-1}$, 1430, 1370, 1235, 1210, 1175, 1120, 900, 865, 705, 650, 570, 545, 515, 450. — ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 4.80$ (s; 4H, 2 CH_2).

$\text{C}_8\text{H}_4\text{Br}_2\text{Cl}_4$ (401.8) Ber. C 23.92 H 1.00
Gef. C 23.94 H 0.97

4,5,6,7-Tetrachlor-2-methylsulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol (**3.1**, R = Methyl): 15.8 g (40 mmol) **2.1** erhitzt man in 150 ml CCl_4 /400 ml Ethanol in einer Cyclisierungsapparatur (Fa. Normag, Hofheim) unter Rühren zum Sieden. 5.0 g (55 mmol) Methansulfonsäureamid⁴¹⁾ werden in eine Lösung von 3.2 g (80 mmol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser/40 ml Ethanol eingerührt und innerhalb von 2 h bei Rückflußtemp. eindosiert. Die heterogene Reaktionsmischung wird weitere 2 h bei Siedetemp. gerührt und abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt und bei 100°C i. Vak. getrocknet; Ausb. 7.1 g (52%) **3.1** als Kristallnadeln; nach Umkristallisieren aus Dimethylsulfoxid oder Chloroform (0.5 g/100 ml), Schmp. 283°C (unter Sublimation). — IR (KBr): $\nu = 3040 \text{ cm}^{-1}$, 2960, 1410, 1390, 1350, 1325, 1245, 1185, 1150, 1095, 980, 835, 790, 780, 765, 660. — MS (70 eV/200°C): m/z (%) = 339/337/335/333 (4) [M^+], 338/336/334/332 (6) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 260/258/256/254 (97) [$\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CH}_3$], 259/257/255/253 (100) [$\text{M}^+ - \text{HSO}_2\text{CH}_3$], 233/231/229/227 (13) [$\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CH}_3, \text{HCN}$], 223/221/219 (37) [$\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CH}_3, \text{Cl}$], 193

(29) $[M^+ - 4 Cl]$, 191 (29), 188/186/184 (12) $[M^+ - SO_2CH_3, 2 Cl]$, 158/156/154 (18), 151/149 (7) $[M^+ - SO_2CH_3, 3 Cl]$, 123/121 (14) $[M^+ - SO_2CH_3, -3 Cl, -HCN]$.

$C_9H_7Cl_4NO_2S$ (335.0) Ber. C 32.27 H 2.11 N 4.18
Gef. C 32.03 H 1.95 N 4.07

3,4,5,6-Tetrachlor-1,2-bis[(methylsulfonylamino)methyl]benzol: Das bei der Aufarbeitung erhaltene Filtrat konzentriert man auf 50 ml und filtriert nach Abkühlen auf 0°C; die erhaltenen 1.6 g (9%) werden aus 30 ml Ethanol umkristallisiert; Schmp. 188–189°C. – IR (KBr): $\nu = 3180\text{ cm}^{-1}$, 3050, 2955, 1430, 1370, 1315, 1160–1140, 1080, 980, 880, 840, 780, 765, 720. – 1H -NMR ($[D_6]$ Dimethylsulfoxid): $\delta = 3.12$ (s; 6H, 2 CH_3), 4.60 (s; 4H, 2 CH_2), 7.40–7.70 (breit, 2 NH).

$C_{10}H_{12}Cl_4N_2O_4S_2$ (430.2) Ber. C 27.92 H 2.81 N 6.51
Gef. C 28.38 H 2.64 N 6.42

