

Isoindoline. I

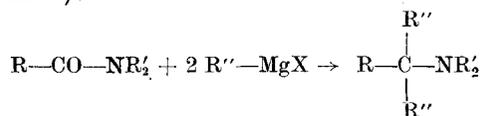
Synthese 1, 1, 2, 3, 3-pentasubstituierter Isoindoline

VON KARLHEINZ HEIDENBLUTH UND REINGARD SCHEFFLER

Inhaltsübersicht

Die Umsetzung N-alkyl-, aralkyl- und aryl-substituierter Phthalimide mit GRIGNARD-Verbindungen in hochsiedenden Lösungsmitteln führt zu 1,1,2,3,3-pentasubstituierten Isoindolinen.

Bei der Einwirkung von GRIGNARD-Verbindungen auf die Säureamidgruppe im Molverhältnis 1 : 1 entstehen durch Hydrolyse des primären Additionsproduktes ausschließlich Ketone bzw. Aldehyde. Durch Anwendung eines Überschusses an GRIGNARD-Verbindung und Steigerung der Reaktions-temperatur kann jedoch bei geradkettigen Säureamiden und bei Laktamen ein zweites Mol GRIGNARD-Reagens unter Bildung tertiärer Amine zur Reaktion gebracht werden¹⁾:



Im Gegensatz hierzu bleibt die entsprechende Umsetzung mit cyclischen Imiden von Dicarbonsäuren meist auf der Stufe des Hydroxylaktams stehen, das durch Wasserabspaltung in ein ungesättigtes Laktam übergehen kann²⁾. R. LUKES u. Mitarb., die die Einwirkung von GRIGNARD-Verbindungen auf Säureamide und -imide gründlich untersuchten und die Ergebnisse in mehr als 30 Mitteilungen veröffentlichten³⁾, beobachteten, daß bei der Grignardierung N-substituierter Succinimide mit mehr als einem Mol GRIGNARD-Verbindung und Verlängerung der Reaktionszeit auch die zweite Carbonylgruppe angegriffen wird⁴⁾. Das intermediär entstehende Halogenmagnesiumsalz des

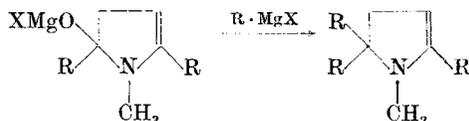
¹⁾ HOUBEN-WEYL, Meth. d. Org. Chem. XI, 1, 820 (1957).

²⁾ F. RUNGE, Organometall-Verbindungen, S. 569ff., Stuttgart 1944.

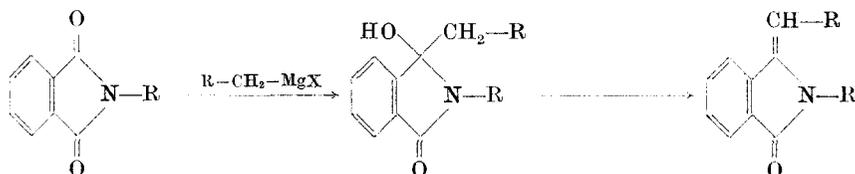
³⁾ 31. Mitt.: Collect. Czechoslov. Chem. Commun. **26**, 1105 (1961).

⁴⁾ R. LUKES u. V. PRELOG, Collect. Trav. chim. Tschechoslov. **1**, 334 (1929); R. LUKES u. V. SPERLING, Collect. Trav. chim. Tschechoslov. **8**, 461 (1936).

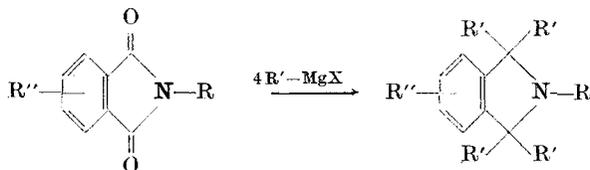
2,5-Dialkyl-2-hydroxy-N-alkylpyrrolins kann mit einem weiteren Mol GRIGNARD-Reagens zum 2,2,5-Trialkyl-N-alkylpyrrolin reagieren⁵⁾:



