

SYNTHESE UND REAKTIONEN VON 1-ALKOXY-N-ALKYL-ISOINDOLEN ^{*)}

R. Kreher und H. Hennige

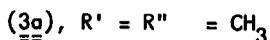
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Received in Germany 19 March 1973; received in UK for publication 13 April 1973)

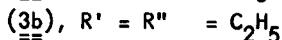
Die aus 1-Oxo-isoindolinen (1, R" = H) durch Alkylierung mit Trialkyloxonium-tetrafluoroboraten bequem zugänglichen 1-Alkoxy-isoindoleninium-tetrafluoroborate ^{1, 2)} (3, R" = H) bilden bei der Einwirkung von Basen 1-Alkoxy-isoindolenine ³⁾ (2); die Entstehung der tautomeren 1-Alkoxy-isoindole (4, R" = H) ist spektroskopisch und chemisch nicht nachweisbar ²⁾. Alkoxy-Gruppen bewirken demnach eine signifikante Stabilisierung der Isoindolenin-Struktur.

Ein unterschiedliches Verhalten ist für die 1-Alkoxy-N-alkyl-isoindoleninium-tetrafluoroborate (3, R" = Alkyl) zu erwarten. Die am Stickstoff substituierten Vertreter sollten in basischen Medium in die bislang unbekanntenen 1-Alkoxy-N-alkyl-isoindole (4) übergehen; in einer konkurrierenden Reaktion kann unter Umständen auch Entalkylierung der ambidenten Kationen (3) zu den 1-Oxo-N-alkyl-isoindolinen (1) erfolgen ⁴⁾.

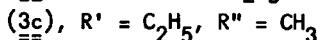
Die für die Synthese erforderlichen N-substituierten Oxonium-Imonium-tetrafluoroborate (3, R" = Alkyl) sind sowohl durch O-Alkylierung von 1-Oxo-N-alkyl-isoindolinen (1, R" = Alkyl) als auch durch N-Alkylierung von 1-Alkoxy-isoindoleninen (2) mit Trialkyloxonium-tetrafluoroboraten bequem darstellbar; beide Umwandlungen verlaufen glatt und mit guten Ausbeuten. Die Struktur der Onium-Salze (3) folgt einwandfrei aus den NMR-Spektren mit einem 2H-Singulett zwischen $\tau = 4.85 - 5.15$ (Trifluoressigsäure) für die cyclische Methylengruppe und den IR-Spektren mit intensiven Absorptionsbanden zwischen 1600 - 1620 cm^{-1} .



Fp. = 154 - 155 °C; Ausb. 63 % d.Th.



Fp. = 110 °C; Ausb. 83 % d.Th.



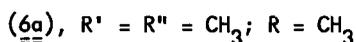
Fp. = 136 - 137 °C; Ausb. 85 % d.Th.

*) 6. Mitteilung: Untersuchungen zur Chemie von Isoindolen und Isoindoleninen.

5. Mitteilung: R. Kreher und H. Hennige, Tetrahedron Letters 4695 (1969).

Bei der Einwirkung von verdünnter NaOH-Lösung entstehen aus den 1-Alkoxy-N-alkyl-isoindoleninium-Salzen (3) in der Tat die erwarteten Isoindol-Abkömmlinge (4); darauf weisen sowohl die positive Ehrlich-Reaktion (5, 9b, 9c) als auch die langwellige UV-Absorption zwischen 330 - 360 nm hin (6). In einer Nebenreaktion werden unter Entalkylierung die betreffenden 1-Oxo-N-alkyl-isoindoline (1) gebildet.

