

Untersuchungen zur Chemie von Isoindolen und Isoindoleninen, XXXX [1,2]

3-Hydroximino-1-alkyl(aryl)-isoindoline und 3-Hydroxylamino-1-alkyl(aryl)-1H-isoindole – Modellverbindungen für Struktur- und Reaktivitätsuntersuchungen –

Studies on the Chemistry of Isoindoles and Isoindolenines, XXXX [1,2]

3-Hydroximino-1-alkyl(aryl)-isoindolines and 3-Hydroxylamino-1-alkyl(aryl)-1H-isoindoles – Model Compounds for Investigations of Structure and Reactivity –

Andrea Clemens^a, Richard P. Kreher^{a,*}, Johannes Preut^b)

^a Fachbereich Chemie, Lehrstuhl für Organische Chemie II der Universität Dortmund, 44221 Dortmund

^b Fachbereich Chemie, Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Universität Dortmund, 44221 Dortmund

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Michael Hanack zum 65. Geburtstag gewidmet

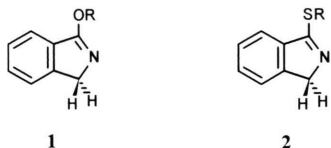
Z. Naturforsch. **51b**, 1791–1810 (1996); eingegangen am 6. August 1996

3-Hydroximino-1-alkyl(aryl)-isoindolines, 3-Hydroxylamino-1-alkyl(aryl)-1H-isoindoles, Synthesis, Spectroscopic Properties, Crystal Structure

3-Hydroximino-isoindolines and 3-hydroxylamino-1H-isoindoles with substituents at the five membered ring have been prepared by condensation of substituted 3-alkoxy-1H-isoindoles with hydroxylamine and O-/N-substituted hydroxylamines. Constitution and configuration of semi-cyclic amidoximes were derived from spectroscopic investigations and deduced on the basis of orientating chemical transformations. These results have been established by a crystal structure determination of a representative 3-hydroximino-isoindoline.

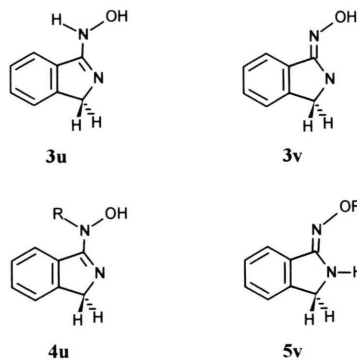
Einleitung

3-Alkoxy-1H-isoindole (**1**) sind stabile semi-cyclische Imidsäure-alkylester mit benzoider Struktur; die Alkoxy-imino-Gruppe ist das konservierende Struktur-Element [3]. Die isoelektronischen 3-Alkylthio-1H-isoindole (**2**) sind extrem labil und reaktiv [4].



Um den Einfluß N-funktioneller Gruppen auf die Stabilität und Reaktivität der Tautomeren mit cyclischer oder semi-cyclischer CN-Doppelbindung zu überprüfen, wurden die Modellverbindungen **3**, **4** und **5** synthetisiert; der Einfluß von Alkyl- und Aryl-Gruppen in 1-Stellung wurde gleichfalls überprüft. Im Fall des 3-Hydroximino-

isoindolins (**3v**) dürfte die exo-cyclische Oximo-Gruppe das dominierende Struktursegment sein. Durch O-Substitution kann die Oximino-Form **5v** strukturell festgelegt werden; die N-Substitution müßte dagegen die Hydroxylamino-Form **4u** strukturell begünstigen.



Die spektroskopisch interessanten Bezugsverbindungen und strukturell wichtigen Modellverbindungen **3**, **4** und **5** werden nach dem gleichen Reaktionsprinzip aus den einfach zugänglichen 3-Methoxy-1-alkyl(aryl)-1H-isoindolen (**6**) herge-

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Richard P. Kreher.

stellt [3]; die Isolierung von zwei repräsentativen Vertretern wird beschrieben. Die reaktive CN-Doppelbindung ermöglicht die Addition von N-Nucleophilen und die austauschfähige Alkoxy-Gruppe die Substitution.

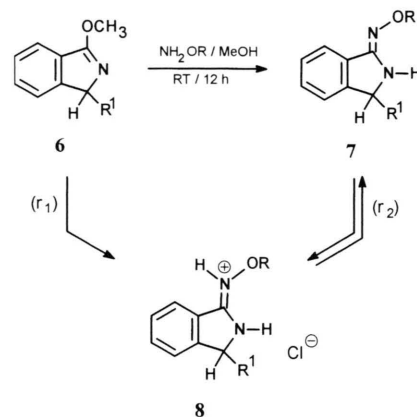
3-Hydroximino-1-alkyl(aryl)-isoindolinium-chloride (8)

Die 3-Methoxy-1H-isoindole **6c,e,k** reagieren mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Ethanol einheitlich und vollständig zu den kristallisierbaren 3-Hydroximino-isoindolinium-chloriden **8.1c,e,k** mit R = H (vgl. Tab. I). Die 3-Methoxy-1H-isoindole **6c,g,h** bilden mit O-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid in Ethanol analog die kristallisierbaren 3-Benzoyloximino-isoindolinium-chloride **8.3c,g,h** (R = Benzyl) mit respektablen Ausbeuten.

Die 3-Hydroximino- und 3-Benzoyloximino-isoindolinium-chloride **8.1c,e** und **8.3c,g** werden zweiphasig (Diethylether/2 N NaOH) deprotoniert und die 3-Hydroximino- sowie 3-Benzoyloximino-isoindoline **7** durch filtrative oder extraktive Aufarbeitung mit Ausbeuten von 43–83 % isoliert (vgl. Tab. II); die Deprotonierung ist reversibel.

3-Hydroximino-1-alkyl(aryl)-isoindoline (7)

Die 3-Hydroximino-isoindole **7.1** (R = H) lassen sich unmittelbar aus den 3-Methoxy-1H-isoindo-



(r₁) $\text{H}_2\text{N}-\text{OR} \cdot \text{HCl}$; Ethanol (1–2 h/60 °C)
(r₂) 1N NaOH; Diethylether (5 min/Raumtemp.)

len (**6**) nach Umsetzung mit einer methanolischen Lösung von Hydroxylamin durch Filtration in kristalliner Form mit Ausbeuten von ca. 60–95 % gewinnen (vgl. Tab. II). Bei den analogen Umsetzungen mit O-Methyl- und O-Benzyl-hydroxylamin werden ölig bis kristalline Produkte **7.2 g,h** mit R = Methyl (Ausb. 78–83 %) und **7.3c,g,h** mit R = Benzyl (Ausb. 73–90 %) erhalten.

