

4,5,6,7-TETRACHLOR-2H-ISOINDOL ¹⁾

Richard K r e h e r und Karl Josef H e r d

Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt

D-61 Darmstadt, Petersenstraße 15, Germany

(Received in Germany 9 March 1976, received in UK for publication 8 April 1976)

Die 4,5,6,7-Tetrahalogen-2H-isoindole (3b), X = Brom ²⁾ und X = Fluor ⁴⁾, sind thermisch stabile und chemisch reaktive 10 π -Heterocyclen mit o-chinoider Struktur. Obwohl sich diese Vertreter ähnlich wie das 2H-Isoindol (3b, X = H) verhalten, sind deutliche Stabilitäts- und Reaktivitätsunterschiede gegenüber dem Grundkörper ^{5,6,7)} festzustellen. Bisher steht nicht einwandfrei fest, ob für die unterschiedlichen Eigenschaften vorwiegend elektronische Effekte oder sterische Faktoren verantwortlich sind.

Zum experimentellen Studium von Stabilitäts- und Reaktivitätseffekten wurde deshalb das 4,5,6,7-Tetrachlor-2H-isoindol (3b), X = Chlor, als Zwischenglied dieser Verbindungsreihe synthetisiert. Mit diesem Ziel wird das einfach zugängliche 1,2-Bis[brommethyl]-3,4,5,6-tetrachlorbenzol (1) ⁸⁾ mit Methansulfonsäureamid in Athanol/Tetrachlormethan umgesetzt. Durch Cyclisierung entsteht das N-Methansulfonyl-4,5,6,7-tetrachlor-isoindolin (2) mit zufriedenstellenden Ausbeuten, wenn man die NaOH-Lösung [Wasser/Athanol] nach dem Verdünnungsprinzip in einer Cyclisierungsapparatur zudosiert. Das Isoindolin (2) mit einer Austrittsgruppe am Heteroatom wird mit Kalium-tert-butanolat in Dimethylsulfoxid [100 min/Raumtemperatur] umgesetzt. Bei der basen-katalysierten 1,2-Eliminierung von Methansulfonsäure ³⁾ dürfte intermediär 1H-Isoindol (3a) entstehen; das cyclische Azomethin lagert sich anscheinend spontan unter Protonenverschiebung zum tautomeren 2H-Isoindol (3b) um, das in kristalliner Form isolierbar ist.

Nach den spektroskopischen Befunden [IR-Spektrum $\nu_{\text{NH}} = 3425 \text{ cm}^{-1}$ und ¹H-NMR-Spektrum $\tau_{\text{CH}} = 2.55$] liegt das tautomere Gleichgewicht im Festzustand und in

Lösung praktisch ausschließlich auf der Seite der 2H-Isoindol-Form (3b) mit o-quinoider Molekülstruktur. Die Protonierung mit Trifluoressigsäure erfolgt reversibel in α -Stellung zum Isoindoleninium-Ion (3c), während in Hexadeutero-aceton/Deuteriumoxid ein regioselektiver H/D-Austausch am Heteroatom eintritt. Die spektroskopischen Befunde werden durch chemische Nachweisreaktionen bestätigt. Mit aktivierten Dienophilen reagiert ausschließlich die 2H-Isoindol-Form (3b) unter Cycloaddition in 1,3-Stellung, diese Reaktion profitiert von der Umwandlung des o-quinoiden in das benzoide System. Während bei Umsetzungen mit aktivierten Alkenen exo-konfigurierte 1:1-Addukte (4) isolierbar sind, werden bei Reaktionen mit aktivierten Alkinen 1:2-Addukte (5b) gebildet. Der einleitenden 1,3-Cycloaddition folgt in diesem Fall die nucleophile Addition der NH-Gruppe an die aktivierte Dreifachbindung des Alkins^{9,10}. Unter dem Einfluß von Protonensäuren verläuft dieser Reaktionsschritt reversibel zum 1:1-Addukt (5a). Bei Konkurrenzversuchen mit Acetylendicarbonsäuredimethylester reagiert das 4,5,6,7-Tetrachlor-2H-Isoindol (3b), X = Chlor, wesentlich rascher als die Tetrabrom-Verbindung (3b) mit X = Brom.