Die Existenz der äußerst reaktiven Isoindol-Abkömmlinge (4), deren Isolierung bislang nicht gelungen ist, wird durch typische Umwandlungen bewiesen. Mit ätherischer Fluorborwasserstoffsäure werden die resonanzstabilisierten Oxonium-Imonium-Salze (3, X = BF₄) zurückgebildet. Ebenso erfolgt die Protonierung mit ätherischer Pikrinsäure (3, X = 2.4.6-(NO₂)₃C₆H₂O) am α-ständigen Kohlenstoffatom. Bei der Umsetzung mit Philodienen wie Maleinsäureimid-Abkömmlingen (5, R = CH₃, C₆H₅) entstehen beständige und gut kristallisierbare 1:2-Addukte (6), deren thermische Stabilität am besten mit der exo-Konfiguration verträglich ist; die Konstitution ergibt sich aus den analytischen und spektroskopischen Befunden.



Fp. = 230 °C, Ausb. 30 % d.Th.

Chemische Verschiebung der NMR-Signale (Deuteriochloroform)

τ = 8.0

3H-Singulett für R'' = CH₃

τ = 7.75

τ = 6.88

τ = 6.41

τ = 5.2 - 5.46

τ = 5.88 - 6.07

τ = 6.23 - 6.48

τ = 6.96 - 7.23

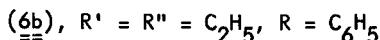
3H-Singulett für R = CH₃

3H-Singulett für R' = CH₃

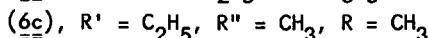
1H-Multipllett für CH-Gruppen in 2.3-Stellung des 1.4-Imino-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin-Systems

1H-Multipllett für CH-Gruppe in α-Stellung zur Carbonyl-Funktion

2H-Multipllett für CH₂-Gruppe in α-Stellung zur Carbonyl-Funktion

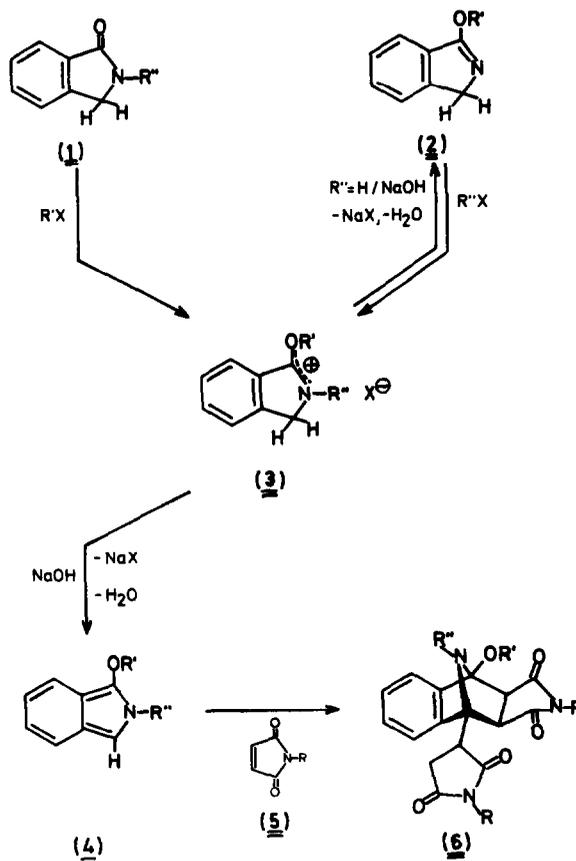


Fp. = 206 °C, Ausb. 35 % d.Th.



Fp. = 216 °C, Ausb. 41 % d.Th.

Im Fall des 1-Äthoxy-N-methyl-isoindols (4, R' = C₂H₅; R'' = CH₃) ist es bei der Umsetzung mit Maleinsäure-imid (5, R = H) gelungen, das endo-konfigurierte Addukt (6) (Fp. = 147 - 148 °C) zu isolieren und thermisch in das exo-konfigurierte Isomere (Fp. = 246 °C) umzulagern.