3-Methoxy-1-*tert*-butyl-1H-isoindol (**6c**) reagiert nach DC-Kontrolle weder mit Hydroxylamin noch mit O-Benzyl-hydroxylamin; die Zielverbindungen **7.1c** und **7.3c** sind aber durch Deprotonierung

Tab. I. 3-Hydroximino- und 3-Benzoyloximino-1-alkyl(aryl)-isoindolinium-chloride (**8**); – IR (KBr)- und ¹H-NMR-spektroskopische Daten ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$).

	Ausb. [%]	Schmp. (Zers.) [°C]	IR ($\nu_{\text{C=N}}$) [cm^{-1}]	H-1 (s)	H-4 (m(d))	H-5/H-6 (m)	H-7 (m(d))	NH* (s)
(8.1c)	85	208	1685	4.47	7.93	7.61–7.74		7.97
(8.1e)	47	177	1670	6.01	7.99	7.62–7.79	7.42	8.43
(8.1k)	48	202–203	1680	6.50	7.99	7.61–7.76	7.35	8.19
(8.3c)	70	161	1665	4.66	8.45	7.26–7.57		8.77
(8.3 g)	80	139–140	1680	6.04	8.73	6.26–7.52		9.30
(8.3h)	54	140–141	1670	6.14	8.25	7.56–7.72	7.40–7.44	7.50

* Das NH-Signal ist verbreitert

R ¹ = a	H	g	2,4-Dimethylphenyl
b	Methyl	h	2,4-Dimethoxyphenyl
c	<i>tert</i> -Butyl	i	2,4-Dichlorphenyl
d	4-Methylphenyl	k	2,4,6-Trimethylphenyl
e	4-Methoxyphenyl	l	2,4,6-Trimethoxyphenyl
f	4-Nitrophenyl	m	2,3,4-Trimethoxyphenyl
		n	2,4,6-Trichlorphenyl

R = .1 R = H, .2 R = Methyl, .3 R = Benzyl.

Tab. II. 3-Hydroximino- und 3-Oximino-1-alkyl(aryl)-isoindoline (7).

Methode A: Herstellung aus 3-Methoxy-1H-isoindolen (6).

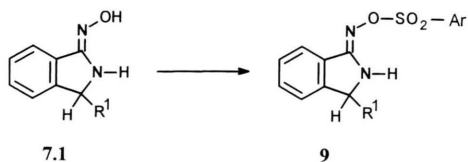
Methode B: Herstellung aus 3-Hydroximino- und 3-Oximino-1-alkyl-(aryl)-isoindolinium-chloriden (8).

	R ¹	R	Methode	Ausb. [%]	Schmp. (Zers.) [°C]
(7.1b)	Methyl	H	A	59	125–126
(7.1c)	<i>tert</i> -Butyl	H	B	83	141
(7.1d)	4-Methylphenyl	H	A	34	159–160
(7.1e)	4-Methylphenyl	H	A	80	184–185
			B	63	185–186
(7.1f)	4-Nitrophenyl	H	A	37	161–162
(7.1 g)	2,4-Dimethylphenyl	H	A	76	168–169
(7.1h)	2,4-Dimethoxyphenyl	H	A	88	157–158
(7.1i)	2,4-Dichlorphenyl	H	A	72	164–165
(7.1 l)	2,4,6-Trimethoxyphenyl	H	A	86	139–140
(7.1m)	2,3,4-Trimethoxyphenyl	H	A	96	174–176
(7.1n)	2,4,6-Trichlorphenyl	H	A	78	174–175
(7.2 g)	2,4-Dimethylphenyl	Methyl	A	78	49–50
(7.2h)	2,4-Dimethoxyphenyl	Methyl	A	83	Öl
(7.3c)	<i>tert</i> -Butyl	Benzyl	B	73	48
(7.3 g)	2,4-Dimethylphenyl	Benzyl	A	90	Öl
			B	43	Öl
(7.3h)	2,4-Dimethoxyphenyl	Benzyl	A	79	Öl

der entsprechenden Hydrochloride **8.1c** und **8.3c** zugänglich.

3-(4'-Toluolsulfonyloximino)-1-aryl-isoindoline (9)

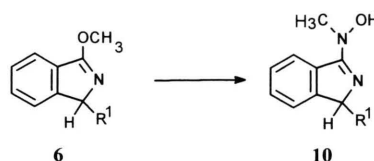
Amidoxime reagieren mit Arensulfonylchloriden ähnlich den Oximen [5]; die resultierenden Arensulfonyloximino-Verbindungen [6d, 7] sind reaktiv und nur in Ausnahmefällen isolierbar [6]. Die Reaktion von 3-Hydroximino-1-aryl-isoindolenen (**7.1**) mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid sollte entsprechend einen Zugang zu 3-(4'-Toluolsulfonyloximino)-1-aryl-isoindolenen (**9**) ermöglichen. **7.1 g** und **7.1h** wurden in Anlehnung an Literaturvorschriften [5a, 5c] mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid unter basischen Bedingungen umgesetzt. Die O-funktionellen Derivate **9 g** und **9h** sind stabil, kristallin und problemlos isolierbar (vgl. Tab. III).



Reaktionsbedingungen: Ar-SO₂-Cl, Aceton/NaOH; 2 h/Raumtemp.

N-(Methyl-hydroxylamino)-1-aryl-1H-isoindole (10)

Durch N-Substitution kann die Tautomerie der 3-Hydroxylamino-1-aryl-isoindoline (**3u**) eingeschränkt werden. Die 3-Methoxy-1-aryl-1H-isoindole (**6 g,h,i,l**) werden deshalb mit N-Methyl-hydroxylamin in Methanol umgesetzt und die kristallinen 3-(N-Methyl-hydroxylamino)-1-aryl-1H-isoindole (**10 g,h,i,l**) mit praktikablen Ausbeuten erhalten. Die Austauschreaktion verläuft einheitlich und die Aufarbeitung ist unproblematisch.



Reaktionsbedingungen: CH₃-NH-OH, Methanol; 12 h/Raumtemp.

Zusammenfassung

Die Reaktion von 3-Methoxy-1-alkyl(aryl)-1H-isoindolen (**6**) mit Hydroxylamin sowie mit O- und N-substituierten Hydroxylaminen ist ein elegantes und generelles Herstellungsverfahren für 3-Hydroximino- und 3-Alkyloximino-1-alkyl(aryl)-isoindoline (**7**) und 3-(N-Methyl-hydroxylamino)-1-

Tab. III. 3-(4'-Toluolsulfonyloximino)-1-aryl-isoindoline (**9**). IR (KBr)-, UV (Methanol)-, ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Daten (CDCl₃).