4.1b: Die Suspension von 12.9 g (38 mmol) **3.1** (R = Methyl) in 100 ml absol. Dimethylsulfoxid wird mit 10.0 g (90 mmol) pulverisiertem Kalium-*tert*-butylat bei Raumtemp. unter Stickstoff versetzt; nach 1 h fügt man weitere 4.0 g (36 mmol) Metallalkoholat zu und rührt 45 min. In einem Scheidetrichter werden 700 ml eiskaltes Wasser, das unter Stickstoff ausgekocht wurde, und 200 ml peroxidfreier Ether vorgelegt. Die basische Reaktionslösung wird rasch in den Scheidetrichter eingegossen und intensiv geschüttelt. Die etherische Phase trennt man unmittelbar ab, leitet einen N_2 -Strom über und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit 200 ml Ether. Der kombinierte etherische Extrakt wird unter Stickstoff 30 min mit $CaCl_2$ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den kristallinen Rückstand – 9.8 g **4.1b** (100%) – löst man in 40 ml Essigsäureethylester und kühlt mit einer Kältemischung (Trockeneis/Methanol). Der Niederschlag wird abgesaugt und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet; Ausb. 8.9 g (91%) **4.1b**, Zers.-P. –200°C. Die Lösung in Aceton zeigt mit Ehrlich-Reagenz³⁰ intensive Grün- bis Blaufärbung. – IR (KBr): $\nu = 3425\text{ cm}^{-1}$, 3140, 1295, 1218, 1205, 1075, 790, 775, 653, 608. – 1H -NMR ($[D_6]$ Aceton): $\delta = 7.45$ (d, $J = 3$ Hz; 2H, 1,3-H), 12.1–13.8 (breites NH). – 1H -NMR ($[D_6]$ Aceton/Deuteriumoxid): $\delta = 7.44$ (s; 2H, 1,3-H). – 1H -NMR (CF_3CO_2H): $\delta = 5.57$ (d, $J = 2.5$ Hz; 2H, 1-H), 9.68 (t, $J = 2.5$ Hz; 1H, 3-H). – ^{13}C -NMR ($[D_6]$ Dimethylsulfoxid): $\delta = 110.8$ (206), 121.1 (85), 121.3 (57), 123.6 (Intens. 55). – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 234 nm (4.65), 268 (3.26), 277 (sh, 3.18), 293 (3.09), 332 (sh, 3.60), 344 (3.70), 356 (3.60). – MS (70 eV, 160°C): m/z (%) = 259/257/255/253 (100) $[M^+]$, 224/222/220/218 (27) $[M^+ - Cl]$, 197/195/193/191 (30) $[M^+ - Cl - HCN]$, 187/185/183 (10) $[M^+ - 2 Cl]$, 129.5/128.5/127.5/126.5 (19) $[M^{++}]$, 121 (12), 111/110/109 (11) $[M^{++} - Cl]$, 93.5/92.5/91.5 (18) $[M^{++} - 2 Cl]$, 85 (15), 43 (13); $m^* = 189$ (253 – 218).

$C_8H_3Cl_4N$ (254.9) Ber. C 37.69 H 1.19 N 5.49
Gef. C 37.39 H 1.18 N 5.59

Herstellung des 4,5,6,7-Tetrabrom-2H-isoindols (**4.2b**)

3,4,5,6-Tetrabrom-1,2-dimethylbenzol: 53.1 g (0.5 mmol) absol. o-Xylol werden unter Stickstoff in eine Suspension von 6.0 g Eisenpulver in 680.0 g (4.25 mol) Brom innerhalb von ca. 40 min eingerührt; wegen der intensiven HBr-Entwicklung wird auf 0 bis 5°C abgekühlt. Nach Zugabe rührt man 1 h bei Raumtemp. und verdrängt überschüssiges Brom unter schwachem Erwärmen mit einem Stickstoffstrom. Der feste Rückstand wird mit 200 ml heißem Wasser sowie mit 3proz. $NaHCO_3$ -Lösung (zweimal 200 ml) und mit 2 N HCl (zweimal 200 ml) gewaschen. Nach Digerieren mit 200 ml Methanol trocknet man i. Vak. und kristallisiert aus ca. 2 l Benzol um; Ausb. 176.5 g (84%) farbloses **4.1b** (Lit.³⁶ 60%) mit Schmp. 250°C im geschlossenen Rohr (Lit.³⁶; 260–261°C; Lit.³⁵

254–255°C). – IR (KBr): $\nu = 2910\text{ cm}^{-1}$, 1360, 1330, 1195, 1145, 1020, 608.

