

Isoindoline. III

Zur GRIGNARD-Reaktion mit Phthalimiden

VON KARLHEINZ HEIDENBLUTH, HEINZ TÖNJES UND REINGARD SCHEFFLER

Inhaltsübersicht

Der Verlauf der GRIGNARD-Reaktion mit Phthalimiden wird auf der Basis des cyclischen Mechanismus diskutiert und durch Untersuchung der möglichen Reaktionsschritte sowie isolierter Neben- und Zwischenprodukte wahrscheinlich gemacht.

Durch Umsetzung verschieden substituierter Phthalimide werden die Grenzen der Anwendbarkeit dieser Reaktion zur Darstellung substituierter Isoindoline ermittelt.

a) Zum Mechanismus der Isoindolin-Bildung bei der Umsetzung N-substituierter Phthalimide mit GRIGNARD-Reagenzien

Während die Einwirkung von GRIGNARD-Reagenzien auf N-substituierte Phthalimide in ätherischer Lösung vorwiegend zu 2-substituierten 3-Alkyl-3-hydroxy-phthalimidinen (I)¹⁾ und in Toluol oder Xylol oberhalb 80 °C zu 2-substituierten 1,1,3,3-Tetraalkylisoindolinen (VI) führt²⁾, erhält man bei Ausführung dieser Reaktion in Benzol als Lösungsmittel oft 2-substituierte 3-Alkyliden-phthalimidine (II) als Hauptprodukt.

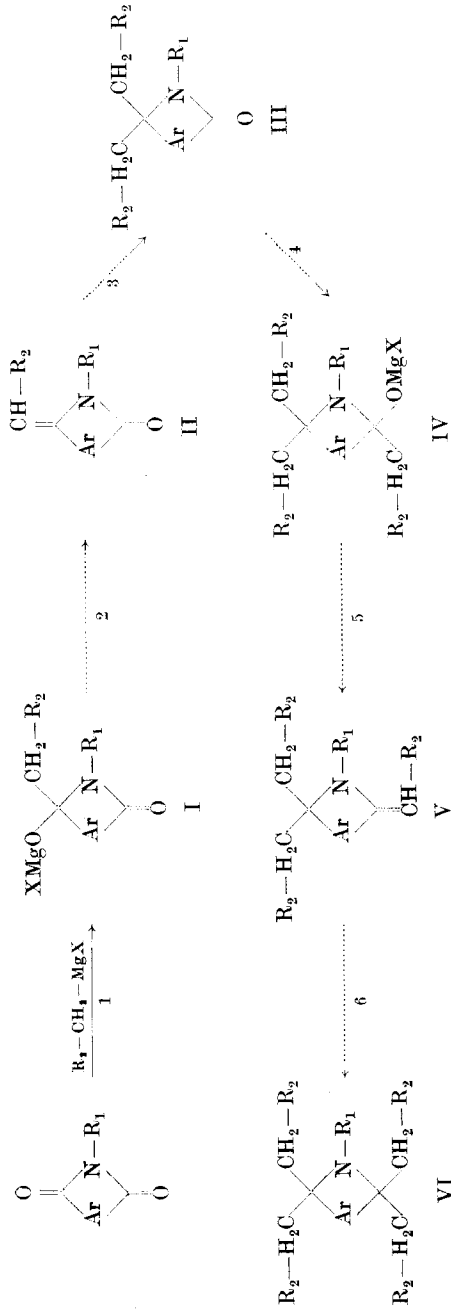
Danach lag es nahe, diese Alkylidenderivate als Zwischenstufe der Isoindolin-Bildung anzusehen, indem nach Reduktion der exocyclischen Doppelbindung durch ein zweites Mol GRIGNARD-Reagens der Überschuß der GRIGNARD-Verbindung in analoger Weise mit der zweiten Carbonylgruppe reagiert (s. S. 205).

Eine Reihe von Beobachtungen, die bei der näheren Untersuchung dieser Reaktion, insbesondere der Teilschritte 2 und 3, gemacht wurden, sprechen jedoch gegen diese Annahme:

1. Von 6 verschiedenen GRIGNARD-Verbindungen, die mit N-Methylphthalimid zur Reaktion gebracht wurden, lieferte unter anderem auch

¹⁾ F. SACHS u. A. LUDWIG, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 388 (1904). C. BEIS, Compt. rend. hebdom. Séances **138**, 987 (1904); **139**, 61 (1904).

²⁾ K. HEIDENBLUTH u. R. SCHEFFLER, J. prakt. Chem. [4] **23**, 59 (1964).



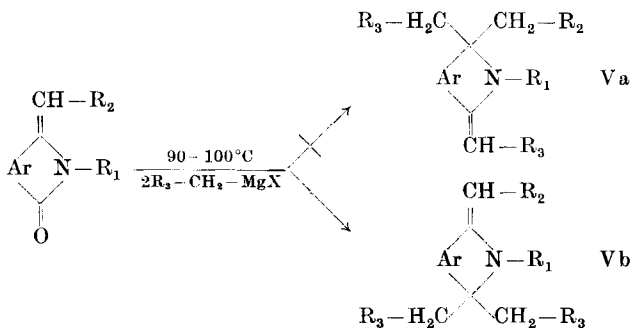
Phenyl-Magnesiumbromid normale Isoindolin-Ausbeuten²⁾, obgleich hier eine Wasserabspaltung aus dem 3-Hydroxy-Derivat nicht möglich ist.