	R¹					Ausb. [%]	Schmp. (Zers.) [°C]		
(9 g)	2,4-Dimethylphenyl					94	119–120		
(9 h)	2,4-Dimethoxyphenyl					51	88–89		
	ν(NH)	ν(CN)	ν(S=O)	[cm⁻¹]		λ_{max} (lg ε)		[nm]	
(9 g)	3390	1640	1360	1180		220 (4.50)	264 (3.89)	272 (3.83)	282 (3.73)
(9 h)	3400	1635	1355	1185	1170	224 (4.50)	264 (3.93)	273 (3.93)	281 (3.86)
	H-1 (s)	H-4 (m(d))	H-5/H-6 (m)	H-7		NH (m(d))	C-1 (d)	C-3 (s)	
(9 g)	5.87	7.66	7.29–7.94	7.07		6.21	62.09	159.58	
(9 h)	6.08	7.66		7.26–7.95		6.21	58.46	160.81	

Tab. IV. 3-(N-Methyl-hydroximino)-1-aryl-1H-isoindole (**10**).IR (KBr)-, UV (Methanol)-, ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Daten (CDCl₃/CF₃COOH).

	R¹				Ausb. [%]	Schmp. [°C]			
(10 g)	2,4-Dimethylphenyl				42	105–106			
(10 h)	2,4-Dimethoxyphenyl				67	134–135			
(10 i)	2,4-Dichlorphenyl				84	129–130			
(10 l)	2,4,6-Trimethoxyphenyl				68	172–173			
		ν [cm^{−1}]			λ_{max} (lg ϵ) [nm]				
(10 g)	3500–2600	1680			222 (4.18)	234 (4.10)	263 (3.45)		
(10 h)	3500–2700	1680	1600	1205	203 (4.67)	232 (4.23)	273 (3.62)	280 (3.60)	
(10 i)	3500–2400	1675			/	/	/	/	
(10 l)	3600–2500	1635	1600	1200	201 (4.53)	238 (4.10)	274 (3.76)	302 (3.54)	
	NCH₃ (s)	H-1 (s)	H-4 (m(d))	H-5/H-6 (m)	H-7 (m(d))	NCH₃ (q)	C-1 (d)	C-3 (s)	
(10 g)	3.00			6.83–7.82/8.04–9.11		30.60	51.67	161.23	
(10 h)	2.94	6.43		7.37–7.67		29.77	56.14	166.47	
(10 i)	3.11	6.22		7.26–8.27		/	/	/	
(10 l)	3.14	6.24		7.69–7.85		29.96	56.48	168.31	

aryl-1H-isoindole (**10**). Die Deprotonierung von 3-Hydroximino- und 3-Alkyloximino-1-alkyl(aryl)-isoindolinium-chloriden (**8**) kann als komplementäres Verfahren angewendet werden, obwohl die Gesamtausbeute geringer ist.

Konstitution und Konfiguration der stabilen semi-cyclischen Amidoxime lassen sich aus spektroskopischen Untersuchungen durch Vergleich ableiten und werden exemplarisch durch Röntgen-

strukturanalyse gesichert. Reaktionen der 3-Hydroximino-isoindoline **7** mit elektrophilen Reagenzien belegen die dominierende Reaktivität der Hydroximino-Gruppe und sind die Basis für weiterführende Synthesen, die den Zugang zu interessanten Substanzklassen eröffnen.

Diskussion der spektroskopischen Daten

Die spektroskopischen Befunde sind für die strukturelle Differenzierung unterschiedlich aussagekräftig.

Die IR-Spektren der kationischen 3-Methoxy-1-alkyl(aryl)-1H-isoindolium-trifluormethansulfonate [$\nu = 1620\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$] und der neutralen 3-Methoxy-1H-isoindole [$\nu = 1620\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$] mit cyclischer CN-Doppelbindung sind die Vergleichsbasis [3].

Die IR-Spektren der neutralen 3-Hydroximino- und 3-Alkyloximino-isoindoline **7.1**, **7.2** und **7.3** (vgl. Tab. V) sowie der kationischen 3-Hydroximino- und 3-Benzylloximino-isoindolinium-chloride **8.1** und **8.3** zeigen die gleiche Tendenz: für die intensiven CN-Absorptionsbanden $\nu = 1650\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$ und $\nu = 1665\text{--}1685\text{ cm}^{-1}$ ist die Verschiebung nach höheren Wellenzahlen signifikant. Dieser Befund steht mit einer exo-cyclischen CN-Doppelbindung oder zumindest mit einem beträchtlichen Doppelbindungsgrad in Einklang. Im Fall der 3-Arylsulfonyl-oximino-isoindoline **9** mit einer CN-Absorptionsbande bei $\nu = 1640\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$ ist dieser Trend geringer ausgeprägt (vgl. Tab. III).

In den IR-Spektren der 3-[N-Methyl-hydroxylamino]-1-aryl-1H-isoindole (**10**) besteht für die CN-Absorptionsbande [$\nu = 1635\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$]

Übereinstimmung mit den 3-Hydroximino- und 3-Alkyloximino-isoindolinen (**7**). Nach diesem Vergleich sind die IR-spektroskopischen Befunde nur bedingt zur strukturellen Differenzierung verwendbar.

Für die Konstitution sind die ^1H -NMR-Signale von H-1 in Nachbarstellung zum Heteroatom und für H-4 in peri-Stellung zur N-funktionellen Gruppe in 3-Position aussagekräftig. In den ^{13}C -Spektren werden die chemischen Verschiebungen für C-1 als Vergleichsbasis verwendet; die Werte für C-3 sind weniger zur Differenzierung geeignet, da die Hybridisierung weitgehend unabhängig von der Positionierung der CN-Doppelbindung sein dürfte.

Die ^1H -NMR-Spektren der Isoindoline **7.1**, **7.2** und **7.3** müssen wegen der Löslichkeit in $\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1) aufgenommen werden; durch die Trifluoressigsäure sollte das exo-cyclische basische Zentrum protoniert werden; relevant ist deshalb ein Vergleich mit den Isoindolinium-chloriden **8.1** und **8.3**.

Der Substituenteneinfluß auf die chemischen Verschiebungen von H-1 ist deutlich erkennbar:

$\text{R}^1 = \text{tert-Butyl}$: $\delta = 4.38 \pm 0.03\text{ ppm}$,

$\text{R}^1 = \text{Methyl}$: $\delta = 6.05 \pm 0.04\text{ ppm}$.

Bei den Aryl-Gruppen ist die Schwankungsbreite durch elektronische Effekte von Acceptor-

Tab. V. 3-Hydroximino- und 3-Oximino-1-alkyl(aryl)-isoindoline (**7**).
IR (KBr)- und UV (Methanol)-spektroskopische Daten.