$C_8H_6Br_4$ (421.6) Ber. C 22.78 H 1.43
Gef. C 22.78 H 1.32

3,4,5,6-Tetrabrom-1,2-bis(brommethyl)benzol (2.2): 160.0 g (0.38 mol) 3,4,5,6-Tetrabrom-1,2-dimethylbenzol und 142.5 g (0.8 mol) *N*-Bromsuccinimid sowie 1.0 g Azobis(isobutyronitril) werden in 1 l absol. Tetrachlormethan eingerührt und 24 h mit einer Quecksilberdampfampe (Fa. Normag, Hofheim) bei Siedetemp. bestrahlt. Das unlösliche Succinimid saugt man ab und engt das Filtrat auf 50 ml ein. Nach Abkühlen wird der kristalline Niederschlag abgesaugt, zweimal mit 50 ml Aceton gewaschen und i. Vak. getrocknet; Ausb. 194.2 g (88%) **2.2** mit Schmp. 158–160°C; nach Umkristallisieren aus Ethanol oder Benzol, Schmp. 160°C. – IR (KBr): $\nu = 1460\text{ cm}^{-1}$, 1425, 1340, 1213, 1204, 1103, 1098, 880, 642, 542, 625. – 1H -NMR ($[D_6]$ Dimethylsulfoxid): $\delta = 4.96$ (s; 4H, 2 CH_2).

$C_8H_4Br_6$ (579.6) Ber. C 16.58 H 0.69
Gef. C 16.61 H 0.68

2-Alkylsulfonyl- und 2-Arylsulfonyl-4,5,6,7-tetrabrom-2,3-dihydro-1H-isoindole (3.2): 30 mmol **2.2** erhitzt man in 150 ml $CCl_4/400$ ml Ethanol in einer Cyclisierungsapparatur (Fa. Normag, Hofheim) unter Rühren zum Sieden. 33 mmol Sulfonsäureamid werden in eine Lösung von 2.40 g (60 mmol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser/40 ml Ethanol eingerührt und über einen graduierten Zuflußtrichter innerhalb 1.5 bis 2 h bei Rückflußtemp. eindosiert.

Nach *Methode A* wird die heterogene Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluß gerührt und abgekühlt. Der abgesaugte kristalline Niederschlag wird mit 100 ml Ethanol gewaschen und im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

Nach *Methode B* wird die homogene Reaktionsmischung nach Zufluß 2 h zum Sieden erhitzt, i. Vak. auf 50 bis 100 ml konzentriert und gekühlt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit 50 ml Wasser und 50 ml Ethanol gewaschen und umkristallisiert.

4,5,6,7-Tetrabrom-2-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol (3.2, R = Methyl): Umsetzung von 18.7 g (32 mmol) **2.2** mit 3.3 g (35 mmol) Methansulfonsäureamid⁴¹ nach *Methode B* liefert 10.3 g (63%) **3.2**; nach Umkristallisieren aus Dimethylsulfoxid (2 g/10 ml) oder Chloroform (0.5 g/100 ml), Schmp. ab 250°C (Zers.). Bei einem zweifachen Ansatz wird nur eine Ausbeute von 45% erzielt. – IR (KBr): $\nu = 3020\text{ cm}^{-1}$, 2940, 2870, 1360, 1340, 1325, 1145, 1080, 970, 820, 755, 565, 515. – MS (70 eV, 170°C): m/z (%) = 317/315/313/311/309 (7) $[M^+]$, 437/435/433/431/429 (76) $[M^+ - CH_3SO_2H]$, 436/434/432/430 (70) $[M^+ - Br]$, 355/353/351 (26) $[M^+ - 2 Br]$, 356/354/352/350 (23) $[M^+ - CH_3SO_2H, - Br]$, 274/272 (17) $[M^+ - 3 Br]$, 275/273/271 (29) $[M^+ - CH_3SO_2H, - 2 Br]$, 195/193 (27), 193 (29), 167/165 (30), 110 (33), 92 (31), 86 (41), 80 (36), 79 (67, $CH_3SO_2^+$), 61 (64).

$C_9H_7Br_4NO_2S$ (512.9) Ber. C 21.08 H 1.38 N 2.73
Gef. C 21.16 H 1.35 N 2.72

4,5,6,7-Tetrabrom-2-(*p*-tolylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol (3.2, R = *p*-Tolyl): Die Umsetzung von 17.3 g (30 mmol) **2.2** mit 5.7 g (33 mmol) *p*-Toluolsulfonsäureamid³⁹ nach *Methode A* ergibt 13.6 g (77%) farbloses **3.2** mit Schmp. 350°C. – IR (KBr): $\nu = 3020\text{ cm}^{-1}$, 2940, 2860, 1360, 1345, 1150, 1090, 1065, 825, 720, 660, 590, 545.