2. Systematische Versuche am N-Methyl-3-äthyl-3-hydroxy-phthalimidin ergaben, daß im neutralen oder alkalischen Bereich bei Temperaturen zwischen 60 und 90 °C keine Dehydratisierung zu erzielen ist. Katalytische Mengen Wasserstoffionen hingegen, wie sie bei saurer Aufarbeitung des Reaktionsgemisches in die organische Phase gelangen, bewirken bei 60 °C eine merkliche, bei 90 °C bereits vollständige Wasserabspaltung. Dies spricht dafür, daß die Bildung der 3-Alkyliden-Derivate (II) nicht während der Reaktion aus dem Halogen-Magnesiumsalz, sondern erst während der Aufarbeitung aus der freien Hydroxy-Verbindung erfolgt.

3. Das von diesem Schema geforderte Zwischenprodukt 2,3,3-Trialkylphthalimidin (III) ist nie isoliert worden, obgleich die hohe Stabilität einer solchen Verbindung die Isolierung begünstigen müßte.

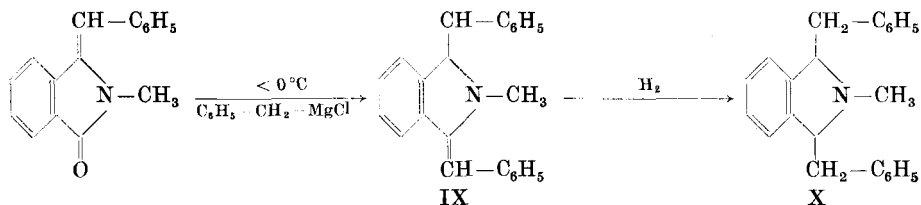
4. Auch der Teilschritt 3 des obigen Schemas, bzw. die Schritte 3 bis 6, sind unter den Bedingungen der Isoindolin-Bildung aus Phthalimiden nicht realisierbar.

Während sowohl N-Methylphthalimid als auch N-Methyl-3-äthyl-3-hydroxyphthalimidin in nahezu gleicher Ausbeute das pentasubstituierte Isoindolin liefern, führt die Umsetzung von N-Methyl-3-äthylidenphthalimidin mit Äthyl-Magnesiumbromid zu anderen Produkten. Auch bei der analogen Reaktion zwischen N-Methyl-3-benzalphthalimidin mit Benzyl-Magnesiumchlorid entsteht nicht das pentasubstituierte Derivat, sondern das N-Methyl-1,1-dibenzyl-3-benzal-isoindolin (V) als Endprodukt. Da weiterhin das Reaktionsprodukt vom N-Benzyl-3-benzalphthalimidin mit Methyl-Magnesiumjodid bei der Zersetzung Benzaldehyd abspaltet, muß die Möglichkeit einer Addition von GRIGNARD-Reagens an die C-C-Doppelbindung verworfen werden.



Die Resistenz der exocyclischen Doppelbindung in Alkylidenphthalimidinen gegen GRIGNARD-Reagenzien bei niedrigen Temperaturen war be-

reits von MICHEEL und FLITSCH³⁾ beobachtet worden. In Übereinstimmung mit dem Ergebnis der genannten Autoren erhält man bei Einwirkung von Benzyl-Magnesiumchlorid auf N-Methyl-3-benzal-phthalimidin unterhalb 0 °C das N-Methyl-1,3-dibenzalisoindolin (IX), das sich durch katalytische Hydrierung in das entsprechende 1,3-Dibenzylderivat (X) überführen läßt:



5. Bei der Darstellung pentasubstituierter Isoindoline, ausgehend von N-substituierten 3-Alkyl-3-hydroxyphthalimidinen, wird der unumgesetzte Anteil der Ausgangsverbindung bei schonender Aufarbeitung des Reaktionsgemisches in Form der Hydroxyverbindung zurückgewonnen.

Eine zwanglose Erklärung der angeführten experimentellen Befunde ergibt sich bei Annahme des in der Formelübersicht skizzierten Ablaufs auf der Grundlage des von SWAIN und BOYLES vorgeschlagenen cyclischen Mechanismus der GRIGNARD-Reaktion⁴⁾. Nimmt man an, daß der Primärkomplex VIIa in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur zu VIIb bzw. VIII abgebaut wird, so folgt die Bildung des pentasubstituierten Isoindolins durch Austausch der $-\text{OMgX}$ -Gruppen in der bisgeminalen Verbindung VIII gegen Alkylreste. Die Reaktionsfreudigkeit von Carbinolaminen gegenüber nucleophilen Partnern ist bekannt⁵⁾. Die durch die Komplexbildung bedingte Fixierung des zweiten Mols GRIGNARD-Reagens in Nähe der Carbonylgruppe müßte die Umsetzung fördern.

Die Bildung von Komplexen der Struktur VIIa wird auch dadurch wahrscheinlich, daß selbst bei der Darstellung der Hydroxyphthalimidine (I) ein doppelter bis vierfacher Überschuß an GRIGNARD-Reagens verwendet werden muß.

