

## Isoindoline II

**Synthese 1,1,3,3-tetrasubstituierter Isoindoline**

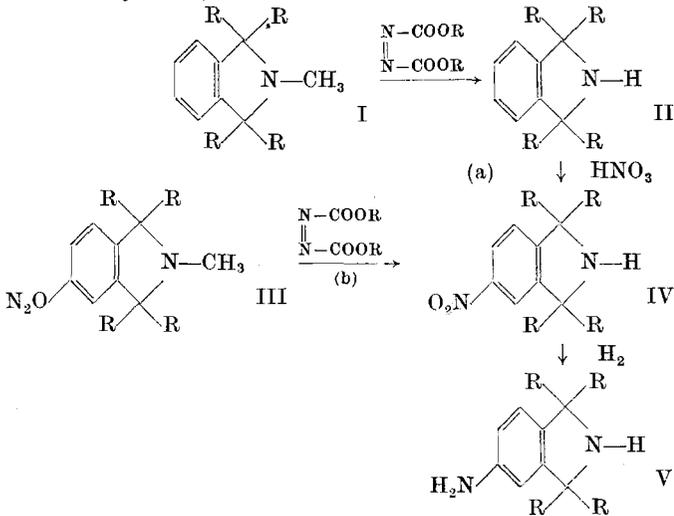
Von H. TÖNJES, K. HEIDENBLUTH und R. SCHEFFLER

Mit 5 Abbildungen

**Inhaltsübersicht**

Durch Entalkylierung von 1,1,2,3,3-pentasubstituierten Isoindolinen bzw. ihren 5-Nitro-Derivaten mit Azodicarbonsäureester werden eine Reihe von 1,1,3,3-tetrasubstituierten Isoindolinen bzw. 5-Nitroisoindolinen hergestellt und letztere zu den entsprechenden 5-Amino-Derivaten reduziert. Das IR-Spektrum eines typischen Vertreters dieser Reihe wird mit den Spektren anderer Substitutionstypen verglichen.

Wie wir bereits berichteten, setzen sich N-substituierte Phthalimide bei erhöhter Temperatur mit vier Mol GRIGNARD-Verbindung zu 1,1,2,3,3-pentasubstituierten Isoindolinen um<sup>1)</sup>. Um zu analogen Verbindungen mit sekundärem Ringstickstoff zu gelangen, wurden die tertiären Amine (I) bzw. deren 5-Nitro-Derivate (III) über ihre Addukte mit Azodicarbonsäureester entmethyliert<sup>2)</sup>:



1-2) s. S. 219.

Die 5-Nitro-Derivate (IV) sind auch durch Nitrierung der sekundären Amine (II) zugänglich; der Eintritt der Nitrogruppe erfolgt auch hier in die 5-Stellung.

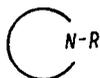
Durch Reduktion mit Zinn-(II)-chlorid oder katalytisch erregtem Wasserstoff wurden die entsprechenden 5-Amino-isoindoline dargestellt (V).

Die sekundären Amine geben erwartungsgemäß eine Blaufärbung mit FEIGL-Reagenz und setzen sich mit Salpetriger Säure zu N-Nitroso-Verbindungen um.

Die dargestellten Verbindungen der Typen II, IV und V sind in Tab. 2 zusammengestellt. Im SCREENING-Test zeigten sie eine relativ hohe Toxizität; die  $LD_{50}$  liegt in der Größenordnung von 40–200 mg/kg Maus.

Ein Vergleich des IR-Spektrums des 1,1,3,3-Tetramethyl-isoindolins (Abb. 2) mit dem des Stammkörpers (Abb. 1) ergab, daß im tetrasubstituierten Derivat die NH-Valenzschwingung wesentlich schwächer und nach kürzeren Wellen verschoben ist.

Bemerkenswert ist ferner, daß das N-Methylisoindolin (Abb. 3) als einzige der hier untersuchten Verbindungen im Gebiet der CH-Valenzschwingungen eine zusätzliche, starke Bande bei 2765 K aufweist; SHOEB und GEARIEN<sup>3)</sup> finden entsprechende Banden bei N-Methyl-, N-Äthyl- und N-Phenyl-isoindolin bei 2750–2800 K und ordnen sie den  $CH_2$ -Ringgliedern zu. BRÜGEL<sup>4)</sup> vermutet in der Absorption im Gebiet von 2720–2800 K ein Charakteristikum der Struktur:



Die Deutung von SHOEB und GEARIEN ist jedoch insofern ungenau, als die Valenzschwingung von Gliedern heterocyclischer Fünfringe erfahrungsgemäß keine Abweichung von der normalen Absorption zeigt; auch das Isoindolin selbst (vgl. Abb. 1) weist die fragliche Bande nicht auf.