$C_{15}H_{11}Br_4NO_2S$ (589.0) Ber. C 30.59 H 1.88 N 2.38
Gef. C 30.33 H 1.61 N 2.64

4.2b: 4.0 g (8 mmol) **3.2** (R = Methyl) werden mit 4.0–5.5 g (40 bis 50 mmol) pulverisiertem Kalium-*tert*-butylat in Dimethylsulfoxid umgesetzt. Die heterogene Reaktionsmischung rührt man bei Raumtemp. unter Stickstoff, fügt nach 30 min weitere ca. 1–2 g

(10–20 mmol) Kalium-*tert*-butylat zu und rührt 30 min nach. — In einem Scheidetrichter werden 500 ml eiskaltes Wasser, das unter Stickstoff ausgekocht wurde, und 300 ml peroxidfreier Ether vorgelegt. Die Reaktionslösung wird rasch in den Scheidetrichter gegossen und intensiv geschüttelt. Die etherische Phase trennt man ab, leitet einen N₂-Strom über und extrahiert die wäßrige Phase mit 200 ml Ether. Der kombinierte etherische Extrakt wird unter Stickstoff 30 min mit CaCl₂ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand [2,45 g (72%)] **4.2b** mit Schmp. ab 130 °C (Zers.)] wird aus 5 ml Essigsäure-ethylester (Trockeneis/Methanol-Kältemischung) umkristallisiert. — IR (KBr): $\nu = 3390\text{ cm}^{-1}$, 3120, 1445, 1270, 1070, 670, 660, 605, 580. — ¹H-NMR ([D₆]Dimethylsulfoxid): $\delta = 7.48$ (d, $J = 3$ Hz; 2H, 1,3-H), 10.25–10.33 (breit, NH). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): $\delta = 7.42$ (d, $J = 3$ Hz; 2H, 1,3-H), 12.0–13.0 (breit, NH). — ¹H-NMR ([D₅]Pyridin): $\delta = 7.50$ (s, 2H, 1,3-H), 13.3–15.0 (breit, NH). — ¹H-NMR (CF₃CO₂H): $\delta = 5.30$ (d, $J = 2.5$ Hz; 2H, CH₂), 9.28 (t, $J = 2.5$ Hz; 1H, 3-H). — ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 112.7$, 116.8, 117.1, 123.6. — UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 243 nm (4.30), 338–339 (3.61), 349–350 (3.76), 361–362 (3.58). — MS (70 eV, 130 °C): m/z (%): 437/435/433/431/429 (100) [M⁺], 356/354/352/350 (19) [M⁺ – Br], 275/273/271 (40) [M⁺ – 2 Br], 216.5 (8) [M⁺⁺], 194/192 (14) [M⁺ – 3 Br], 136.5 (13) [M⁺⁺ – 2 Br], 113 (11) [M⁺ – 4 Br], 86 (32), 85 (28), 78 (70), 59 (17).

C₈H₃Br₄N (432.8) Ber. C 22.20 H 0.70 N 3.24
Gef. C 22.62 H 0.72 N 3.58

Die analoge Umsetzung von **3.2** (R = *p*-Tolyl) erfordert Reaktionszeiten von 4 bis 5 Tagen; dabei bleibt die Reaktionsmischung auch nach wiederholter Zugabe von Kalium-*tert*-butylat heterogen. Nach der Rückgewinnung von 38% Ausgangsmaterial ist **4.2b** mit 14proz. Ausb. isolierbar.

