

REAKTIONEN VON 2H-ISOINDOLEN MIT AKTIVIERTEN AZO-VERBINDUNGEN <sup>1)</sup>

Richard K r e h e r, Dieter S c h m i t t und Karl Josef H e r d

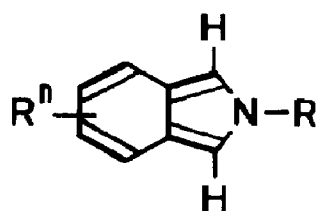
Institut für Chemie, Medizinische Hochschule Lübeck

Ratzeburger Allee 160, D-2400 Lübeck

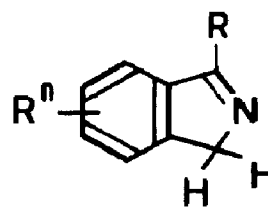
Federal Republic of Germany <sup>\*)</sup>

The chemical behaviour of alkyl substituted 2H-isoindoles towards dialkyl-azodicarboxylates has been investigated and the structure of the resulting 1:1- and 1:2-adducts elucidated. The reaction of the o-quinonoid hetarenes with the activated dienophiles can be considered as a Michael addition.

Durch einfache und ergiebige Syntheseverfahren für 2H-Isoindole (1a) <sup>2,3,4)</sup> wurde das systematische Studium dieser reaktiven Hetarene auf breiterer Basis ermöglicht. Zu den signifikanten chemischen Eigenschaften dieser 10π-Heterocyclen mit o-chinoider Struktur (1a) gehört die besondere Reaktivität gegenüber Dienophilen, während diese Eigenschaft den tautomeren 1H-Isoindolen (1b) wegen der benzoiden Struktur fehlt <sup>5)</sup>.



(1a)



(1b)

Aufgrund der bekannten Cycloadditionsreaktionen von 2H-Isoindolen mit aktivierten CC-Mehrfachbindungen <sup>3,4)</sup> erschien es interessant, zum Vergleich das chemische Verhalten gegenüber Dienophilen mit einer aktivierten NN-Doppelbindung zu studieren. Zur experimentellen Klärung wurden Umsetzungen von 2H-Isoindolen (1, R = Wasserstoff oder Alkyl und R<sup>n</sup> = Wasserstoff oder Alkyl) mit aktivierten Azo-Verbindungen (4, R' = Alkoxy) untersucht.

<sup>\*)</sup> Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Richard Kreher, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt, Federal Republic of Germany.

N-Alkyl-2H-isoindole (1, R = Alkyl und R<sup>n</sup> = Wasserstoff) reagieren bereits bei Raumtemperatur mit Azodicarbonsäuredialkylestern (4, R' = Methoxy bzw. Ethoxy) zu thermisch stabilen 1:2-Addukten (3). Aufgrund der analytischen und spektroskopischen Resultate kommt diesen Vertretern die Konstitution von 2-fach substituierten N-Alkyl-2H-isoindolen (3) zu. Beweiskräftig sind in erster Linie die UV-Spektren der 1:2-Addukte (3) mit den für 2H-Isoindole repräsentativen Absorptionsmaxima. Die regiospezifische Substitution in 1,3-Stellung folgt aus den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren, die im Bereich der  $\alpha$ -Protonen zwischen  $\tau = 2.5-3.0$  keine Resonanzsignale zeigen. Zur gleichen Folgerung führt der Farbstest mit Ehrlich-Reagenz <sup>5)</sup>, der bei unsubstituierter 1,3-Stellung eine intensive Färbung ergeben müßte.

Im Gegensatz zu den N-Alkyl-2H-isoindolen (1, R = Alkyl und R<sup>n</sup> = Wasserstoff) liefern die reaktiven 4,7-Dimethyl- und 4,5,6,7-Tetramethyl-2H-isoindole (1, R = H und R<sup>4</sup> = R<sup>7</sup> = Methyl) und (1, R = H und R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = R<sup>7</sup> = Methyl) mit Azodicarbonsäuredialkylestern (4, R' = Methoxy) umlagerungsfähige 1:1-Addukte (2). Aufgrund der spektroskopischen Befunde stellt sich in Lösung (Chloroform, Dichlormethan) ein Gleichgewicht zwischen der o-chinoiden 2H-Isoindol-Form (2a) und der benzoiden 1H-Isoindol-Form (2b) ein, die an den relativ kurzwelligen UV-Absorptionsbanden bei  $\lambda_{\max} = 255$  und 275 nm erkennbar ist. Die Ausbildung der Amino-Struktur (2b) ist anscheinend begünstigt; die heterocyclische Imino-Gruppe wird durch ein 1H-Singulett zwischen  $\tau = 0.95$  bis  $\tau = 1.95$  abgesichert. Hydrazino-Substituenten in 1-Stellung scheinen demnach ebenso wie Amino-, Alkoxy- und Alkylthio-Gruppen <sup>8)</sup> die benzoiden 1H-Struktur des Isoindols in beträchtlichem Maße zu stabilisieren. In polaren Solventien (Acetonitril, Dioxan) verschiebt sich das tautomere Gleichgewicht zugunsten der 2H-Isoindol-Struktur (2a). Die 1:2-Addukte des 4,5,6,7-Tetrachlor- und 4,5,6,7-Tetrabrom-2H-isoindols mit Azodicarbonsäuredialkylestern liegen ausschließlich in dieser Form vor <sup>3,4)</sup>. Für das 5,6-Dimethyl-2H-isoindol (1, R = H und R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = Methyl) entfällt die sterische Abschirmung der peri-Positionen; der Angriff eines zweiten Dienophil-Moleküls wird vermutlich durch die Einstellung des Gleichgewichts über die 2H-Isoindol-Struktur (2a) ermöglicht und liefert ein thermisch instabiles 1:2-Addukt (3, R = H und R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = Methyl).