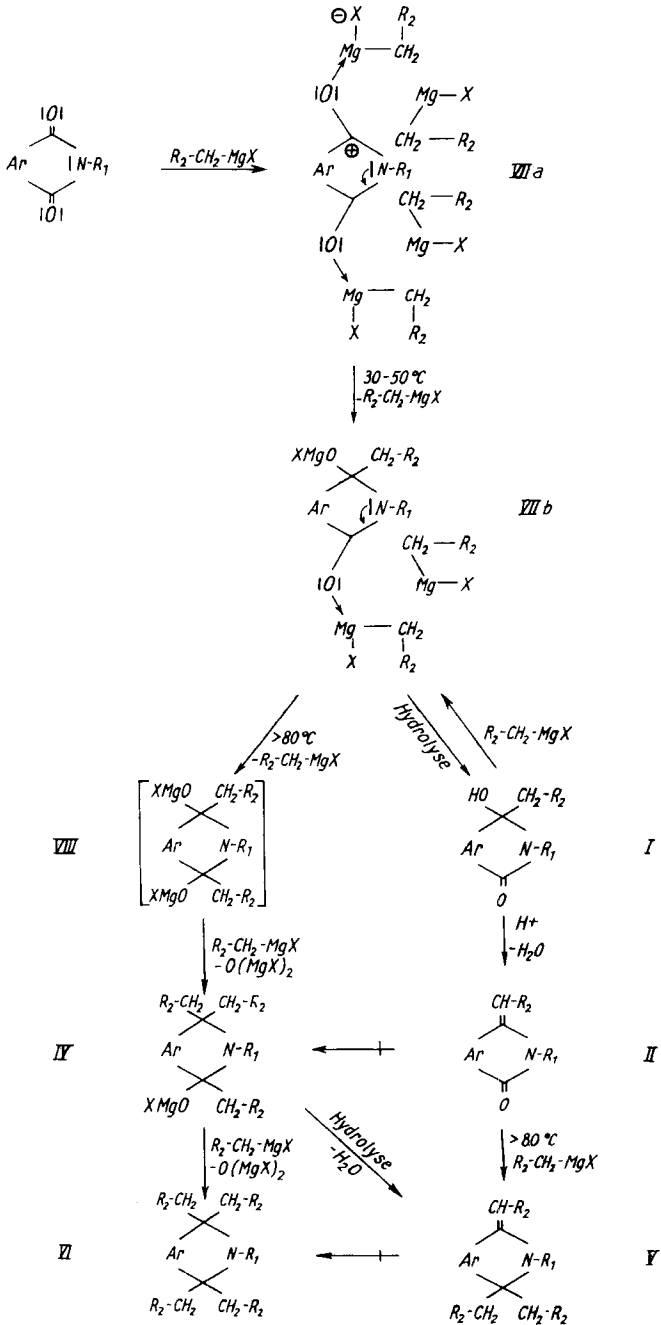
Alle in der Übersicht aufgeführten Verbindungstypen konnten, mit Ausnahme der instabilen Verbindung VIII, auf den angegebenen Wegen erhalten werden. Für die intermediäre Bildung von Carbinolbasen spricht die Tatsache, daß THEILACKER und KALENDA bei der Umsetzung von N-Methylphthalimidin mit Phenyl-Magnesiumbromid das 1-Phenyl-1-hydroxy-2-methylisoindolin isolieren konnten⁶⁾.

³⁾ F. MICHEEL u. W. FLITSCH, Chem. Ber. **94**, 1749 (1961).

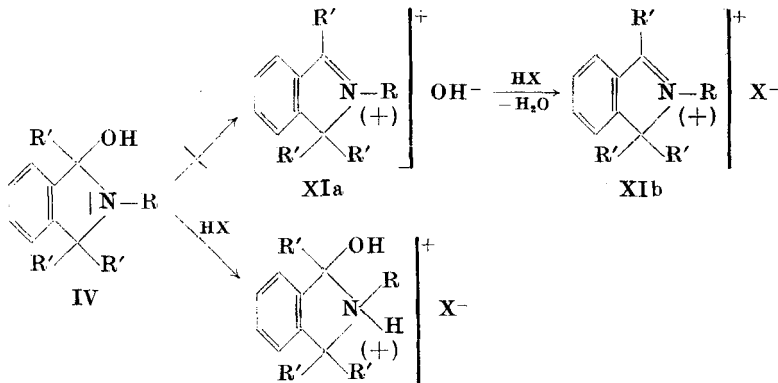
⁴⁾ C. SWAIN u. B. BOYLES, J. Amer. chem. Soc. **73**, 870 (1951), vgl. V. FRANZEN, Reaktionsmechanismen, Heidelberg 1958.

⁵⁾ W. SCHNEIDER u. H. GÖTZ, Liebigs Ann. Chem. **653**, 85 (1962).

⁶⁾ W. THEILACKER u. H. KALENDA, Liebigs Ann. Chem. **584**, 92 (1953).



Bei der Verbindung IV fällt auf, daß hier im Gegensatz zu den bisher bekannten Carbinolaminen die Wasserabspaltung bei der Salzbildung ausbleibt. Die Ursache ist wahrscheinlich darin zu suchen, daß das System der dabei notwendigen Ausbildung der instabilen Pseudoisindol-Struktur⁷⁾ der anhydroquartären Verbindung XIb ausweicht; als Folge der doppelten Substitution am C1 ist hier die Stabilisierung durch Übergang in die Isoindol- oder die zweite Isoindolenin-Form unmöglich.