Substituierende Addition in 1,3-Stellung wird erstmals gegenüber Azodicarbonsäuredialkylestern beobachtet. Die UV-Spektren der gebildeten 1:2-Addukte (6) belegen eindeutig die o-quinoider Struktur. Mit 70-proz. Perchlorsäure wird durch partielle Solvolyse des 1:2-Adduktes (6, Y = CO₂CH₃) 3-[N,N'-Bis-methoxycarbonyl]-hydrazino-4,5,6,7-tetrachlorisoindolin-1-on gebildet.

Im Fall des Azodipivaloyls [Y = CO-C(CH₃)₃] tritt wegen sterischer Abschirmung der N,N-Doppelbindung nur Monosubstitution des 2H-Isoindols (3b) ein. Während 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion als cyclische Azoverbindung mit dem o-quinoiden System (3b) ein 1:1-Addukt bildet, sind mit Azodicarbonsäureamiden unter gleichen Bedingungen keine analogen Reaktionen nachweisbar.

Das chemische Verhalten des 4,5,6,7-Tetrachlor-2H-Isoindols (3b) fügt sich qualitativ in das Spektrum der bekannten Reaktionen von Halogen-substituierten 2H-Isoindolen ein; verglichen mit dem 4,5,6,7-Tetrabrom-2H-Isoindol ist eine beachtliche Reaktivitätszunahme festzustellen.

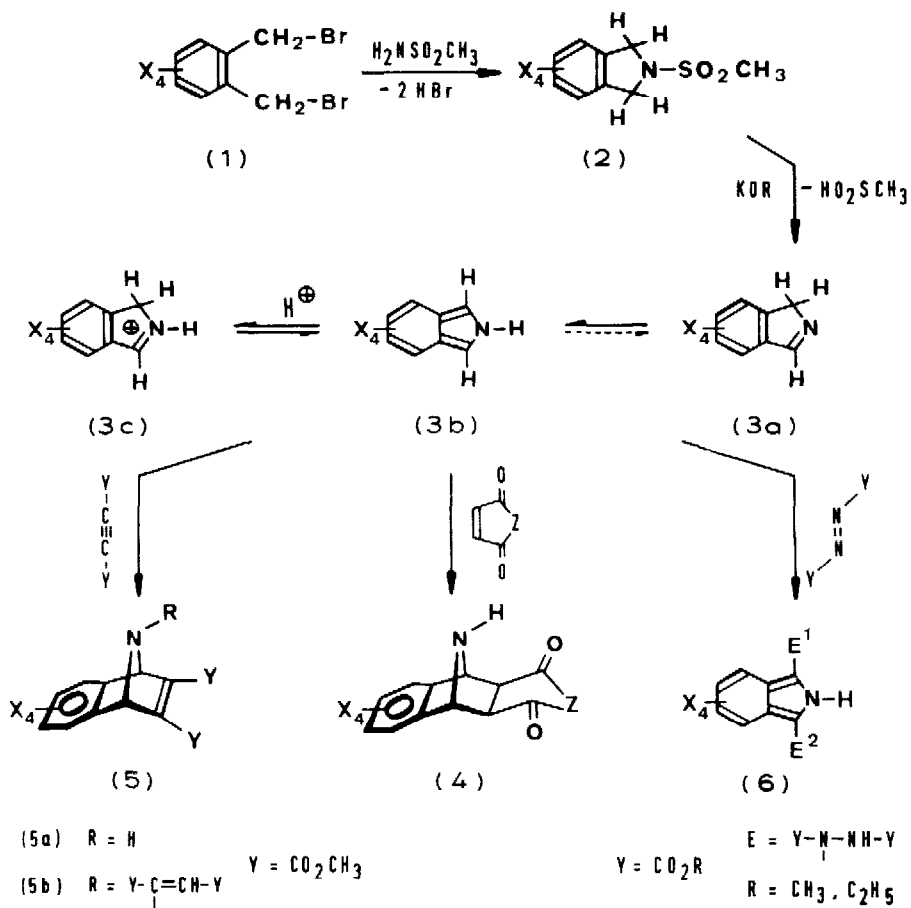


Tabelle 1 4,5,6,7-Tetrachlor-2-isoindol 25'