Eine vollständige Reduktion beider Carbonylgruppen zu einem 2,2,5,5-Tetraalkyl-N-alkylpyrrolidin wird nicht erwähnt. Im Falle des Phthalimids und seiner N-Substitutionsprodukte konnte die Umsetzung der zweiten Carbonylgruppe auch mit einem starken Überschuß an GRIGNARD-Verbindung bisher nicht erreicht werden. Nach SACHS und LUDWIG⁶⁾, BEIS⁷⁾ sowie KOHN und LAKNER⁸⁾ wird stets nur ein Mol GRIGNARD-Verbindung addiert; als Endprodukte treten substituierte Hydroxyphthalimidine bzw. Alkyldenphthalimidine auf:



Nach unseren Untersuchungen kann jedoch bei erhöhter Reaktionstemperatur die vollständige Reduktion der Phthalimidgruppe bis zur Stufe des Isoindolins erzwungen werden; destilliert man nämlich aus einer ätherischen GRIGNARD-Lösung den überschüssigen Äther ab und läßt zur heißen Lösung die berechnete Menge eines N-substituierten Phthalimids in Toluol oder Xylol zufließen, so erfolgt im Laufe von etwa 15 Minuten unter Freigabe des komplex gebundenen Äthers die Bildung des entsprechenden 1,1,2,3,3-pentasubstituierten Isoindolins:



Die optimale Reaktionstemperatur liegt i. a. zwischen 80 °C und 140 °C. Dabei sind sowohl die Ausbeuten als auch die Eigenschaften der pentasubstituierten Isoindoline stark von der Art der Substituenten R und R' abhängig, wobei dem letzteren die größere Bedeutung zukommt.

⁵⁾ R. LUKES, Collect. Trav. chim. Tschecoslov. 4, 181 (1932).

⁶⁾ F. SACHS u. A. LUDWIG, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 388 (1904).

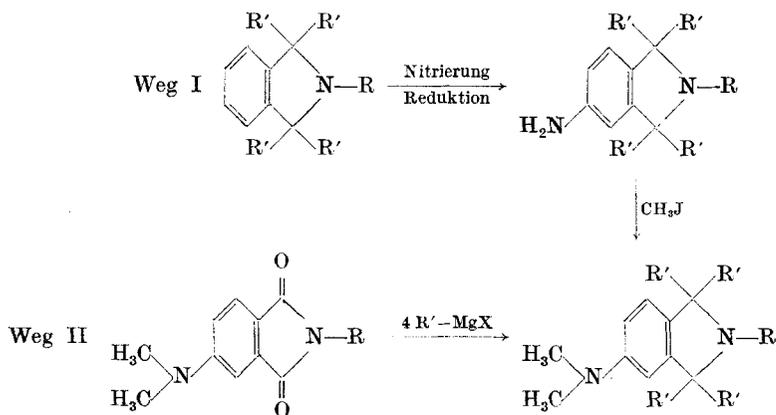
⁷⁾ C. BEIS, Compt. rend. hebdom. Sc. 138, 987 (1904); 139, 61 (1904).

⁸⁾ M. KOHN u. R. LAKNER, Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien, 1924, 617.

In den günstigsten Fällen liegen die Ausbeuten bei 55–65% d. Th.; mit steigender Kettenlänge der Substituenten sinken die Ausbeuten auf Werte von 15–25% d. Th. ab.

Im Vergleich zum Stammkörper ist die Oxydationsempfindlichkeit der pentasubstituierten Isoindoline wesentlich geringer; das gleiche gilt für die Tendenz zur Salzbildung: während sich das Isoindolin mit dem CO_2 der Luft rasch unter Bildung des Carbamates verfestigt, ist das 1, 1, 3, 3-Tetra-n-butyl-2-methylisoindolin bereits in wäßriger Salzsäure unlöslich, und sein aus Eisessig/HBr erhältliches Hydrobromid löst sich in Benzol weit besser als in Wasser. Die arylsubstituierten Isoindoline sind zur Salzbildung nicht mehr befähigt, wobei sich die basizitätsschwächenden und sterischen Einflüsse der Substituenten überlagern.