Für die cyclische Struktur der Verbindung IV spricht das Ausbleiben der Reaktionen auf die Carbonylfunktion und die sekundäre Aminogruppe. Das IR-Spektrum dieser Verbindung (vgl. Tab. 3) liefert keine eindeutige Bestätigung der angenommenen Struktur, zumal die Möglichkeit der Wasserabspaltung zum Enamin und umgekehrt die Neigung der Enamine zur Aufnahme von nicht-stöchiometrischen Mengen Wasser und Salzsäure die Reindarstellung und Identifizierung beider Verbindungen erschweren.

b) Grenzen der Anwendbarkeit der Reaktion

Zur Ermittlung der Grenzen der Anwendbarkeit der Isoindolin-Synthese aus Phthalimiden wurden sowohl die GRIGNARD-Komponente als auch der N-Substituent des Phthalimids variiert. Wie bereits mitgeteilt²⁾, machte die GRIGNARD-Verbindung einen merklichen Einfluß auf die Ausbeute der Reaktion geltend, während R₁ in breiten Grenzen (Alkyl-, Alkenyl-, Aryl-, und Aralkyl-Reste) abgewandelt werden konnte.

Eine Ausnahme bilden das einfache Phthalimid (R₁ = -H) sowie das N-Acetylphthalimid (R₁ = -CO-CH₃), das nach RABJOHN und Mitarbeitern während der Reaktion entacetyliert wird⁸⁾; in beiden Fällen konnten mit Äthyl-Magnesium-Bromid nur das 3-Äthyl-3-hydroxyphthalimidin und dessen Dehydratisierungsprodukt erhalten werden. Welche Gründe für das abweichende Verhalten dieser Verbindungen verantwortlich sind, ist nicht bekannt.

⁷⁾ J. BORNSTEIN u. a., J. Amer. chem. Soc. 78, 83 (1956).

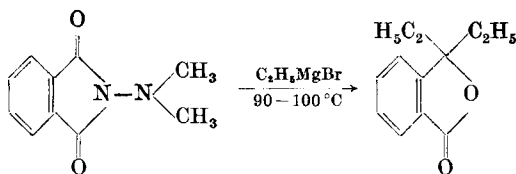
⁸⁾ N. RABJOHN, M. DRUMM u. R. ELLIOT, J. Amer. chem. Soc. 78, 1631 (1956).

Tabelle 1

Übersicht über die wichtigsten Banden im IR-Spektrum verschiedener,

Struktur			
	1	2	3
Zuordnung			HSO ₄ ⁻
C=C aromatisch	1505 w 1590 Schult. 1610 w		1500 m 1580 w 1610 Schult.
C=C exocyclisch	—	1640 m	1635 s
C=O Laktam	1695 s	1705 s	—
	—	—	—
	—	—	3435 m
—OH-Valenz	3280 s	—	—

Einen überraschenden Verlauf nahm die Grignardierung von N-Dimethylamino-phthalimid ($R_1 = -N(CH_3)_2$) mit Äthyl-Magnesiumbromid; hier wurden weder das erwartete Isoindolin noch ein Phthalimidin isoliert. Das Endprodukt, das in einer Ausbeute von 63% und in hoher Reinheit anfiel, erwies sich als stickstofffrei und identisch mit dem von BAUER⁹⁾ und MAXIM¹⁰⁾ auf anderen Wegen dargestellten 3,3-Diäthylphthalid:

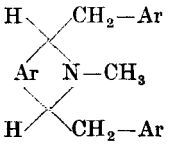
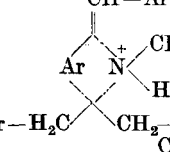
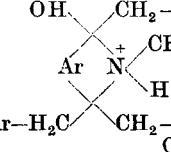
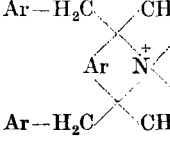


Die gleiche Substanz wurde bei der Umsetzung von N-Isopropylphthalimid mit Äthyl-Magnesiumbromid als Nebenprodukt gebildet.

⁹⁾ H. BAUER, Chem. Ber. **37**, 735 (1904).

¹⁰⁾ N. MAXIM, Ann. Chim. **9**, 87 (1928).

im Heteroring benzylierter bzw. benzalsubstituierter Isoindoline
(Aufnahmen in KBr mit Zeiß UR 10)

 4	 5	 6	 7
1500 m 1590 w 1610 m — — 2790 m — —	1500 s 1585 s — 1620 s — — 3430 m —	1505 s 1585 s 1610 Schult. 1620 s — — 3390 s 3290 s	1500 s 1585 w 1610 m — — — 3115 s —

e) Diskussion der IR-Spektren

(s. Tabelle 1)

Bei Betrachtung der IR-Spektren der im Heteroring benzylierten Isoindoline fällt zunächst auf, daß hier im Gegensatz zu einfachen aliphatischen und aromatischen Aminalsalzen¹¹⁾ die Absorption der Gruppe $\overset{+}{\text{N}}\text{H}$ nur als einzelne, zum Teil jedoch breite Bande bei relativ hohen Frequenzen erscheint (Spalten 3, 5, 6 und 7). Im Gebiet von 1800–2600 K findet sich keine Absorption; eine $\overset{+}{\text{N}}\text{H}$ -Deformationschwingung um 1600 K ist ebenfalls nicht zu beobachten, sofern sie sich nicht mit einer Aromatenbande überlagert (Spalte 7).