Nach diesen Befunden reagieren 2H-Isoindole (1) mit aktivierten Azo-Verbindungen (4) unter C-Substitution in  $\alpha$ -Stellung zum Heteroatom. Der mesomere Effekt der Hydrazin-Gruppierung in  $\alpha$ -Stellung bewirkt anscheinend eine Erhöhung der Elektronendichte in 3-Stellung des heterocyclischen  $10\pi$ -Systems. Aufgrund der größeren nucleophilen Reaktivität schließt sich deshalb im allgemeinen die Bildung von 1:2-Substitutionsprodukten (3) als rasche Folgereaktion an. Der zweifache Angriff des Dienophils mit einer aktivierten NN-Doppelbindung bleibt aus, wenn die 1,3-Positionen des 1:1-Addukts (2a) durch peri-ständige Methylgruppen abgeschirmt werden bzw. sich bevorzugt die tautomere 1H-Isoindol-Struktur (2b) ausbildet.

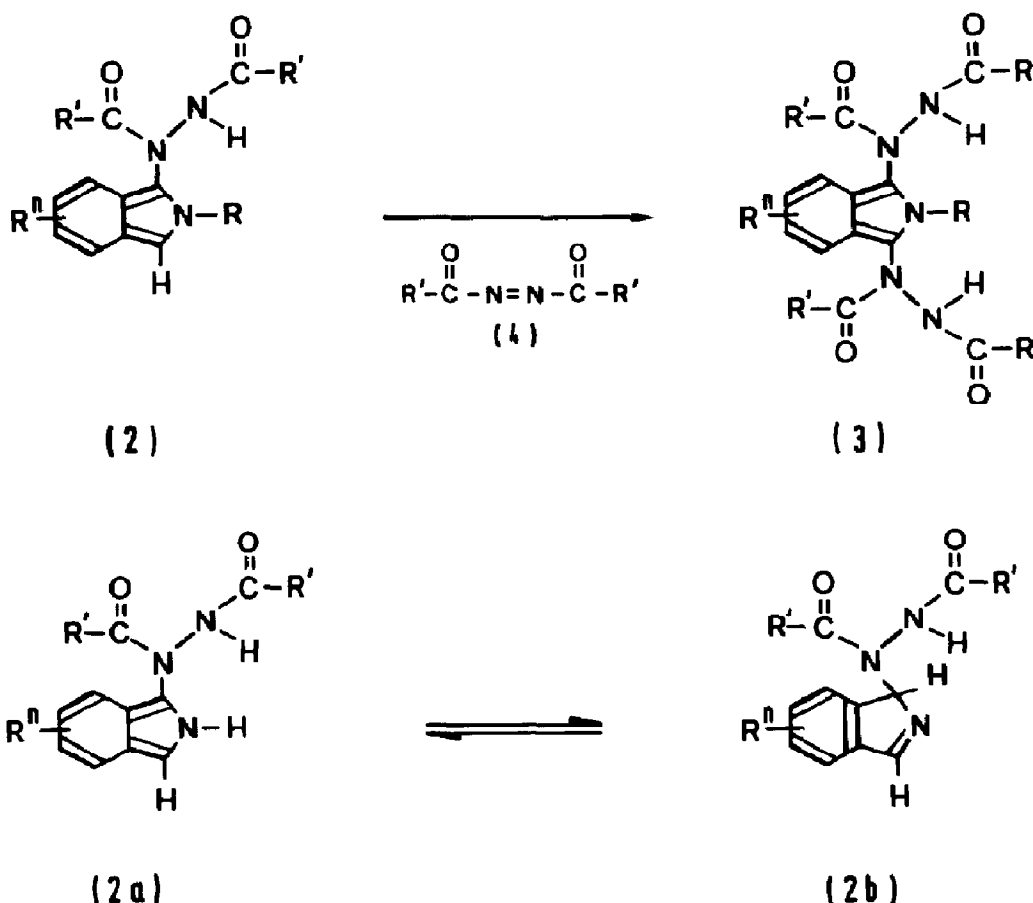


Tabelle 1. 1:2-Addukte (3) von N-Alkyl-2H-isoindolen (2, R = Alkyl und R<sup>n</sup> = H) mit Azodicarbonylsäuredialkylestern (4)