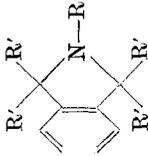
Wie das unsubstituierte Isoindolin selbst⁹⁾ lassen sich auch die im Heteroring substituierten Derivate zu einer Mononitroverbindung nitrieren. Durch Reduktion der Nitrogruppe und N-Alkylierung gelangt man zur gleichen Verbindung wie durch direkte Grignardierung von 4-Dialkylamino-N-alkylphthalimid; der Mischschmelzpunkt beider Pikrate zeigt keine Depression. Der Mischschmelzpunkt des nach Weg I gewonnenen Pikrats mit dem des nach Weg II ebenfalls erhältlichen 4-Dimethylamino-1, 1, 3, 3-tetraäthyl-2-methylisoindolins (Tab. 1, Nr. 8) weist hingegen eine Schmelzpunktsdepression von etwa 15°C auf. Der Eintritt der Nitrogruppe erfolgt also in die 5-Stellung des Isoindolins:



Versuche, die 5-Nitroverbindungen selbst durch Grignardierung von N-alkylierten 4-Nitrophthalimiden darzustellen, blieben ohne Erfolg. Andere Kernsubstituenten hingegen, wie Halogen, Alkylgruppen oder Dialkylamino-gruppen, stören die Reaktion nicht (s. Tab. 1, Nr. 6–10).

⁹⁾ FRÄNKEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2820 (1900).

Tabelle 1
Übersicht über die mit Hilfe der GRIGNARD-Reaktion dargestellten Verbindungen der allgemeinen Formel



B = Base

H = Hydrochlorid,
Hydrobromid

P = Pikrat, Dipikrat

Lfd. Nr.	R	R'	Substitution i. arom. Kern	Aufarb. Meth.	Ausb. %	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp. °C	Krist. aus	Analyse ber./gef. in %		
										N	C	H
1	-CH ₃	-CH ₃	—	a	30	C ₁₃ H ₁₉ N	189,29	31	Äthanol	7,40	—	—
										7,57	—	—
2	-CH ₃	-C ₂ H ₅	—	a	64	C ₁₇ H ₂₇ N	245,39	44	Methanol	5,71	83,20	11,09
										5,83	83,24	11,08
3	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	—	a	22	C ₂₁ H ₃₅ N	301,50	90	Äthanol	4,65	83,65	11,70
										4,81	83,95	11,65
4	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	—	b	34	C ₂₁ H ₃₆ ClN	337,96	142	Wasser	4,15	—	—
										4,33	—	—
4 B	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	—	b	34	C ₂₅ H ₄₃ N	357,60	Fl.	—	3,92	—	—
										4,18	—	—
H	-CH ₃	-nC ₄ H ₉	—	b	34	C ₂₅ H ₄₄ BrN	438,53	154	Bz./Pä.	3,19	68,47	10,10
										3,52	68,01	9,75

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	R	R'	Substitution i. arom. Kern	Aufarb. Meth.	Ausb. %	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp. °C	Krist. aus	Analyse ber./gef. in %		
										N	C	H
5 B	—CH ₃	—nC ₄ H ₉	—	c	41	C ₃₃ H ₂₇ N	437,55	200	Isoprop.	3,20 3,47	90,58 90,25	6,22 6,18
6 B	—CH ₃	—C ₂ H ₅	5-Chlor-	a	35	C ₁₇ H ₂₆ ClN	279,84	18	Äthanol	5,01 5,12	— —	— —
H						C ₁₇ H ₂₇ BrClN	360,77	212	Aceton	3,88 3,83	56,59 56,67	7,54 7,68
7 B		—C ₂ H ₅	5-Dimethylamino-	d	54	C ₁₉ H ₃₂ N ₂	288,46	64	Äthanol	9,71 9,68	79,11 79,09	11,18 11,50
H	—CH ₃					C ₁₉ H ₃₄ Cl ₂ N ₂	361,40	85	—	7,76 7,51	— —	— —
P						C ₃₁ H ₃₈ N ₈ O ₁₄	746,68	160	Äthanol	15,01 14,79	— —	— —
8 B	—CH ₃	—C ₂ H ₅	4-Dimethylamino-	d	42	C ₁₉ H ₃₂ N ₂	288,46	Fl.	—	9,71 9,81	— —	— —
P						C ₂₅ H ₃₅ N ₉ O ₇	517,57	162	Äthanol	13,53 13,40	— —	— —
9 B	—CH ₃	—C ₂ H ₅	4,6-Dimethyl-	a	65	C ₁₉ H ₃₁ N	273,44	Fl.	—	5,12 5,34	— —	— —
H						C ₁₉ H ₃₂ BrN	354,37	207	Aceton	3,95 4,11	64,39 64,28	9,10 9,38