Die Verbindungen mit Enaminstruktur (Spalten 3, 5 und evtl. 6) zeigen die Doppelbindungsschwingung im Bereich der aromatisch konjugierten

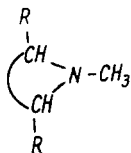
¹¹⁾ J. STONE, J. CYMERMAN CRAIG u. H. THOMPSON, J. Chem. Soc. 1958, 52; J. BELLANATO u. J. BARCELO, Chem. Zbl. 1958, 7704; KOJI NAKANISHI, TOSHIO GOTO u. MAMORU OHASHI, Chem. Zbl. 1960, 1114; B. CHENON u. C. SANDORFY, Chem. Zbl. 1960, 12966; R. HEACOCK u. L. MARION, Chem. Zbl. 1958, 8009; A. KROSS, Einführung in die prakt. Infrarot-Spektroskopie Moskau 1961.

CC-Valenzschwingung, d. h. es handelt sich um Enammoniumsalze mit exocyclischer Doppelbindung³⁾¹²⁾.

Für die tautomeren Immoniumsalze der Struktur $\text{>CH}-\overset{+}{\text{C}}=\text{N}<$ wäre die Absorption bei höheren Frequenzen zu erwarten¹³⁾. Die noch mögliche Deutung der Bande bei 1620 bzw. 1635 K als >NH-Deformation ist insofern unwahrscheinlich, als die Verstärkung der Aromatenbanden bei 1585 K ebenfalls auf Konjugation hindeutet; weiterhin fehlt bei der Tetrabenzyl-Verbindung (Spalte 7) jede Absorption in diesem Gebiet.

Für die Struktur der Verbindung IV (Spalte 6) läßt sich, wie erwähnt, aus dem IR-Spektrum kein klares Bild gewinnen. Zwar kann die zweite Bande im XH-Gebiet (3290 K) als OH-Valenzschwingung gedeutet werden, da diese in Hydroxyphthalimidinen (s. Spalte 1) bei 3280 und in dem von MICHEEL und FLITSCH³⁾ dargestellten Carbinolamin vom Isoindolintyp bei 3340 K erscheint, doch ist damit die starke Bande bei 1620 K nicht erklärt. Möglicherweise kommt sie durch teilweise Wasserabspaltung unter Übergang in das entsprechende Enamin zustande.

Interessant ist schließlich, daß im Spektrum der Verbindung X (Spalte 4) eine mittelstarke Bande bei 2790 K erscheint, die demnach auch bei der Struktur



auftritt¹⁴⁾.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von 3-Alkylidenphthalimidinen (II) durch Dehydratisierung von 3-substituierten 3-Hydroxyphthalimidinen

Die verwendeten 3-substituierten 3-Hydroxyphthalimidine (I) wurden in bekannter Weise durch Einwirkung von GRIGNARD-Reagenzien auf Phthalimide bei 30–50 °C dargestellt.

Die Eigenschaften dieser Verbindungen und ihrer Dehydratisierungsprodukte sind in Tab. 2 zusammengestellt.

a) Dehydratisierung in organischen Lösungsmitteln

Die Versuche wurden mit 2-Methyl-3-äthyl-3-hydroxyphthalimidin durchgeführt; die Lösung der Substanz wurde nach Vorbehandlung in angegebener Weise vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand untersucht (Tab. 3).

¹²⁾ N. LEONARD u. F. HAUCK, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5284 (1957).

¹³⁾ N. LEONARD u. V. GASH, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2781 (1954); G. OPITZ, H. HELLMANN u. H. SCHUBERT, Liebigs Ann. Chem. **623**, 117 (1959).

¹⁴⁾ H. TÖNJES, K. HEIDENBLUTH u. R. SCHEFFLER, J. prakt. Chem. **26**, 218 (1964)