Die Vermutung von BRÜGEL wird durch die Tatsache gestützt, daß diese Bande nur bei N-alkylierten oder arylierten Isoindolinen auftritt; da sie andererseits bei vollständiger Substitution der Wasserstoff-Atome in 1- und 3-Stellung ausbleibt (Abb. 4 und 5), müßte die Vorstellung von BRÜGEL

<sup>1)</sup> K. HEIDENBLUTH u. R. SCHEFFLER, J. prakt. Chem. (4) **23**, 59 (1964).

<sup>2)</sup> Vgl. hierzu: R. HUISGEN u. F. JAKOB, Liebigs Ann. Chem. **590**, 37 (1954); K. HESS, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1000 (1919).

<sup>3)</sup> A. SHOEB u. J. E. GEARIEN, J. Pharmac. Sci. **51**, 470 (1962).

<sup>4)</sup> L. J. BRÜGEL, Ultrarot-Spektrum u. chem. Konstitution, Darmstadt 1955, S. 205 als Anm. d. Übersetzers.

dahingehend ergänzt werden, daß die Bande im Gebiet von 2720—2820 K mit der Struktur



verknüpft zu sein scheint.

Eine Übersicht über die Zuordnung der wichtigsten Banden aus den wiedergegebenen Spektren gibt die Tab. 1.

Tabelle 1  
Übersicht über die Zuordnung der wichtigsten Banden im IR-Spektrum  
einiger Isoindoline im LiF-Gebiet

Abb.	Deutung Verbindung		CH-Valenzschw. aliph.		CH-Valenz- aromat. (Triplett)	NH- Valenz- schwingung assoziiert
			—CH <sub>2</sub> —	—CH <sub>3</sub>		
1	Isoindolin	—	2845 2940	—	3025 3045) 3070	3280 (3360)
2	1,1,3,3-Tetra- methyl-isoindolin	—	—	2870 2965	3020 3045 3075	3340 breit
3	N-Methyl-isoindolin	2765	2835 2935	2880 (2965)	3030 3050 3080	—
4	N-Methyl-1,1,3,3- tetraäthylisoindolin	—	2850 2935	2880 2970	3025 (3045) 3070	—
5	1,1,2,3,3-Penta- phenyl-isoindolin	—	— —	— —	3030 3060 3080	—

Die in Klammern gesetzten Banden treten als Schultern auf. Das 1,1,3,3-Tetramethyl-isoindolin (Abb. 2) zeigt im Gebiet der CH-Valenzschwingung zusätzlich eine Bande bei 2920 K, deren Herkunft uns unklar ist. Alle Aufnahmen erfolgten mit einem UR 10 vom VEB Carl Zeiss, Jena.

### Beschreibung der Versuche

Die Herstellung des Azodicarbonsäure-diäthylesters über Hydrazodicarbonsäure-diäthylester erfolgte nach Organic Syntheses<sup>5)</sup>.

<sup>5)</sup> N. RABJOHN, Org. Synth. 28, 58 (1948).

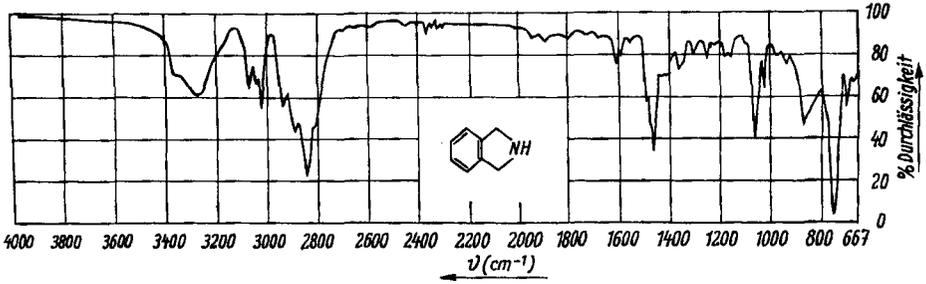


Abb. 1. IR-Spektrum des Isoindolins; flüssig, ohne Lösungsmittel

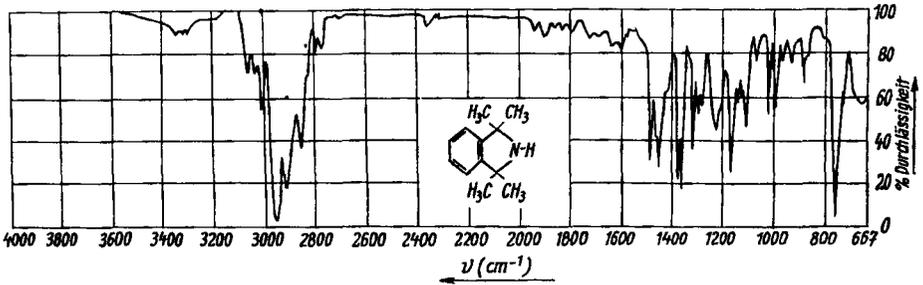


Abb. 2. IR-Spektrum des 1,1,3,3-Tetramethylisoindolins; flüssig, ohne Lösungsmittel