CAS-Registry-Nummern

2.1: 54117-67-8 / **2.2**: 53042-28-7 / **3.1** (R = Me): 60432-73-7 / **3.2** (R = Me): 52964-31-5 / **3.2** (R = *p*-Tolyl): 114861-42-6 / **4.1b**: 60432-74-8 / **4.2b**: 52964-20-2 / 3,4,5,6-Tetrabrom-1,2-dimethylbenzol: 2810-69-7 / 3,4,5,6-Tetrachlor-1,2-bis[(methylsulfonylamino)methyl]benzol: 114861-41-5 / 3,4,5,6-Tetrachlor-1,2-dimethylbenzol: 877-08-7 / *o*-Xylol: 95-47-6 / Methansulfonsäureamid: 3144-09-0 / *p*-Toluolsulfonsäureamid: 70-55-3

- ¹⁾ XXX. Mitteilung: R. P. Kreher, J. Seubert, D. Schmitt, G. Use, N. Kohl, *Chem.-Ztg.* **112** (1987) 85.
²⁾ ^{2a)} R. Kreher, J. Seubert, *Z. Naturforsch., Teil B*, **20** (1965) 75. — ^{2b)} R. Kreher, J. Seubert, *Angew. Chem.* **77** (1965) 1029; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **4** (1965) 982.
³⁾ Übersichten: ^{3a)} J. D. White, M. E. Mann, *Adv. Heterocycl. Chem.* **10** (1969) 113. — ^{3b)} R. Livingstone in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* (S. Coffey, Ed.), *Heterocycl. Compd.*, 2. Aufl., Bd. IVA, S. 470ff., Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-London-New York 1973. — ^{3c)} R. T. Brown, J. A. Joule, P. G. Sammes in *Comprehensive Organic Chemistry* (D. Barton, W. D. Ollis, Ed.), Bd. 4 (P. G. Sammes, Ed.), S. 477, Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Paris-Frankfurt 1979. — ^{3d)} R. Bonnett, S. A. North, *Adv. Heterocycl. Chem.* **29** (1981) 341.
⁴⁾ Fortschrittsberichte: ^{4a)} E. E. Glover in *International Review of Science, Organic Chemistry*, Series Two, Bd. 4, *Heterocycl. Compd.* (K. Schofield, Ed.), S. 27ff., Butterworths, London-Boston 1975. — ^{4b)} P. J. Garratt in *A Specialist Periodical Report, Aromatic and Heteroaromatic Chemistry*, Bd. 4, S. 14ff., The Chemical Society, Burlington House, London 1976. — G. V. Boyd, *ibid.*, S. 350ff. — G. V. Boyd, *ibid.*, Bd. 5, S. 398 (1977). — G. V. Boyd, *ibid.*, Bd. 6, S. 35 (1978). — G. V. Boyd, *ibid.*, Bd. 7, S. 44 (1979).