	$\nu(\text{NH})$ [cm^{-1}]	$\nu(\text{C=N})$		λ_{max} (lg ϵ)	[nm]
(7.1a)	3400	1660		226 (3.96)	269 (3.48)
(7.1b)	3420	1660	198 (3.79)	223 (3.36)	268 (3.02)
(7.1c)	3480	1665		228 (4.01)	271 (3.78)
(7.1d)	3460	1670	198 (4.25)	220 (4.35)	271 (3.81)
(7.1e)	3450	1670		226 (4.35)	273 (3.87)
(7.1f)		1670	202 (4.59)	223 (4.18)	270 (3.67)
(7.1 g)	3440	1665	208 (4.50)	214 (4.37)	272 (3.80)
(7.1h)	3450	1680	199 (4.72)	222 (4.26)	277 (3.90)
(7.1i)	3430	1670	200 (4.79)	224 (4.33)	270 (3.82)
(7.1 l)	3420	1665	200 (4.60)	225 (4.24)	271 (3.72)
(7.1m)	3430	1670	198 (4.80)	218 (4.44)	272 (3.86)
(7.1n)	*	1670	202 (4.82)	223 (4.41)	268 (3.83)
(7.2 g)	*	1630	207 (4.45)	221/225 (3.86)	261 (3.38)
(7.2h)	*	1650		221 (4.31)	275 (3.99)
(7.3c)	3460	1650	217 (4.04)		273 (3.86)
(7.3 g)	3420	1650		222 (4.10)	269 (3.64)
(7.3h)	3430	1650		224 (4.11)	276 (3.79)

* In diesen Fällen wird eine breite Bande von *ca.* $\nu = 3500\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ beobachtet und keine scharfe NH-Bande festgestellt.

Tab. VI. 3-Hydroximino- und 3-Oximino-1-alkyl(aryl)-isoindoline (**7**).
¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopische Daten (CDCl₃/CF₃COOH).

	H-1 (s)	H-4 (m(d))	H-5/H-6 (m)	H-7 (m(d))	XH* (s)	C-1 (d)	C-3 (s)	C-3a (s)	C-7a (s)
(7.1 a)	4.95		7.50–8.20		8.65	/	/	/	/
(7.1 b)	5.09		7.56–7.82		8.41	59.70	159.88	148.61	123.25
(7.1 c)	4.41	7.79		7.32–7.43	/	69.39	155.29	143.17	132.39
(7.1 d)	5.93	7.96	7.53–7.69	7.35	8.56	66.69	159.19	147.63	139.87
(7.1 e)	5.89	7.97	7.51–7.60	7.31	8.72	66.17	160.39	147.50	**
(7.1 f)	6.90	7.97	7.63–7.79	7.39	8.48				
(7.1 g)	6.24	7.94	7.57–7.73	7.37	8.38	64.27	159.49	147.83	**
(7.1 h)	6.35	7.90	7.58–7.78	7.52	8.19	62.15	159.47	147.06	124.90
(7.1 i)	6.52	7.99	7.62–7.76	6.94	8.58	62.82	159.55	146.13	136.34
(7.1 l)	**	7.86	7.49–7.66	7.33	7.99	57.97	162.41	148.77	124.27
(7.1 m)	6.19	7.93	7.57–7.75	7.49	8.43	62.75	159.22	**	124.00
(7.1 n)	6.83	8.03	7.57–7.72	7.33	8.97	61.75	159.82	144.55	**
(7.2 g)	6.01			6.90–7.70					
(7.2 h)	6.09	7.72		7.26–7.46		/	/	/	/
(7.3 c)	4.35	7.69		7.27–7.46		69.47	154.80	143.03	132.39
(7.3 g)	5.49	7.75		6.87–7.39		61.34	154.75	145.25	**
(7.3 h)	6.16			7.33–7.91		57.55	154.81	145.20	131.05

* Das Signal ist verbreitert, so daß eine eindeutige Zuordnung (NH oder OH) nicht möglich ist.

** Eine genaue Zuordnung ist problematisch, da weitere Signale im gleichen Bereich registriert werden.

Gruppen in *p*-Stellung und durch räumliche Wechselwirkung mit Substituenten in *o*-Stellung bedingt: $\delta = 5.91 \pm 0.02$ ppm ist der Standardwert für eine Aryl-Gruppe mit *p*-Substitution und $\delta = 6.35 \pm 0.16$ ppm ist die Folge bei einer Aryl-Gruppe mit *o*-Substitution.

In den ¹H-NMR-Spektren der 3-Hydroximino- und 3-Benzoyloximino-isoindolinium-chloride **8.1** und **8.3** ist das Singulett von H-1 struktur-spezifisch; die Signallage $\delta = 4.70 \pm 0.04$ ppm ($R^1 = \text{tert-Butyl}$) und $\delta = 6.07 \pm 0.06$ ppm ($R^1 = \text{Aryl}$) wird naturgemäß durch die Alkyl- und Aryl-Gruppen beeinflusst. Die singuläre Abweichung von dem Mittelwert wird durch *o*-ständige Methyl-Gruppen bedingt und ist ein Indiz für die verdrehte Orientierung der Aryl-Gruppe.

Die chemischen Verschiebungsdifferenzen von H-1 zwischen **7.1** und **8.1** sind bei den Aryl-Gruppen minimal [$\Delta\delta = 0.02$ – 0.12 ppm]; die *tert*-Butyl-Gruppe verursacht eine Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta = 0.32$ ppm. Die Verschiebungswerte [$\delta = 5.97 \pm 0.10$ ppm] der 3-Arylsulfonyl-oximino-isoindoline **9** entsprechen dem Erwartungsbereich für die exo-cyclische CN-Doppelbindung.

Im Fall der 3-[N-Methyl-hydroxylamino]-1H-isoindole (**10**) sind die chemischen Verschiebungen von H-1 Substituenten-abhängig; für **10i** [$R^1 = 2,4$ -Dichlorphenyl] und **10 l** [$R^1 = 2,4,6$ -Trimeth-

oxyphenyl] sind Singulett bei $\delta = 6.22$ – 6.24 ppm typisch; in beiden Fällen besteht Übereinstimmung mit den Signallagen der entsprechenden 3-Methoxy-1-aryl-1H-isoindole (**6i**) und (**6l**) [$\delta = 6.23$ und 6.25 ppm]. Für **10h** [$R^1 = 2,4$ -Dimethoxyphenyl; $\delta = 6.17$ ppm] ist die Übereinstimmung geringer. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Befunde sind ein Hinweis für die 1H-Form **10** mit cyclischer CN-Doppelbindung.

Die chemischen Verschiebungen des peri-ständigen Protons H-4 der neutralen Isoindoline **7** werden von den Substituenten nur tendenziell beeinflusst; die O-Benzyl-Gruppe hat offensichtlich bei den neutralen Isoindolinen **7** keinen markanten Effekt auf die chemische Verschiebung.