Tabelle 2
Übersicht über die dargestellten Verbindungen der Typen I und II

R ₁	R ₂	Summenformel (Mol.-Gew.)	I % N ber./gef.	Schmp. °C (Lsgm.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	II % N ber./gef.	Schmp. °C*) (Lsgm.)
H	-CH ₃	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ (177,20)	7,91	165-168 ¹⁵⁾ (Xylol)	C ₁₀ H ₉ NO	8,80	211-213 ¹⁾ (Methanol)
H	-C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ (191,21)	7,96	162-164 (Aceton)	C ₁₁ H ₁₁ NO	9,01	150-152 (Äthanol)
-CH ₃	-CH ₃	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ (191,21)	7,33	140-141 ¹⁶⁾ (Aceton)	C ₁₁ H ₁₁ NO	8,09	64-68 (Petr.-Äther)
-CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ (205,25)	7,41	110-111 (Aceton)	C ₁₂ H ₁₃ NO	7,83	78-82 (Petr.-Äther)
-CH ₃	-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ (219,27)	7,33	88-89 (Aceton)	C ₁₃ H ₁₅ NO	7,62	74-75 (Petr.-Äther)
-CH ₃	-C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ (253,29)	7,25	165-168 (Aceton)	C ₁₆ H ₁₇ NO	7,05	83-84 ¹⁷⁾ (Aceton)
-C ₂ H ₅	-CH ₃	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ (267,31)	6,82	129-130 ¹⁾ —	C ₁₅ H ₁₅ NO	6,09	46-47 (Petr.-Äther)
-C ₆ H ₅	-CH ₃	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ (253,29)	6,80	160-162 (Alk./H ₂ O)	C ₁₆ H ₁₇ NO	5,95	112 (Meth./H ₂ O)
-CH ₂ -C ₆ H ₅	-CH ₃	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ (267,31)	6,39	159 (Aceton)	C ₁₇ H ₁₇ NO	5,99	129 (Aceton)
			6,30			5,62	
			5,53			5,58	
			5,66				
			6,83				
			—				
			5,53				
			5,28				
			5,24				
			5,19				

*) Die angegebenen Schmelzpunkte beziehen sich auf die frisch dargestellten Verbindungen; nach längerem Stehen erfolgt weitgehende Umlagerung in die trans-Form mit höherem Schmelzpunkt, an feuchter Luft Autoxydation zu N-substituierten Phthalimiden.

¹⁵⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, 840 (1886).

¹⁶⁾ G. WITTYG u. H. STREIB, Liebigs Ann. Chem. **584**, 12 (1953).

¹⁷⁾ SUGASAWA u. SHIGEHARA, J. pharmaz. Soc. Japan **63**, 98 (1943).

b) Dehydratisierung in konz. H_2SO_4

2-Äthyl-3-äthylidenphthalimidin (II, $R_1 = -C_2H_5$, $R_2 = -CH_3$). 10,25 g 2,3-Diäthyl-3-hydroxyphthalimidin werden bei Raumtemperatur in 80 cm³ konz. H_2SO_4 eingetragen und nach 2tägigem Stehen auf Eis gerührt. Nach Extraktion mit Äther kristallisiert man den Rückstand der ätherischen Phase aus wenig Petroläther um;

Ausbeute: 6,2 g = 65% d. Th.

c) Dehydratisierung durch saure Aufarbeitung von GRIGNARD-Ansätzen

2-Methyl-3-butylidenphthalimidin (II, $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -C_3H_7$). Zur GRIGNARD-Lösung von 0,5 Mol n-Butyl-Magnesiumbromid in 200 cm³ Äther gibt man langsam unter kräftigem Rühren eine Lösung von 16 g N-Methylphthalimid (0,1 Mol) in 200 cm³ trockenem Benzol. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 Stunden bei einer Badtemperatur von 50–60 °C gerührt, und nach dem Abkühlen mit Eis/ H_2SO_4 zerlegt. Die abgetrennte und über Na_2SO_4 getrocknete organische Phase hinterläßt nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ein grau-grünes, zähes Öl, das nach längerem Stehen in einer offenen Schale erstarrt. Man preßt den Kristallbrei auf Ton und kristallisiert aus Äther oder Petroläther um.

Ausbeute: 5 g = 25% d. Th.

Tabelle 3

Übersicht über das Verhalten von 2-Methyl-3-äthyl-3-hydroxyphthalimidin (I) in verschiedenen vorbehandelten Lösungsmitteln

Lösungsmittel	Vorbehandlung	Destillations-temper. °C	Ergebnis
Äther	mit HCl/ H_2SO_4 geschüttelt	20	I mit 13 °C Schmelzpunktsdepression zurück
Äther	mit HCl/ H_2SO_4 geschüttelt	60	I mit 36 °C Schmelzpunktsdepression zurück
Äthanol	Zusatz katalytischer Mengen H_2SO_4	90	vollständige Dehydratisierung
Benzol	mit HCl/ H_2SO_4 geschüttelt	90	vollständige Dehydratisierung
Benzol	mit Bikarbonatlösung geschüttelt	90	I unverändert zurück
Benzol	Lösung über KOH getrocknet		

Einwirkung von GRIGNARD-Verbindungen auf Hydroxyphthalimidine

a) Ohne Isolierung des Hydroxyphthalimidins

1,1,3,3-Tetraäthyl-2-methylisoindolinhydrobromid (VI, $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -CH_3$).

Zu einer Lösung von 0,5 Mol Äthyl-Magnesiumbromid in 250 cm³ Äther gibt man unter Rühren bei 30 °C Innentemperatur die Lösung von 16 g N-Methylphthalimid (0,1 Mol) in 350 cm³ Toluol, wobei die Temperatur vorübergehend auf 45 °C ansteigt, und rührt noch 2 Stunden bei 30–40 °C nach.

Arbeitet man das Reaktionsgemisch jetzt auf, erhält man das 2-Methyl-3-äthyl-3-hydroxyphthalimidin in einer Ausbeute von 40% d. Th.

Destilliert man jedoch bei 65–70 °C Innentemperatur den Äther ab und steigert die Badtemperatur weiter, so erfolgt bei etwa 78 °C Innentemperatur eine erneute Freigabe von Äther. Man rührt nun noch 30 Minuten bei 100–110 °C und arbeitet wie üblich auf²⁾.