- ⁵⁾ H. Lund, E. T. Jensen, *Acta Chim. Scand.* **24** (1970) 1867.
⁶⁾ T. L. Gilchrist, C. W. Rees, C. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 12.
⁷⁾ ^{7a)} R. Bonnett, R. F. C. Brown, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 393. — ^{7b)} R. Bonnett, R. F. C. Brown, R. G. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 1432.
⁸⁾ G. M. Priestley, R. N. Warrener, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4295.
⁹⁾ J. Bornstein, D. E. Remy, J. E. Shields, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1149.
¹⁰⁾ E. Chacko, J. Bornstein, D. J. Sardella, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1095.
¹¹⁾ R. Kreher, G. Use, *Z. Naturforsch., Teil B*, **31** (1976) 1635.
¹²⁾ R. Kreher, J. Seubert, *Angew. Chem.* **76** (1964) 682; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **3** (1964) 639.
¹³⁾ R. Kreher, J. Seubert, *Angew. Chem.* **78** (1966) 984; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **5** (1966) 967.
¹⁴⁾ R. Kreher, K. J. Herd, *Z. Naturforsch., Teil B*, **29** (1974) 683.
¹⁵⁾ R. Kreher, K. J. Herd, *Angew. Chem.* **86** (1974) 782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13** (1974) 739.
¹⁶⁾ R. Kreher, K. J. Herd, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1661.
¹⁷⁾ R. Kreher, K. J. Herd, *Heterocycles* **11** (1978) 409.
¹⁸⁾ R. Kreher, G. Use, *Angew. Chem.* **92** (1980) 309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 320.
¹⁹⁾ NH-Isoindole mit symmetrischer Substitution des pyrroloiden Systems: ^{19a)} C. O. Bender, R. Bonnett, R. G. Smith, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1251. — C. O. Bender, R. Bonnett, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 3036. — C. O. Bender, R. Bonnett, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 198. — ^{19b)} G. Cignarella, G. G. Gallo, *Gazz. Chim. Ital.* **99** (1969) 1115. — ^{19c)} H. von Dobeneck, D. Wolkenstein, H. Deubel, H. Reinhard, *Chem. Ber.* **102** (1969) 3500. — ^{19d)} J. C. Emmett, W. Lwowski, *Tetrahedron* **22** (1966) 1011. — ^{19e)} H. Fletcher, *Tetrahedron* **22** (1966) 2481. — ^{19f)} T. L. Gilchrist, C. W. Rees, C. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 12.
²⁰⁾ NH-Isoindole mit unsymmetrischer Substitution am pyrroloiden System: ^{20a)} H. von Dobeneck, H. Reinhard, H. Deubel, D. Wolkenstein, *Chem. Ber.* **102** (1969) 1357; H. von Dobeneck, T. Messerschmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **751** (1971) 32. — ^{20b)} R. I. Fryer, J. V. Earley, L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.* **34** (1969) 649. — ^{20c)} H. Kotake, H. Kinoshita, S. Miyashita, *Chem. Lett.* **1972**, 445. — ^{20d)} D. F. Veber, W. Lwowski, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 4152.
²¹⁾ V. N. M. Rao, C. J. Hurt, K. Kusuda, J. C. Calabrese, R. West, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 6785.
²²⁾ G. Wulfsberg, R. West, V. N. M. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 8658.
²³⁾ R. West in *Aromaticity, Pseudo-Aromaticity, Anti-Aromaticity*, The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry, Bd. 3, S. 363, Jerusalem Academic Press/Academic Press Inc. 1971.
²⁴⁾ R. West, *Acc. Chem. Res.* **3** (1970) 130.
²⁵⁾ Übersichten: ^{25a)} W. M. Horspool, *Q. Rev., Chem. Soc.* **23** (1969) 204. — ^{25b)} J. M. Bruce in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* (S. Coffey, Ed.), 2. Aufl., Bd. III B, S. 1ff., Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-London-New York 1974.
²⁶⁾ L. Horner, H. Merz, *Liebigs Ann. Chem.* **570** (1950) 89.
²⁷⁾ T. Zincke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **20** (1887) 1776. — Tetrabrom-1,2-benzochinon.
²⁸⁾ C. L. Jackson, R. D. McLaurin, *Am. Chem. J.* **37** (1907) 7. — Tetrachlor-1,2-benzochinon; vgl. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. H 7, 602, Springer, Berlin 1925.
²⁹⁾ V. D. Shteingarts, A. G. Budnik, *Chem. Abstr.* **68** (1968) 114218m. — Tetrafluoro-1,2-benzochinon.
³⁰⁾ A. Gossauer in *Organische Chemie in Einzeldarstellungen* (H. Brederick, K. Hafner, E. Müller, Ed.), Die Chemie der Pyrrole, Bd. 15, S. 326, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974.
³¹⁾ K. Schofield, *Heteroaromatic Compounds: Pyrroles and Pyridines*, S. 100ff., Butterworths, London 1967.
³²⁾ J. Bornstein, D. E. Remy, J. E. Shields, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4247.
³³⁾ P. S. Anderson, M. E. Christy, E. L. Engelhardt, G. F. Lundell, G. S. Ponticello, *J. Heterocycl. Chem.* **14** (1977) 213.
³⁴⁾ S. D. Ross, E. R. Coburn jr., M. Markarian, M. Schwarz, *J. Org. Chem.* **25** (1960) 2102.
³⁵⁾ F. O. Blümlein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17** (1884) 2485, siehe 2492.
³⁶⁾ G. F. Hennion, J. G. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1946) 424.
³⁷⁾ W. E. Rosen, V. P. Toohey, A. C. Shabica, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 935.