R = H: $\delta = 7.91 \pm 0.12$ ppm,R = Methyl: $\delta = 7.68 \pm 0.03$ ppmR = Benzyl: $\delta = 7.83 \pm 0.08$ ppm

Die chemischen Verschiebungen von H-4 zwischen **7.1c,e** und **8.1c,e** [$\delta = 7.83 \pm 0.08$ ppm] unterscheiden sich nur geringfügig [$\Delta\delta = 0.02$ – 0.14 ppm]. Durch die O-Benzyl-Gruppe [$\delta = 8.49 \pm 0.24$ ppm] wird aber ein markanter Unterschied [$\Delta\delta = 0.76$ – 1.02 ppm] verursacht. Die O-Benzyl-Gruppe bewirkt bei den 3-Hydroximino-isoindolinium-Salzen **8.3c,g,h** für H-4 in peri-Stellung eine unerwartete Tieffeldverschiebung [$\Delta\delta = 0.53$ ppm];

vgl. Tab. I. Die Protonen der O-Benzyl-Gruppe werden durch AB-Signale [$\delta = 5.14\text{--}5.24$ ppm] mit einer geminalen Kopplungskonstanten [$^2J = 10.5\text{--}11.0$ Hz] repräsentiert; das protonierte Stickstoffatom bedingt anscheinend die sterische Fixierung der Benzyl-Gruppe, so daß die Protonen der CH₂-Gruppe magnetisch inäquivalent werden. Die Übereinstimmung der chemischen Verschiebungen für die OCH₂-Gruppen [$\delta = 5.15 \pm 0.04$ ppm] von **7.3c,g,h** ist auffällig.

Bei den 3-Arylsulfonyl-oximino-isoindolinen **9** liegen die chemischen Verschiebungen für das peri-ständige Proton H-4 in dem Erwartungsbereich [$\delta = 7.66$ ppm]. Im Fall der 3-[N-Methyl-hydroxylamino]-1H-isoindole **10** ist ein Vergleich der H-4-Signale wegen Überlagerung mit aromatischen Protonen nicht möglich.

In den ¹³C-Spektren der 3-Hydroximino- und 3-Alkyloximino-isoindoline **7** wird für C-1 der cyclischen Methin-Gruppe ein Substituenten-abhängiges Dublett mit folgenden Schwerpunktlagen registriert:

R¹ = *tert*-Butyl: $\delta = 69.39\text{--}69.47$ ppm,

R¹ = Aryl: $\delta = 57.55\text{--}66.69$ ppm.

Die Schwankungsbreite für R¹ = Aryl wird durch *o*-Substitution bedingt: $\delta = 66.42 \pm 0.25$ ppm ist der Standardwert für *p*-Substitution und $\delta = 57.76 \pm 0.21$ ppm der Vergleichswert für *o*-Substitution. Für C-3 wird erwartungsgemäß ein relativ lagekonstantes Singulett bei $\delta = 154.75\text{--}162.41$ ppm ermittelt.

Im Fall der 3-Arylsulfonyl-oximino-isoindoline **9** resultieren folgende Schwerpunktlagen für die chemischen Verschiebungen: $\delta = 60.27 \pm 1.81$ ppm für C-1 und $\delta = 160.19 \pm 0.61$ ppm für C-3.

In den ¹³C-Spektren der 3-[N-Methyl-hydroxylamino]-1-aryl-isoindole (**10 g,h,i**) ist das relativ lagekonstante Quartett der N-CH₃-Gruppe [$\delta = 29.77\text{--}30.60$ ppm] signifikant. C-1 der cyclischen Methin-Gruppe bedingt ein Singulett bei $\delta = 51.67\text{--}56.48$ ppm und C-3 ein Singulett bei $\delta = 161.23\text{--}168.31$ ppm.

Die ¹³C-Befunde von C-1 und C-3 korrespondieren für die struktur-identischen Isoindoline **7** und **9**; die Unterschiede der chemischen Verschiebungen von C-1 gegenüber den 1H-Isoindolen **10** sind signifikant; die Lage der CN-Doppelbindung wirkt sich auf die chemischen Verschiebungen von C-3 marginal aus.

Nach den vorliegenden Befunden ist eine strukturelle Zuordnung nur auf der Basis von NMR-Vergleichsdaten zuverlässig.

Röntgenstrukturanalyse

Die spektroskopischen Daten bestätigen die Konstitution der 3-Hydroximino- und 3-Alkyloximino-1-alkyl(aryl)-isoindoline (**7**); Konfigurationsermittlungen und Konformationsanalysen sind auf diesem Weg nicht eindeutig möglich; deshalb wurde eine Röntgenstrukturanalyse des 3-Hydroximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolins (**7.1 g**) ausgeführt.

Um die benötigten Einkristalle zu gewinnen, löst man 50 mg **7.1 g** in Methanol unter Erwärmen und läßt 2 d bei Raumtemp. kristallisieren. Bei der Züchtung der Einkristalle werden im allgemeinen Nadeln gebildet; wegen der Qualität der erhaltenen Kristalle konnten nur wenig Reflexe gemessen werden.

In der orthorhombischen Elementarzelle (Raumgruppe Pna2) liegen acht Moleküle vor, die zum Teil über Wasserstoffbrücken verbunden sind, so daß eine polyzentrische Helix gebildet wird (vgl. Abb. 1); diese Anordnung ist für die Bildung der nadelförmigen Kristalle und die geringe Löslichkeit der 3-Hydroximino-isoindoline (**7.1**) verantwortlich.

Die Hydroxy-Gruppe an der Imino-Gruppe befindet sich in *anti*-Stellung zum benzoiden Ring; die theoretischen Überlegungen und spektroskopischen Hinweise für eine bevorzugte Z-Konfiguration werden damit bestätigt. Der relativ geringe Abstand [$2.77(1)$ Å] im Kristallgitter zwischen dem Stickstoffatom N(2) und dem Sauerstoffatom

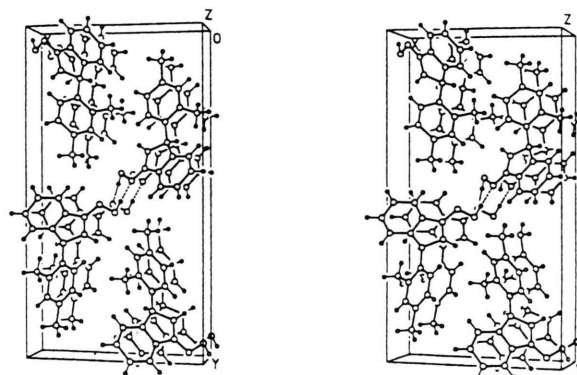


Abb. 1. Stereoskopische Ansicht der Elementarzelle.