Ausbeute an Hydrobromid: 13,5 g = 41,5% d. Th.

1,1,3,3-Tetrabenzyl-2-methylisoindolin (VI, $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -C_6H_5$).

1,1,3-Tribenzyl-2-methyl-3-hydroxyisoindolin-Hydrochlorid (IV, $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -C_6H_5$).

Zu einer GRIGNARD-Lösung von 0,5 Mol Benzyl-MgCl in 200 cm³ Äther gibt man nach Abdestillation der Hauptmenge des Äthers bei 40–45° unter Rühren die Lösung von 16 g N-Methylphthalimid (0,1 Mol) in 400 cm³ Toluol. Nach beendeter Zugabe wird die Innentemperatur im Laufe einer Stunde auf 100° erhöht, wobei bei etwa 85–87° die Weiterreaktion unter erneuter Ätherabgabe einsetzt. Man rührt noch 2 Stunden bei 100–110° und läßt über Nacht stehen.

Das braungelbe Reaktionsgemisch wird auf Eis/HCl gegossen und der anfangs schmierige Niederschlag, der sich nach zweistündigem Stehen bei Raumtemperatur verfestigt, durch Dekantieren von der Lösung getrennt. Nach Trocknen auf Ton trägt man die dunkelgrüne, kristalline Masse in 100 cm³ Essigester ein, läßt mehrere Stunden in der Kälte stehen, saugt ab und wäscht mit Essigester und Aceton nach. Man erhält so 16 g 1,1,3-Tribenzyl-2-methyl-3-hydroxyisoindolin-Hydrochlorid (= 35% d. Th.) in Form weißer, leicht grünlicher Kristalle.

Schmp. 220–221° (Äthanol/Äther).

$C_{30}H_{30}ClNO$ (456.00) ber.: C 79,01%; H 6,63%; N 3,07%;
gef.: C 79,21%; H 7,05%; N 3,02%.

Die Toluolphase wird im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in 50 cm³ Äthanol aufgeschlämmt und abgesaugt. Durch Umkristallisation aus viel Äthanol erhält man 9,5 g 1,1,3,3-Tetrabenzyl-2-methylisoindolin (19% d. Th.). Weiße Kristalle vom Schmp. 176–177°; das Hydrochlorid schmilzt bei 188–189° (Aceton).

$C_{37}H_{35}N$ (493.66) ber.: C 90,02%; H 7,15%; N 2,84%;
gef.: C 90,36%; H 7,27%; N 2,93%.

b) Mit isoliertem Hydroxyphthalimidin.

1,1,3,3-Tetrabenzyl-2-methylisoindolin (VI, $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -C_6H_5$).

Durch Zugabe von 0,03 Mol 2-Methyl-3-benzyl-3-hydroxyphthalimidin in 130 cm³ Toluol zu 0,15 Mol Benzyl-MgCl in Toluol/Äther bei 80°, 2 Stunden Rühren bei 100–110° und Aufarbeitung in üblicher Weise erhält man 1,2 g der Substanz als Hydrochlorid (= 7,5% d. Th.) neben 1,3 g 1,1,3-Tribenzyl-2-methyl-3-hydroxyisoindolin-Hydrochlorid (IV), entsprechend 9,5% d. Th.

Einwirkung von GRIGNARD-Verbindungen auf Alkylidenphthalimidine

a) Bei erhöhter Temperatur.

Umsetzung von N-Methyl-3-äthylidenphthalimidin mit Äthyl-MgBr.

Aus einer GRIGNARD-Lösung von 0,25 Mol Äthyl-MgBr wurde der Äther abdestilliert und bei 90° die Lösung von 8,7 g N-Methyl-3-äthylidenphthalimidin (0,05 Mol) in 50 cm³ Toluol zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei 100–110° wurde aufgearbeitet.

Der Rückstand des Methylenchloridextraktes der sauren wäßrigen Phase kristallisierte nicht mit Aceton; beim Versetzen mit Äther fielen grüne schmierige Produkte, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.

1,1-Dibenzyl-2-methyl-3-benzylisoindolin-hydrochlorid (Vb, $R_1 = -CH_3$, $R_2, R_3 = -C_6H_5$).

Zu einer Lösung von 0,25 Mol Benzyl-Magnesiumchlorid in 100 cm³ Äther gibt man 200 cm³ trockenes Toluol und destilliert den Äther durch Erhöhung der Ölbadtemperatur

auf 90 °C ab. Nun wird eine Lösung von 11,75 g 2-Methyl-3-benzal-phthalimidin in 100 cm³ Toluol so zugetropft, daß die Innentemperatur zwischen 90 und 100 °C bleibt. Man rührt noch 2 Stunden bei dieser Temperatur, läßt abkühlen und zerlegt mit Eis/NH₄Cl.

Nach Phasentrennung wird die organische Schicht mit verdünnter HCl extrahiert, die salzsaure Lösung mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand der Methylenchloridlösung kristallisiert in der Kälte; man trocknet auf Ton, wäscht mit Aceton und kristallisiert aus Wasser um.

Schmp.: 212–222 °C (Zers.)

Ausbeute: 6,0 g = = 27% d. Th.