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	R	R'	Substitution i. arom. Kern	Auf. arb. Meth.	Ausb. %	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp. °C	Krist. aus	Analyse ber./gef. in %		
										N	C	H
10 B	—CH ₃	—C ₂ H ₅	4,6-Diäthyl-	a	20	C ₂₁ H ₃₅ N	301,50	Fl.	—	4,65	—	—
H						C ₂₁ H ₃₆ BrN	382,43	191	Aceton	3,66	65,95	9,49
										3,76	65,73	9,53
11 B	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	—	a	62	C ₁₈ H ₂₆ N	259,42	84	Methanol	5,40	—	—
H						C ₁₈ H ₂₆ BrN	340,34	180	Aceton	5,59	—	—
										4,12	—	—
										4,19	—	—
12 B	—iC ₃ H ₇	—C ₂ H ₅	—	a	14	C ₁₉ H ₃₁ N	273,45	134	Äthanol	5,12	—	—
H						C ₁₉ H ₃₂ ClN	309,91	201	Aceton	5,20	—	—
										4,53	73,64	10,41
										4,32	73,80	10,19
13 B	—nC ₄ H ₉	—C ₂ H ₅	—	a	57	C ₂₀ H ₃₃ N	287,47	46	Äthanol	4,91	—	—
H						C ₂₀ H ₃₄ BrN	368,39	195	Aceton	4,86	—	—
										3,80	65,20	9,30
										4,06	65,23	8,54
14 B	—CH ₂ —CH=CH ₂	—C ₂ H ₅	—	a	43	C ₁₉ H ₂₉ N	271,43	29	—	5,16	—	—
H						C ₁₉ H ₃₀ BrN	352,35	196	Meth./Ae	5,23	—	—
										3,98	—	—
										4,09	—	—

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	R	R'	Substitution i: arom. Kern	Aufarb. Meth.	Aus. %	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp. °C	Krist. aus	Analyse ber./gef. in %		
										N	C	H
15 B	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	—	a	25	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}$	321,49	76	Äthanol	4,36 4,31	85,92 86,18	9,72 10,10
H						$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{BrN}$	402,41	195	Äthanol./Ac	3,49 3,45	— —	— —
16 B	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	—	c	30	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}$	307,46	102	Äthanol	4,56 4,56	85,93 85,94	9,55 9,51
17 B	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	—	c	44	$\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}$	499,62	321	Benzol	2,80 2,58	91,35 91,02	5,85 5,97

Beschreibung der Versuche

Die N-substituierten Phthalimide wurden in bekannter Weise durch Umsetzung von Phthalsäureanhydrid mit dem entsprechenden primären Amin in Eisessig hergestellt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1,1,2,3,3-pentasubstituierten Isoindolinin (s. Tab. 1)