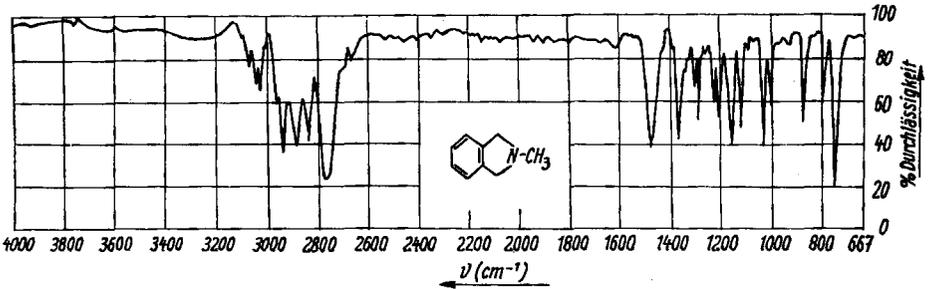


Abb. 3. IR-Spektrum des N-Methylisoindolins; flüssig, ohne Lösungsmittel

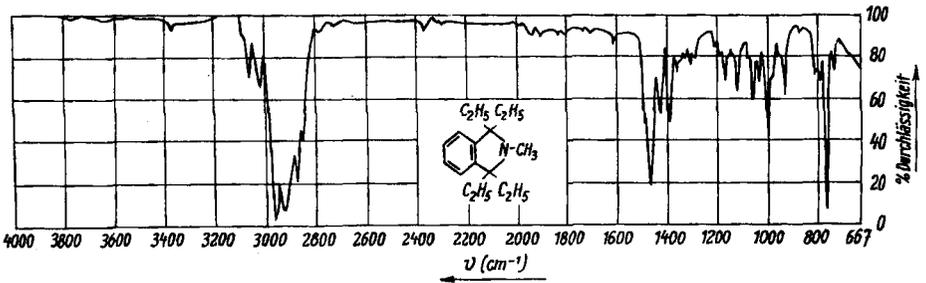


Abb. 4. IR-Spektrum des N-Methyl-1,1,3,3-tetraethylisoindolins; flüssig, ohne Lösungsmittel

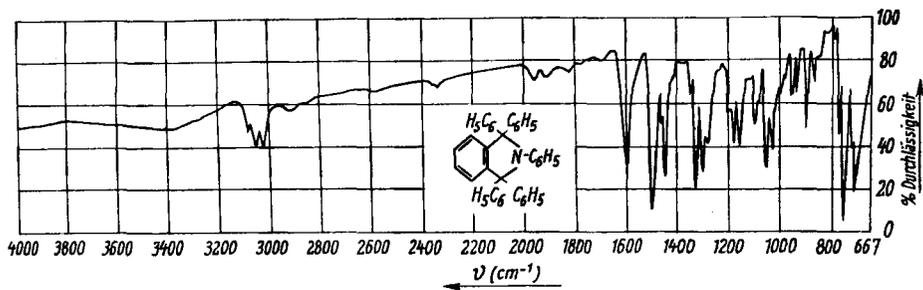


Abb. 5 IR-Spektrum des 1,1,2,3,3-Pentaphenylisoindolins; fest, KBr-Preßling

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 1,1,3,3-tetrasubstituierten Isoindolinen (II)

0,1 Mol des entsprechenden 1,1,3,3-tetrasubstituierten N-Methylisoindolins und 0,1 Mol Azodicarbonsäureester werden in 75 cm<sup>3</sup> Cyclohexan gelöst und 5–6 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der zähe, gelbe Rückstand mit 200 cm<sup>3</sup> 1 n HCl nochmals 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° kristallisiert der entstandene Hydrazodicarbonsäureester aus und wird abgesaugt. Aus dem Filtrat erhält man durch Alkalisieren mit NaOH die freie Base des entmethylten Produkts.

#### 1,1,3,3 tetrasubstituierte 5-Nitroisoindoline (VI)

a) Durch Nitrierung der sekundären Basen (II). Die Nitrierung erfolgt analog der der pentasubstituierten Derivate<sup>1)</sup>.

b) Durch Entmethylierung der tertiären Nitro-Verbindungen (III) 0,1 Mol der Nitro-Verbindung und 0,1 Mol Azodicarbonsäureester in 75 cm<sup>3</sup> Cyclohexan werden 6 Stunden am Rückfluß gekocht und die Lösung über Nacht auf 0° gekühlt. Das kristallin abgeschiedene Addukt wird abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und wie oben mit 1 n HCl hydrolysiert.