- 38) Übersichten: ^{38a)} L. Horner, E. H. Winkelmann in *Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie* (W. Foerst, Ed.), Bd. 3, S. 98ff.; vgl. S. 114, Verlag Chemie, Weinheim 1961. — ^{38b)} J. S. Pizey, *Synthetic Reagents*, Bd. II, S. 1ff., vgl. S. 15, Horwood, Limit., Chichester und Halsted Press/Wiley, Inc., New York-London-Sydney-Toronto 1974.
- 39) A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, 3. Aufl., S. 823, Longmans, London 1956.
- 40) Darstellung des *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)isoindolins: ^{40a)} J. Bornstein, J. E. Shields, *Org. Synth., Coll. Vol. V* (1973) 1064. — ^{40b)} J. Bornstein, S. C. Lashua, A. P. Boisselle, *J. Org. Chem.* **22** (1957) 1255.
- 41) L. Field, F. A. Grunwald, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 934, siehe 936.
- 42) ^{42a)} R. Kreher, H. Hennige, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4695. — ^{42b)} R. Kreher, H. Hennige, *Z. Naturforsch., Teil B*, **28** (1973) 801.
- 43) H. Hennige, R. P. Kreher, M. Konrad, F. Jelitto, *Chem. Ber.* **121** (1988) 243.
- 44) G. Vogt, *Dissertation*, Techn. Hochschule Darmstadt 1970. — 4,5,6,7-Tetrachlor-2-methyl-2H-isoindol; $\delta = 7.12$ (s; 2H, 1,3-H).
- 45) ^{45a)} R. N. Warrener, R. A. Russell, T. S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 49. — ^{45b)} W. R. Dolbier, L. McCullagh, D. Rolison, K. E. Anapolle, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 934. — 2,2-Dimethylisoindin.
- 46) A. Albert in *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry* (A. R. Katritzky, Ed.), Bd. III, S. 17, Academic Press, New York-London 1971.
- 47) W. A. Remers in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, A. Series of Monographs (A. Weissberger, E. C., Taylor, Ed.), Indoles, Part One (W. J. Houlihan, Ed.), S. 11, Wiley-Interscience 1972 (p*K*_s-Werte).
- 48) J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Kap. 7, S. 253ff., Academic Press, New York-London 1972.
- 49) R. J. Pugmire, M. J. Robins, D. M. Grant, R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 1887.
- 50) ^{50a)} F. S. Babichev, V. A. Kovtunenko, A. K. Tyltin, *Usp. Khim.* **50** (1981) 2073; *Russ. Chem. Rev.* **50** (1981) 1087. — ^{50b)} D. J. Chadwick in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (A. R. Katritzky, C. W. Rees, Ed.), Bd. IV/3, *Five-membered Rings with One Oxygen, Sulfur or Nitrogen Atom* (C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman, Ed.), 155ff., siehe S. 182, Pergamon Press, Oxford 1984.
- 51) A. R. Katritzky, A. P. Ambler in *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry* (A. R. Katritzky, Ed.), Bd. II, S. 211, Academic Press, New York-London 1963.
- 52) R. M. Kellogg in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (A. R. Katritzky, C. W. Rees, Ed.), Bd. 4/3, S. 734, Pergamon Press, Oxford 1984. — Thiophenes and their Benzo Derivatives, Structure.
- 53) A. Streitwieser jr., *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*, Wiley Inc., New York 1961.
- 54) B. A. Hess jr., L. J. Schaad, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 535 (mit Literaturangaben).
- 55) W. Rettig, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta* **59** (1976) 1054.
- 56) M. H. Palmer, S. M. F. Kennedy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 81.
- 57) J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda in *The Tautomerism of Heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement 1* (A. R. Katritzky, A. J. Boulton, Ed.), S. 217, Academic Press, New York-San Francisco-London 1976.
- 58) Methodische Untersuchungen zur Chemie von polyhalogenierten Heterocyclen (Pyridine, Diazine und benzoanellierte Heterocyclen, sowie Benzo[b]thiophene und Indole) wurden durchgeführt von: G. M. Brooke, R. D. Chambers, W. K. R. Musgrave, R. A. Storey, J. Yeadon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 162; vgl. Lit.-Zitate^{2,3)}.
- 59) Polyhalogenierte Indole wurden als marine Naturstoffe isoliert und haben teilweise antifungizide und antibakterizide Aktivität. — ^{59a)} M. R. Brennan, K. L. Erickson, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1637; vgl. Lit.-Zit.¹⁻³⁾. — ^{59b)} G. T. Carter, K. L. Rinehart jr., Li H. Li, S. L. Kuentzel, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4479.

[91/88]