(3.1) R = Ethyl, R<sup>n</sup> = H, R' = Methoxy, Ausb. 60 %, Fp = 196 °C (Essigsäureethyl-ester/Petrolether).- UV (Methanol): λ<sub>max</sub> = 269 (log ε = 3.20), 273 (3.20), 279 (3.52), 327 nm (3.92).- (3.2) R = Ethyl, R<sup>n</sup> = H, R' = Ethoxy, Ausb. 65 %, 186-187 °C.- UV (Methanol): λ<sub>max</sub> = 268.5 (log ε = 3.17), 272.5 (3.20), 279 (3.33), 327 nm (3.93).- (3.3) R = tert-Butyl, R<sup>n</sup> = H, R' = Methoxy, Ausb. 96 %, Fp = 189-190 °C.- UV (Methanol): λ<sub>max</sub> = 268 (log ε = 3.24), 273 (3.25), 279 (3.35), 329 nm (3.87).- (3.4) R = tert-Butyl, R<sup>n</sup> = H, R' = Ethoxy, Ausb. 92 %, Fp = 183-184 °C.- UV (Methanol): λ<sub>max</sub> = 268 (log ε = 3.45), 272 (3.43), 279 (3.45), 330 nm (3.79).

Tabelle 2. 1:1-Addukte (2) von 4,7-Dimethyl- und 4,5,6,7-Tetramethyl-2H-isoindol (1, R = H und R<sup>4</sup> = R<sup>7</sup> = Methyl bzw. R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = R<sup>7</sup> = Methyl) mit Azodicarbonylsäuredialkylestern (4)

(2.1) R = H, R<sup>4</sup> = R<sup>7</sup> = Methyl, R' = Methoxy, Ausb. 70 %, Fp = 109-111 °C (Ether/n-Hexan).- UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -20 °C): λ<sub>max</sub> = 258 (log ε = 3.72), 297 (3.37), 306 nm (sh, 3.29).- (2.2) R = H, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = R<sup>7</sup> = Methyl, R' = Methoxy, Ausb. 59 %, Fp = 143-143.5 °C (Ether).- UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -20 °C): λ<sub>max</sub> = 275 (log ε = 3.86), 310 (sh, 3.30), 337 nm (1.51).

In den Reaktionen mit aktivierten Azo-Verbindungen wurden substituierende Additionsreaktionen des  $\alpha$ -chinoiden Heterarens (1a) in 1,3-Stellung gefunden, die als Michael-Addition zu betrachten sind. In dieser Hinsicht verhalten sich NH- und N-Alkyl-2H-isoindole ähnlich wie einfache Pyrrol-Abkömmlinge <sup>9)</sup> und unterscheiden sich deutlich von Furan-Derivaten <sup>10)</sup>, die Cycloadditionsreaktionen in  $\alpha$ -Stellung zum Heteroatom eingehen. Gegenüber Dienophilen mit einer aktivierten NN-Doppelbindung überwiegt demnach die Tendenz zur Substitution, während gegenüber Komponenten mit einer aktivierten CC-Mehrfachbindung eindeutig die Cycloaddition bevorzugt wird.

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

- 1) Untersuchungen zur Chemie von Isoindolen und Isoindoleninen. 16.Mitteilung; 15.Mitteilung <sup>2)</sup>.
- 2) R. Kreher u. G. Use, *Angew. Chem.* 92, 309 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19, 320 (1980).
- 3) R. Kreher u. K.J. Herd, *Z. Naturforsch.* 29b, 683 (1974); vgl. Literaturübersicht [8] und [9].
- 4) R. Kreher u. K.J. Herd, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1661.- R. Kreher u. K.J. Herd, *Angew. Chem.* 86, 782 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 739 (1974).- R. Kreher u. K.J. Herd, *Heterocycles* 11, 409 (1978).
- 5) Übersicht: a) 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; b) 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 - London 1969; c) R. Kreher, *Habilitationschrift*, Technische Hochschule Darmstadt 1967.
- 6) D. Schmitt, *Diplomarbeit*, Technische Hochschule Darmstadt 1965.- D. Schmitt, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt 1967.
- 7) A. Gossauer, *Organische Chemie in Einzeldarstellungen* (Hrsg.: H. Bredereck, K. Hafner, E. Müller) Bd. 15, *Die Chemie der Pyrrole*, S. 123 ff, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1974.
- 8) R. Kreher u. H. Hennige, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1911 und 1969, 4695.
- 9) M.W. Roomi, *Experientia* 28, 882 (1972).
- 10) B.K. Bandlish, J.N. Brown, J.W. Timberlake u. L.M. Trefonas, *J. Org. Chem.* 38, 1102 (1973); vgl. Literaturübersicht [8] bis [12].

(Received in Germany 16 June 1980)