#### 1,1,3,3-tetrasubstituierte 5-Aminoisoindoline (V)

Zur Überführung in die 5-Amino-Derivate werden die Hydrochloride der entsprechenden Nitro-Verbindungen in wäßriger Lösung mit PdO als Katalysator unter Normalbedingungen hydriert oder mit SnCl<sub>2</sub> in salzsaurer Lösung reduziert. Über Ausbeuten und Eigenschaften der dargestellten Verbindungen der Typen II, IV und V siehe Tab. 2.

#### N-Nitroso-Derivate

Zur Herstellung der N-Nitroso-Derivate werden 0,05 Mol des sekundärenamins als Hydrochlorid in 50 cm<sup>3</sup> Wasser unter Zusatz von 5 cm<sup>3</sup> Eisessig heiß gelöst und eine Lösung von 6 g NaNO<sub>2</sub> in einem Gemisch von 50 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 cm<sup>3</sup> Eisessig auf einmal zugegeben. Man läßt über Nacht bei 0° stehen, saugt ab und kristallisiert aus Methanol/Wasser um.

2-Nitroso-1,1,3,3-tetraäthylisoindolin

Schmp. 82–83 °C; Ausbeute 96% d. Th.

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (260,37) ber.: C 73,80%; H 9,29%; N 10,76%;  
gef.: C 74,18%; H 9,50%; N 10,73%.

2-Nitroso-1,1,3,3-tetramethylisoindolin

Schmp. 125—127 °C; Ausbeute 74% d. Th.

$C_{12}H_{16}N_2O$  (204,26) ber.: N 13,72%; gef.: N 13,83%.

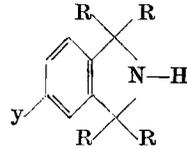
2-Nitroso-1,1,3,3-tetraäthyl-5-nitroisoindolin

Schmp. 68—72 °C; Ausbeute 83% d. Th.

$C_{16}H_{23}N_3O_3$  (305,37) ber.: N 13,76%; gef.: N 13,72%.

Tabelle 2

Übersicht über die dargestellten Verbindungen  
der allgemeinen Formel



Lfd. Nr.	R	Y	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ausb. % (Darst.)	Schmp. °C (Lsgsm.)	N-Best. ber./gef.
1 H	—CH <sub>3</sub>	—H	$C_{12}H_{18}ClN$ (211,73)	82	288—290 (Meth./Ä.)	6,62 6,76
2 H	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	$C_{16}H_{26}ClN$ (267,83)	35	295—296 (Aceton)	5,23 5,25
3 H	—nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—H	$C_{24}H_{42}ClN$ (380,04)	64	167 (Meth./W.)	3,69 3,74
4 B	—CH <sub>3</sub>	—NO <sub>2</sub>	$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,26)	83 (b)	104—105 (Methanol)	12,72 12,74
5 B	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—NO <sub>2</sub>	$C_{16}H_{24}N_2O_2$ (276,37)	55 (a)	24—25 (Äthanol)	10,14 10,15
6 H	—nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—NO <sub>2</sub>	$C_{20}H_{33}ClN_2O_2$ (368,94)	77 (b)	229—231 (Aceton)	7,60 7,47
7 H	—nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—NO <sub>2</sub>	$C_{24}H_{41}ClN_2O_2$ (425,04)	91 (a)	193—195 (Äthan./W.)	6,59 6,79
8 H	—CH <sub>3</sub>	—NH <sub>2</sub>	$C_{12}H_{20}Cl_2N_2$ (263,21)	47	292—295 (Meth./Ä.)	10,64 10,19
9 H	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—NH <sub>2</sub>	$C_{16}H_{29}Cl_2N_2$ (355,78)	47	293—294 (Meth./Ac.)	7,87 7,85
10 H	—nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—NH <sub>2</sub>	$C_{20}H_{36}Cl_2N_2$ (375,42)	61	252—254 (Meth./Ac.)	7,46 7,44
11 H	—nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—NH <sub>2</sub>	$C_{24}H_{44}Cl_2N_2$ (430,57)	47	104—105 (Aceton/Ä.)	6,51 6,09

B = Base, H = Hydrochlorid.

Für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen möchten wir auch an dieser Stelle Herrn Oberarzt Dr. J. SCHMIDT, Pharmakologisches Institut der Medizinischen Akademie Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. H. MATHIES) herzlich danken. Weiterhin danken

wir Herrn Dr. DIETZ, Leiter des Analytischen Labors im VEB Arzneimittelwerk Dresden für die Aufnahme der IR-Spektren.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 14. Dezember 1963.