(3b), x = Chlor, Ausb 91 %, Fp > 200 °C (Zers) (Essigester) ¹H-NMR (Hexa-deuteroacetone) τ = -3.8 bis -2.1 (s, breit, NH) > 5.5 (d, J = 3 Hz, H¹ und H³) ¹H-NMR (Trifluoressigsäure) τ = 0.32 (t, J = 2.5 Hz, H¹), 4.43 (d, J = 2.5 Hz, 2H³) UV (Dichlormethan) λ_{max} = 234 nm (logε = 4.65), 268 (3.26), 277 (3.18), 293 (3.09), 332 (3.60), 344 (3.70), 356 (3.60) MS (70 eV/160 °C) M⁺ = 253, 255, 257, 259, rel. Int. 100 %

Tabelle 2 1 1- und 1 2-Addukte des 4,5,6,7-Tetrachlor-2H-isoindols (3b)

(4), Z = N-C₆H₅, Ausb 16 %, Fp = 198-199 °C (Methanol) - ¹H-NMR (Hexadeuterodimethylsulfoxid) τ = 2 33 - 2 90 (m, 5 arom. H), 5.05 (s, 2 Brückenkopf-H), 5.74 (s, breit, NH), 6 87 (s, 2 α-Carbonyl-H)

(5a), Solvolyse des 1 2-Adduktes (5b) in 20 ml Eisessig/1 ml konz Schwefelsäure, Ausb. 95 %, Fp = 200-210 °C (Zers.) (Methanol) - (5b), Ausb. 35 %, Fp = 208-209 °C (Methanol)

(6a), E¹ = E² und Y = CO₂CH₃, Ausb 84 %, Fp > 180 °C (Zers.) (Methanol) UV (Acetonitril) λ_{max} = 239 nm (log ε = 4 72), 268 (3 25), 302 (3 10), 350 (3 81), 359 (3 78) - (6b), E¹ = E² und Y = CO₂C₂H₅, Ausb 54 %, Fp > 175 °C (Zers.) (Äthanol) UV (Dichlormethan), λ_{max} = 240 nm (log ε = 4 75), 269 (3 29), 300 (3 15), 338 (3 77), 349 (3 87), 360 (3 82)

Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie
und der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt

- 1) Untersuchungen zur Chemie von Isoindolen und Isoindoleninen 11 Mitteilung, 10 Mitteilung ²⁾ - Oxidative Eliminierungsreaktionen, 3 Mitteilung, 2 Mitteilung ³⁾
- 2) R Kreher u K J. Herd, Angew Chem 86, 782 (1974), Angew Chem internat. Edit 13, 739 (1974)
- 3) R Kreher u. W Gerhardt, Angew Chem 87, 289 (1975), Angew Chem internat. Edit 14, 265 (1975)
- 4) J Bornstein, D E Remy u J E Shields, Tetrahedron Lett 1974, 4247
- 5) R Kreher u J Seubert, Z Naturforsch 20b, 75 (1965), R Kreher, Habilitationsschrift, Technische Hochschule Darmstadt 1967.
- 6) Zur Isolierung des Isoindols vgl R Bonnett u R.F.C. Brown, J.C.S. Chem. Comm 1972, 393, R Bonnett, R.F.C. Brown u. R.G. Smith, J.C.S. Perkin I, 1973, 1432, J Bornstein, D E Remy u J E Shields, J.C.S. Chem. Comm 1972 1149, G M Priestley u R N Warrenner, Tetrahedron Lett. 1972, 4295
- 7) Übersicht R Livingstone in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds (Hrsg S Coffey), Heterocyclic Compounds, 2 Aufl., Bd IVa, S. 470 ff, Elsevier, Amsterdam-London-New York 1973, J D White u M.E. Mann, in Advances in Heterocyclic Chemistry (Hrsg A R Katritzky u A J Boulton), Bd 10, S. 113 ff, Academic Press, New York 1969
- 8) W P. Rosen, V.P. Tooney u A C Shabica, J Amer Chem. Soc 80, 935 (1958)
- 9) R Kreher u. J. Seubert, Angew Chem 77, 1029 (1965), Angew Chem. internat. Edit 4, 982 (1965).
- 10) C O Bender, R. Bonnett u. R G Smith, J Chem Soc C, 1970, 1251, L J. Kricka u. J M Vernon, J C S. Perkin I, 1972, 904, Chem. Commun 1971, 942.