In einem 1,5 l-Sulfierkolben mit Rührer, Rückflußkühler, Thermometer und Tropftrichter übergießt man 12,2 g Magnesium-Späne (0,5 Mol) mit 100 cm³ abs. Äther und stellt durch Zutropfen von 0,5 Mol des Halogenkohlenwasserstoffs in 300 cm³ abs. Äther die GRIGNARD-Lösung her; nach vollständiger Lösung des Magnesiums tauscht man den Rückflußkühler gegen eine etwa 30 cm lange Vigreux-Kolonnen mit absteigendem Kühler aus, erhöht die Innentemperatur durch Erwärmen im Ölbad langsam auf 100 °C und destilliert den Äther laufend über die Kolonne ab. Nach Vertreiben der Hauptmenge des freien Äthers gibt man die heiße Lösung von 0,1 Mol des N-substituierten Phthalimids in der erforderlichen Menge Toluol bzw. Xylol (je nach Substitution 100–500 cm³) unter kräftigem Rühren durch einen Tropftrichter so zu, daß der bei der Umsetzung freiwerdende Äther im absteigenden Kühler noch gut kondensiert (Dauer etwa 10–20 Minuten). Nach beendeter Zugabe wird die Ölbadtemperatur so weit erhöht, daß die Innentemperatur 105–110 °C beträgt und noch 30 Minuten bis 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Das auf Zimmertemperatur abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit einer Mischung von 50 cm³ konz. Schwefelsäure und 500 g Eis gründlich verrührt und zur Phasentrennung in einen Scheidetrichter gegeben.

Die weitere Aufarbeitung richtet sich nach den Eigenschaften des Endproduktes; im wesentlichen sind vier Methoden zu unterscheiden:

a) Isolierung als Salz aus der Wasserphase

Bei der Darstellung von Isoindolinin, die ausschließlich durch niedrige Alkylreste substituiert sind, wird die abgetrennte und mit Äther gereinigte Wasserphase mit Methylenchlorid oder Chloroform in 4–5 Ausschüttelungen extrahiert; im Falle R und R' = —CH₃ sind hierzu insgesamt 2 l erforderlich, in allen übrigen Fällen genügen 500 cm³. Das Lösungsmittel wird vollständig abdestilliert und der Rückstand mit wenig Aceton (maximal 50 cm³) verrieben. Nach zweistündigem Stehen bei 0 °C saugt man das kristalline Hydrochlorid bzw. Hydrobromid ab und wäscht mit 10 cm³ kaltem Aceton nach. Die so gewonnenen Salze sind weiß bis bläulich und für die meisten Zwecke von ausreichender Reinheit.

Zur Überführung in die Base wird das Salz in Wasser gelöst, mit NaOH unter Eiskühlung bis pH 9 alkalisiert und der Niederschlag abgesaugt. Fällt die Base ölig an, nimmt man sie in Äther auf und kristallisiert den Rückstand des Ätherextraktes aus Methanol um.

b) Isolierung als Salz aus der organischen Phase

Bei Überwiegen des lipophilen Charakters (vgl. S. 61) wird das gebildete Salz beim Zerlegen der GRIGNARD-Lösung praktisch vollständig von der Toluol- bzw. Xylolphase aufgenommen. In diesem Fall wird die Wasserphase verworfen, das organische Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der meist schmierige Rückstand je nach Löslichkeit mit Aceton oder Äther zur Kristallisation gebracht.

c) Isolierung als Base aus der organischen Phase

Ist das dargestellte Isoindolin zur Salzbildung nicht befähigt, wird, wie unter b), die Toluol- bzw. Xylolschicht im Vakuum zur Trockne destilliert, der Rückstand mit einem zur Umkristallisation der Base geeigneten Lösungsmittel aufgeköcht und nach dem Erkalten abgesaugt.

d) Isolierung als Base aus der Wasserphase

Befindet sich im Molekül eine zweite basische, zur Salzbildung befähigte Gruppe, so wird nach Abtrennen der organischen Phase die saure wäßrige Lösung mit Ammoniak alkalisiert, die Base mit Äther extrahiert und der Rückstand des Ätherextraktes im Ölpumpenvakuum destilliert.

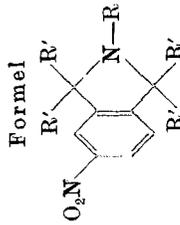
5-Nitro-Derivate (s. Tab. 2)

Die Nitrierung der pentasubstituierten Isoindoline wurde in Anlehnung an die Arbeit von FRÄNKEL⁹⁾ durchgeführt:

Zu 48 cm³ konz. Schwefelsäure, die im Kältebad auf 0 °C gekühlt wurde, gibt man tropfenweise 0,1 Mol des Isoindolins so zu, daß die Innentemperatur zwischen 0 °C und + 5 °C bleibt. Anschließend erwärmt man auf dem Dampfbad bis zur vollständigen Lösung, kühlt nochmals auf 0 °C und gibt vorsichtig 8,3 cm³ konz. Salpetersäure zu, ohne die Temperatur über + 10 °C ansteigen zu lassen. Nach beendeter Zugabe wird noch 5–10 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und in eiskalte Natronlauge eingerührt. Die ausgefallene Base wird abgesaugt oder mit Äther aufgenommen.