O(3) deutet auf eine intramolekulare Wasserstoffbrücke hin, die eine zusätzliche Stabilisierung der Z-Konfiguration bewirken dürfte [6b, 6l, 6k]; eine E/Z-Isomerisierung wird daher – im Gegensatz zu N,N-disubstituierten Amidoximen – erschwert [9a-c]. Die Aryl-Gruppe nimmt bezogen auf das heterocyclische Grundgerüst eine sterisch günstige Konformation ein; die nahezu vertikale Orientierung wird durch den Dihedral-Winkel [82.5(4)°] belegt (vgl. Abb. 2 und 3). Die Methyl-Gruppe in *o*-Stellung ist der cyclischen Methin-Gruppe zugewandt.

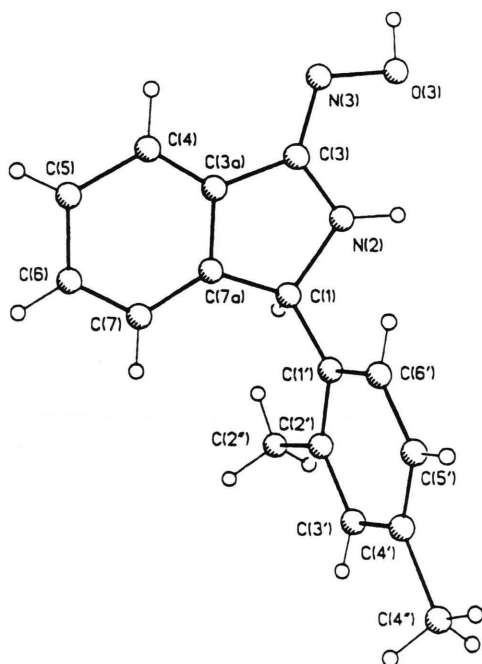


Abb. 2. Molekülstruktur von 3-Hydroximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolin (**7.1 g**).

Die cyclische N(2)-C(3)-Bindung [1.33(2) Å] und die exo-cyclische CN-Bindung C(3)-N(3) [1.32(1) Å] haben ähnliche Bindungslängen; für die N(2)-C(1)-Bindung wird eine ungewöhnliche Bindungslänge [1.55(1) Å] ermittelt.

Ein Vergleich der CN-Bindungslängen mit struktur-ähnlichen Verbindungen – 1H-Isoindolen, Amidoximen und Oximen (vgl. Tab.VIII) – läßt auf eine mesomere Wechselwirkung zwischen der endo-cyclischen Gruppe [N(2)-C(3)] und der exo-cyclischen Gruppe [C(3)-N(3)] schließen, da die Bindungslängen zwischen den Werten für CN-Einfachbindungen [1.475 Å] und CN-Doppelbindungen [1.265 Å] liegen. Dieser Befund stimmt

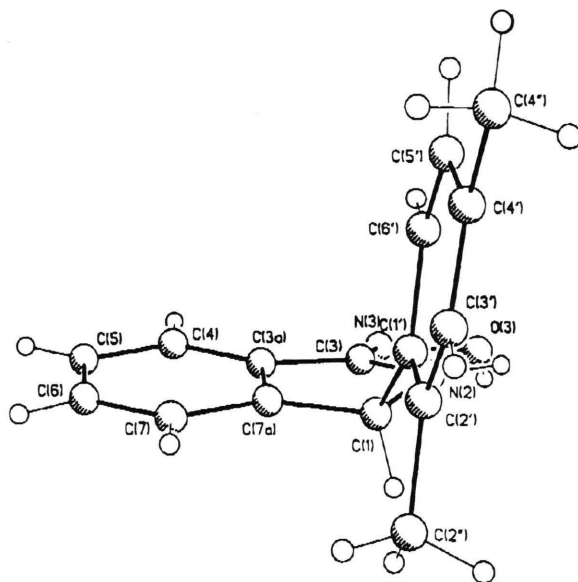
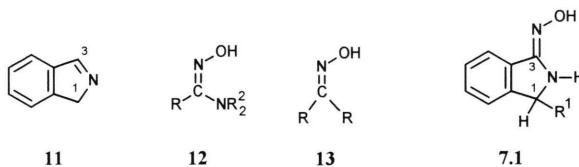


Abb. 3. Perspektivische Abbildung der Molekülstruktur 3-Hydroximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolin (**7.1 g**).

mit bisherigen Untersuchungen an Amidoximen [6k, 6l] überein, die einen Doppelbindungsgrad der CN-Bindung der Imino-Gruppe von 42–52% für N-unsubstituierte Amidoxime (z. B. Formamidoxim **12**, R = R² = H) und von 30% für N-disubstituierte Vertreter (z. B. N,N-Dimethyl-formamidoxim **12**, R = H, R² = Methyl) ergeben [6 l].



Die Röntgenstrukturanalyse beweist die bevorzugte Z-Konfiguration der 3-Hydroximino-1-aryl-isoindoline (**7.1**) und bestätigt Vermutungen bezüglich der Konformation der Aryl-Gruppe [2] sowie der inter- und intramolekularen Wasserstoffbrücken. Die Molekülparameter sind wichtige Vergleichswerte für anellierte Hetarene ebenso wie für N-mono-substituierte Amino-xime, für die bisher nur vereinzelt kristallographische Daten vorliegen [10, 12, 13].

Bindungswinkel

C(7a)–C(1)–C(1')	116(1)	C(3a)–C(7a)–C(7)	118(1)
N(2)–C(1)–C(1')	112.2(9)	C(1)–C(7a)–C(7)	129(1)
N(2)–C(1)–C(7a)	100.0(8)	C(1)–C(7a)–C(3a)	112(1)
C(1)–N(2)–C(3)	110.6(9)	C(1)–C(1')–C(6')	121(1)
N(2)–C(3)–C(3a)	110.1(9)	C(1)–C(1')–C(2')	124(1)
N(2)–C(3)–N(3)	126(1)	C(2')–C(1')–C(6')	115(1)
N(3)–C(3)–C(3a)	124(1)	C(1')–C(2')–C(3')	122(1)
C(3)–N(3)–O(3)	108.6(8)	C(1')–C(2')–C(2'')	119(1)
C(3)–C(3a)–C(7a)	106(1)	C(2'')–C(2')–C(3')	119(1)
C(3)–C(3)–C(4)	132(1)	C(2')–C(3')–C(4')	121(1)
C(4)–C(3a)–C(7a)	122(1)	C(3')–C(4')–C(5')	121(1)
C(3a)–C(4)–C(5)	119(1)	C(3')–C(4')–C(4'')	120(1)
C(4)–C(5)–C(6)	117(1)	C(4'')–C(4')–C(5')	117(1)
C(5)–C(6)–C(7)	124(1)	C(4')–C(5')–C(6')	117(1)
C(6)–C(7)–C(7a)	119(1)	C(1')–C(6')–C(5')	124(1)