Für die Addukt-Bildung sind zwei für Isoindole typische Reaktionen verantwortlich. Im einleitenden Schritt erfolgt mit dem Philodien (5) eine Michael-analoge Addition in α -Stellung des heterocyclischen 10π -Elektronensystems. Ein vergleichbares Verhalten zeigen N-Alkyl-isoindole gegenüber Azodicarbonsäuredialkylestern ⁶⁾, während bei Umsetzungen mit Acetylendicarbonsäuredialkylestern die Cycloaddition in 1.3-Stellung dominiert ^{6, 7)}. Da bei der substituierenden Addition der 1-Alkoxy-N-alkyl-isoindole (4) in α -Stellung das o-chinoide System erhalten bleibt, kann sich eine Diels-Alder-Reaktion ^{5b, 8, 9, 10)} anschließen.

Informativ ist in diesem Zusammenhang ein Vergleich mit dem Verhalten der isoelektronischen 1-Amino-3-aryl-isoindole, die inzwischen von Bredereck und Vollmann ¹¹⁾ sowie von

Babichev und Tyltin ¹²⁾ synthetisiert wurden. Bei diesen substituierten Vertretern handelt es sich offensichtlich um thermisch stabile isolierbare Isoindol-Abkömmlinge.

Zu den auffälligen Eigenschaften der 1-Alkoxy-N-alkyl-isoindole (4) gehört demnach die bemerkenswerte nucleophile Reaktivität der α -Stellung des heterocyclischen 10π -Elektronensystems, die durch den mesomeren Einfluß der Alkoxygruppe bedingt sein dürfte. Durch die Synthese von Isoindolen mit elektronenliefernden funktionellen Gruppen am carbocyclischen System soll der Substituenteneinfluß präzisiert werden.

Der Dr. Karl Merck-Stiftung danken wir für die freundliche Förderung dieser Untersuchungen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie verdanken wir die Bereitstellung von Sachmitteln.

L i t e r a t u r:

- 1) S. Petersen und E. Tietze, Liebigs Ann. Chem. 623, 166 (1959).
- 2) H. Hennige, Diplomarbeit, TH Darmstadt (1967); Dissertation, TH Darmstadt (1970). - Vgl. 5. Mitteilung: R. Kreher und H. Hennige, Tetrahedron Letters 4695 (1969).
- 3) W.J. Houlihan und M.K. Eberle (Sandoz Ltd.), C.A. 72, 121 532 v (1970). - Ger. Offen. 1.930.488, 19.3.1970; US Appl. 19.6.1968.
- 4) S. Hünic, Angew. Chem. 76, 400 (1964).
- 5a) D.F. Veber und W. Lwowski, J. Amer. chem. Soc. 86, 4152 (1964).
- 5b) G. Wittig, H. Tenhaeff, W. Schoch und G. Koenig, Liebigs Ann. Chem. 572, 8 (1951).
- 6) R. Kreher, Habilitationsschrift, TH Darmstadt (1967).
- 7) R. Kreher und J. Seubert, Angew. Chem. 77, 1029 (1965); Internat. Edit. 4, 982 (1965).
- 8) R. Kreher und J. Seubert, Z. Naturforsch. 20b, 75 (1965); R. Kreher und J. Seubert, Angew. Chem. 76, 682 (1964).
- 9a) G. Wittig, G. Closs und F. Mindermann, Liebigs Ann. Chem. 594, 89 (1955).
- 9b) G. Wittig und H. Ludwig, Liebigs Ann. Chem. 589, 55 (1954).
- 9c) G. Wittig und H. Streib, Liebigs Ann. Chem. 584, 1 (1953).
- 10) J.D. White und M.E. Mann, in: Advances in Heterocyclic Chemistry (Hrsg. A.R. Katritzky und A.J. Boulton, Academic Press, New York-London, Vol. 10, S. 141 (1969).
- 11) H. Brederick und H.W. Vollmann, Chem. Ber. 105, 2271 (1972).
- 12) F.S. Babichev und A.K. Tyltin, Ukr. Khim. Zh. 37, 453 (1971); vgl. C.A. 75, 63540 v (1971).