C₃₀H₂₈ClN · 1/2 H₂O (447,00) ber.: C 80,60%; H 6,54%; N 3,13%;
gef.: C 80,66%; H 6,88%; N 3,14%.

Bei analoger Umsetzung von Methyl-MgJ mit N-Benzyl-3-benzal-phthalimidin erhält man nach Zerlegung des Reaktionsgemisches mit Eis/H₂SO₄ ein in beiden Phasen unlösliches Hydrojodid, dessen intensiv grüne Farbe auf eine der Verbindung IX analoge Struktur hindeutet. Die freie Base zersetzt sich rasch unter Abspaltung von Benzaldehyd. Die Ausbeute an Rohprodukt (berechnet als 1-Methylen-2-benzyl-3-benzalisoindolin-hydrojodid) betrug 67% d. Th. Zur Reinigung wurde die Substanz in Methanol mit A-Kohle gekocht und mit Wasser gefällt. Schmp. 158–163° (Zers. ab 125°)

C₂₃H₂₀JN (437,31) ber. N 3,21%; gef. N 3,36%.

b) Bei niedriger Temperatur.

1,3-Dibenzal-2-methylisoindolin-bisulfat (IX).

Zur Lösung von 0,25 Mol Benzyl-Magnesiumchlorid in 100 cm³ Äther werden unter Rühren und Kühlen bei –5 bis 0 °C 11,75 g 2-Methyl-3-benzal-phthalimidin (0,05 Mol) in 600 cm³ Äther zugetropft. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und noch 2 Stunden nachgerührt, wobei die Temperatur langsam auf Raumtemperatur ansteigt.

Die beim Einrühren des Reaktionsgemisches in Eis/H₂SO₄ ausfallende Substanz wird abgesaugt, mit Aceton und Äther gewaschen und aus wenig Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8,0 g = 39,4% d. Th.

Leuchtend gelbe Nadelchen von Schmp. 206–208 °C (Zers.)

C₂₃H₁₉N · H₂SO₄ (407,47) ber.: C 67,79%; H 5,20%; N 3,44%;
gef.: C 67,12%; H 5,29%; N 3,36%.

1,3-Dibenzyl-2-methylisoindolin (X).

Durch katalytische Hydrierung der Verbindung IX in Äthanol unter Normalbedingungen mit ADAMS-Katalysator erhält man das 1,3-Dibenzyl-2-methylisoindolin als Sulfat vom Schmp. 199–201 °C (farblose Kristalle aus Äthanol).

Die freie Base kristallisiert aus Methanol in hellgelben Blättchen vom Schmp. 83–84 °C.

C₂₃H₂₃N (313,42) ber.: C 88,13%; H 7,40%; N 4,47%;
gef.: C 88,06%; H 7,54%; N 4,47%.

Umsetzung von Phthalimid bzw. N-Acetylphthalimid mit Äthyl-Mg-Br

Die Versuche wurden analog der Darstellung pentasubstituierter Isoindoline im Temperaturbereich von 75–125 °C durchgeführt. Da das Hydrobromid des erwarteten Tetra-äthylisoindolins als Salz eines sekundärenamins mit Chloroform nicht extrahierbar war, wurde hier nach Phasentrennung alkalisiert und die wäßrige Schicht mit Äther extrahiert.

Bei allen Umsetzungen wurden neben Schmieren stets nur das 3-Äthyl-3-hydroxy-phthalimidin und sein Dehydratisierungsprodukt in Ausbeuten von 15—25% d. Th. isoliert. (Eigenschaften siehe Tab. 2.) Das auf anderem Wege¹⁴) dargestellte 1,1,3,3-Tetraäthylisoindolin konnte nicht erhalten werden.

Umsetzung von N-Dimethylamino-phthalimid mit Äthyl-Mg-Br

N-(N',N'-Dimethylamino)-phthalimid (XIII).

Durch Umsetzung von Phthalsäureanhydrid mit N,N-Dimethylhydrazin in siedendem Eisessig.

Ausbeute: 82,5% d. Th.

Schmp.: 112°C (Äthanol).

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190,20) ber.: N 14,73%;
gef.: N 15,06%.

Reaktion mit Äthyl-Magnesiumbromid.

Die Umsetzung erfolgt nach der in der 1. Mitteilung²) angeführten allgemeinen Arbeitsvorschrift. Nach Zerlegung des Reaktions-Gemisches wird die organische Phase im Vakuum eingeengt und das verbleibende Öl aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute an 3,3-Diäthylphthalid 63% d. Th.

Schmp.: 57—58°C.

Der Mischschmelzpunkt mit dem nach BAUER⁹) dargestellten Produkt zeigt keine Depression.

$C_{12}H_{14}O_2$ (190,20) ber.: C 75,77%; H 7,42%;
gef.: C 75,51%; H 7,85%.

Allen Mitarbeitern, die an den Arbeiten zur I. bis III. Mitteilung mitgewirkt haben, insbesondere Frau ANNELIS KRAUSS, Frau BRIGITTE SCHUHMANN und Frau MONIKA SCHNEIDER, möchten wir für die fleißige Mitarbeit unseren Dank aussprechen.

Für die Aufnahme der IR-Spektren danken wir Herrn Dr. DIETZ vom Analytischen Labor des VEB Arzneimittelwerk Dresden.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 11. September 1964.