Tab. VIIa. 3-Hydroximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolin (**7.1 g**). – Bindungswinkel.**Torsionswinkel**

N(2)–C(1)–C(7a)–C(3a)	1(1)	N(2)–C(3)–N(3)–O(3)	1(2)
C(7a)–C(1)–N(2)–C(3)	–6(1)	C(3a)–C(3)–N(3)–O(3)	–177(1)
C(1)–N(2)–C(3)–C(3a)	11(2)	C(3)–C(3a)–C(7a)–C(1)	5(2)
N(2)–C(3)–C(3a)–C(7a)	–9(2)		

Tab. VIIb. 3-Hydroximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolin (**7.1 g**). Torsions- und Dihedralwinkel.**Dihedralwinkel**

Nr. Ebene durch die Atome

1	C(1), N(2), C(3), C(3a), C(7a)
2	C(3a), C(4), C(5), C(6), C(7), C(7a)
3	C(1'), C(2'), C(3'), C(4'), C(5'), C(6')

Winkel: 1,2 3.0(5) 1,3 80.5(5) 2,3 82.5(4)

Tab. VIII. Vergleich der Bindungslängen zwischen 1H-Isoindol (**11**), Formamid-oxim (**12**, Lit. [6 g.l, 9c,d, 11]), Oximen (**13**, Lit. [11]) und 3-Hydroximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolin (**7.1 g**, R¹=2,4-Dimethylphenyl).

Bindung	Bindungslänge [Å]			
C=N	1.290	1.278–1.288	1.253–1.306	1.33(2) [C(3)–N(3)] 1.32(1) [N(2)–C(3)]
C–N	1.463	1.334–1.394	/	1.55(1) [C(1)–N(2)]
N–O	/	1.415–1.424	1.321–1.415	1.39(1)

Experimenteller Teil

Die Arbeiten wurden unter Stickstoff und Ausschluß von Feuchtigkeit ausgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel waren getrocknet und mit Inertgas gesättigt. Die Analysesubstanzen wurden 24 h bei Raumtemp. und 5×10^{-3} Torr über Phosphor(V)-oxid getrocknet.

¹H-NMR-Spektren (Tetramethylsilan als interner Standard): Bruker AW 300 (300 MHz); ¹³C-NMR-Spektren: Bruker AM 300 (75.5 MHz). – Massenspektren: Atlas MAT CH 7 und Finnigan MAT 8230; aufgeführt werden Peaks mit einer re-

lativen Intensität I > 10%. – IR-Spektren: Philips PU 9706; als KBr-Preßling oder Flüssigkeitsfilm. – UV-Spektren: Varian Cary 17 D. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Büchi-Gerät (510) und Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Thermovar HTL B11). – Elementaranalysen: Analytisches Labor des Instituts für Chemie der Universität Dortmund. – Für die analytische DC wurden Fertigplatten (Kieselgel, F 254/Merck AG) verwendet.

Im Rahmen der Vorschriften werden spektroskopische Daten aufgeführt, sofern diese nicht in den Tabellen des theoretischen Teils zu finden sind bzw. weitergehende Informationen enthalten sind.

Hydroxylamin-hydrochlorid und O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid wurden in handelsüblicher Form (Firma Janssen) eingesetzt.

Die Komponenten **6b**, **6d-l** und **6n** wurden bereits beschrieben [3]; die folgenden Verbindungen **6c**, **6m** werden nach dem bewährten Verfahren hergestellt [1,2,3].

3-tert-Butyl-isoindolin-1-on

10.3 g (50.0 mmol) 3-tert-Butyl-3-hydroxy-1(3H)-benzo[c]furanon [2.14] werden in 45 g (40 ml; 1.0 mol) dest. Formamid und 23 g (19 ml; 0.50 mol) Ameisensäure suspendiert und 6 h bei 140–150 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch läßt man auf 100 °C abkühlen, setzt 50 ml heißes Wasser zu und rührt die Suspension (20 h bei Raumtemp.). Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 3mal 50 ml Wasser gewaschen und i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet; Ausb. 7.5 g (79 %) analysenreines Isoindolin-1-on mit Schmp. 179 °C; $R_f = 0.44$ (Kieselgel/Diethylether).

$C_{12}H_{15}NO$ (189.25)

Ber. C 76.16 H 7.99 N 7.40%,
Gef. C 76.39 H 8.05 N 7.25%.

IR (KBr): $\nu = 3240\text{--}3150\text{ cm}^{-1}$, 3080, 2920, 1690–1670, 1610, 1465, 1395, 1355, 1220, 1140, 790, 770, 730, 620. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.03$ [s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 4.35 (s; 1H, H-3), 7.33–7.62 (m; 3H, H-5 bis H-7), 7.86 (m(d), $J_{4,5} = 7.3$ Hz; 1H, H-4), 8.46 (s, breit; 1H, NH, H/D-Austausch). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 26.39$ [q; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.19 [s; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 66.46 (d; C-3), 133.02 (s; C-7a), 145.76 (s; C-3a), 171.51 (s; C-1). – MS (70 eV, 80 °C): m/z (%) = 133 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 132 (26, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 77 (20).

3-Methoxy-1-tert-butyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat

1.88 g (10.0 mmol) 3-tert-Butyl-isoindolin-1-on werden in 25 ml absol. Dichlormethan mit 1.7 ml (15 mmol) Trifluormethansulfonsäuremethylester 48 h bei Raumtemp. umgesetzt; man fällt durch Zugabe von 100 ml absol. Diethylether und rührt die Suspension 30 min bei 0 °C. Das farblose Salz wird unter Stickstoff abgesaugt, mit 3mal 30 ml absol. Diethylether gewaschen und i. Vak. getrocknet; Ausb. 2.5 g (72 %), Schmp. 148–149 °C.

$C_{14}H_{18}F_3NO_4S$ (353.36)

Ber. C 47.59 H 5.13 N 3.98%,
Gef. C 47.66 H 5.40 N 4.11%.

IR (KBr): $\nu = 3140\text{ cm}^{-1}$, 3100, 3080–3020, 3000–2940, 1660–1630, 1610, 1490, 1440, 1425,

1360, 1285, 1240, 1220, 1160, 1025, 955, 740, 630. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.11$ [s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 4.67 (s; 3H, CH_3O), 5.00 (s; 1H, H-1), 7.61–7.73, 7.80–7.91 (2m(t); 2H, H-5, H-6), 7.78 (m(d), $J_{7,6} = 6.7$ Hz; 1H, H-7), 7.93 (m(d), $J_{4,5} = 7.0$ Hz; 1H, H-4), 11.80 (s, verbreitert; 1H, NH). – MS (70 eV, 131 °C): m/z (%) = 147 (67, $\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{SO}_3$, $-\text{C}_4\text{H}_9$), 146 (11), 133 (16), 132 (100, $\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{SO}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_4\text{H}_9$), 77 (10), 69 (18).