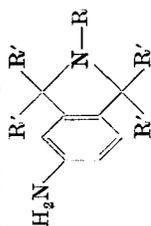
Tabelle 2

Übersicht über die durch Nitrierung pentasubstituierter Isoindoline dargestellten Verbindungen der allgemeinen



Lfd. Nr.	R	R'	Summenformel	M	Ausbeute in %	Schmp. °C	Krist. aus		N-Best.	
							Meth./W.	Äthanol	ber.	gef.
1	—CH ₃	—CH ₃	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	284,29	100	78	Meth./W.	Äthanol	11,96	11,88
2	—CH ₃	—C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	290,39	86	57	Methanol	Methanol	9,65	9,71
3	—CH ₃	—n C ₃ H ₇	C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O ₂	346,50	89	96	Methanol	Methanol	8,09	7,94
4	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂	304,42	100	76	Methanol	Methanol	9,23	9,36
5	—iC ₃ H ₇	—C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₂	318,46	78	98	Äthanol	Äthanol	8,80	8,91
6	—nC ₄ H ₉	—C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₂	332,47	100	76	Äthanol	Äthanol	8,43	8,39
7	—CH ₂ —CH=CH ₂	—C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	316,43	61	85	Methanol	Methanol	8,85	9,22

Tabelle 3
Übersicht über die durch Reduktion der Nitrogruppe dargestellten 5-Aminoisoindoline der allgemeinen Formel



Lfd. Nr.	R	R'	Summenformel	M	Ausbeute in %	Schmp. °C	Krist. aus		N-Best.	
							ber.		gef.	
1	—CH ₃	—CH ₃	C ₁₃ H ₂₀ N ₂	204,30	91	95	—		13,71	13,54
2	—CH ₃	—C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₈ N ₂	260,41	77	86	Meth./W.		10,76	10,78
3	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₃₀ N ₂	274,44	87	65	Meth./W.		10,21	10,43
4	—CH ₂ —CH=CH ₂	—C ₂ H ₅	C ₁₉ H ₃₀ N ₂	286,45	74	78	Äthanol		9,78	9,52

5-Amino-Derivate (s. Tab. 3)

Die Darstellung der 5-Amino-Derivate erfolgte ebenfalls nach FRÄNKEL⁹⁾ (Reduktion der Nitrogruppe mit SnCl_2) oder durch katalytische Hydrierung unter Normalbedingungen mit PdO als Katalysator.

Darstellung von 5-Dimethylamino-1,1,3,3-tetraäthyl-2-methylisindolin auf verschiedenen Wegen

Weg I: Umsetzung von N-Methylphthalimid mit Äthylmagnesiumbromid zum 1,1,3,3-Tetraäthyl-2-methylisindolin (Tab. 1, Nr. 2), Nitrierung (Tab. 2, Nr. 2), Reduktion zum 5-Amino-Derivat (Tab. 3, Nr. 2) und N-Alkylierung mit Methyljodid. Schmp. 59 °C.

Pikrat: Schmp. 160 °C (Äthanol).

Weg II: Umsetzung von 4-Dimethylamino-N-Methylphthalimid mit Äthylmagnesiumbromid zum 5-Dimethylamino-1,1,3,3-tetraäthyl-2-methylisindolin (Tab. 1, Nr. 7).

Schmp. 62–64 °C (Äthanol).

Pikrat: Schmp. 160 °C (Äthanol).

Radebeul, Forschungs- und Entwicklungsstelle 2 des VEB Arzneimittelwerk Dresden.

Bei der Redaktion eingegangen am 17. Juni 1963.