3-Methoxy-1-tert-butyl-1H-isoindol (6c)

3.6 g (10 mmol) 3-Methoxy-1-tert-butyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat suspendiert man in 40 ml Diethylether, fügt 40 ml 2 N Na_2CO_3 -Lösung zu und rührt 1.5 h bei Raumtemp. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 3mal 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase trocknet man mit Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab; Ausb. 1.9 g (95%) ölige Kristalle, Schmp. 18–20 °C; $R_f = 0.56$ (Kieselgel/Diethylether).

IR (Film): $\nu = 2980\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$, 2880, 1625, 1595, 1575, 1450, 1440, 1360, 1200, 1185, 1140, 1040, 1010, 980, 775, 730, 660. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.02$ [s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 4.08 (s; 3H, CH_3O), 4.42 (s; 1H, H-1), 7.32–7.35, 7.49–7.56 (2m; 4H, H-4 bis H-7). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 27.15$ [q; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.23 [s; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 54.89 (q; CH_3O), 77.81 (d; C-1), 133.51 (s; C-7a), 154.29 (s; C-3a), 168.94 (s; C-3). – MS (70 eV, 20 °C): m/z (%) = 147 (91, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 146 (11, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 132 (100). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 220 nm (sh, 3.48), 235 (3.81), 278 (2.46), 281 (2.59).

3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-isoindolin-1-on

4.18 g (25.0 mmol) 3-Chlor-isoindolin-1-on [2, 3, 15] werden in 100 ml absol. 1,2-Dichlorethan suspendiert und mit 8.41 g (50.0 mmol) 1,2,3-Trimethoxybenzol und 2.5 g (15 mmol) FeCl_3 bei Raumtemp. versetzt. Die Reaktionsmischung rührt man 24 h bei Raumtemp. und fügt bei 0–5 °C 150 ml 2 N HCl zu. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 3mal 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wäscht man mit 2mal 50 ml ges. NaHCO_3 -Lösung und mit 2mal 50 ml Wasser; nach Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Den ölig-kristallinen Rückstand digeriert man 30 min mit 80 ml Diethylether und saugt den Niederschlag ab; Ausb. 4.25 g (57 %) farblose Kristalle mit Schmp. 143–145 °C; $R_f = 0.53$ (Kieselgel/Diethylether).

C₁₇H₁₇NO₄ (299.32)

Ber. C 68.22 H 5.72 N 4.68%,

Gef. C 67.92 H 5.68 N 4.52%.

IR (KBr): ν = 3120–3050 cm⁻¹, 3070, 2950, 1730–1680, 1595, 1490, 1470, 1430, 1415, 1355, 1320, 1285, 1275, 1260, 1195, 1110–1080, 1030, 940, 790, 775, 730, 700. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.81, 3.89, 3.96 (3s; 9H, CH₃O-2', CH₃O-3', CH₃O-4'), 5.97 (s; 1H, H-3), 6.55, 6.74 (2d, $J_{5,6}$ = 8.7 Hz; 2H, H-5', H-6'), 7.38 (m(d), $J_{7,6}$ = 7.4 Hz; 1H, H-7), 7.41–7.52 (m; 2H, H-5, H-6), 7.85 (m(d); 1H, H-4). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 55.45, 60.62, 61.03 (3q; CH₃O-2', CH₃O-3', CH₃O-4'), 55.82 (d; C-3), 131.44 (s; C-4a), 148.09 (s; C-3a), 171.30 (s; C-1). – MS (70 eV, 130 °C): m/z (%) = 300 (19, M⁺+1), 299 (100, M⁺), 284 (27), 270 (19), 268 (35), 240 (49).

3-Methoxy-1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1H-isoindolinium-trifluormethansulfonat

3.00 g (10.0 mmol) 3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-isoindolin-1-on werden in 30 ml absol. Dichlormethan mit 1.7 ml (15 mmol) Trifluormethansulfonsäuremethylester 48 h bei Raumtemp. umgesetzt; man fällt durch Zugabe von 150–200 ml absol. Diethylether und rührt die Suspension 30 min bei 0 °C. Das farblose Salz wird unter Stickstoff abgesaugt, mit 3mal 30 ml absol. Diethylether gewaschen und i. Vak. getrocknet; Ausb. 4.39 g (95%) farblose Kristalle, Schmp. 139–140 °C.

C₁₉H₂₀F₃NO₇S (463.43)

Ber. C 49.24 H 4.35 N 3.02%,

Gef. C 49.39 H 4.42 N 3.01%.

IR (KBr): ν = 3140 cm⁻¹, 3000, 1650, 1610, 1490, 1465, 1440, 1420, 1370, 1290, 1270, 1250, 1220, 1165, 1145, 1100, 1030, 955, 790, 730, 630. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.51, 3.82, 3.85 (3s; 9H, CH₃O-2', CH₃O-3', CH₃O-4'), 4.59 (s; 3H, CH₃O), 6.29 (s; 1H, H-1), 7.49 (m(d); $J_{7,6}$ = 7.7 Hz; 1H, H-7), 7.64–7.70, 7.76–7.85 (2m(t); 2H, H-5, H-6), 7.95 (m(d), $J_{4,5}$ = 7.7 Hz; 1H, H-4), 12.29 (s, verbreitert; 1H, NH). – MS (70 eV, 150 °C): m/z (%) = 313 (46, M⁺-CF₃SO₃H), 299 (31), 298 (100, M⁺-CF₃SO₃H, -CH₃).

3-Methoxy-1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1H-isoindol (6m)

3.47 g (7.50 mmol) 3-Methoxy-1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-1H-isoindolinium-trifluormethansulfonat suspendiert man in 20 ml Diethylether, fügt 20 ml 2 N Na₂CO₃-Lösung zu und rührt 30 min bei Raumtemp. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 3mal 30 ml Diethylether extrahiert.

Die vereinigte organische Phase trocknet man mit Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel ab; Ausb. 1.53 g (65 %) **6m**, farblose Kristalle mit Schmp. 75–76 °C; R_f = 0.70 (Kieselgel/Diethylether).

C₁₈H₁₉NO₄ (313.35)

Ber. C 68.99 H 6.11 N 4.47%,

Gef. C 69.10 H 6.09 N 4.43%.

IR (KBr): ν = 3000 cm⁻¹, 2940, 1620, 1595, 1570, 1495, 1460, 1435, 1415, 1370, 1325, 1290, 1275, 1220, 1130, 1105, 1090, 1045, 1015, 960, 780, 735, 685, 660. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.79, 3.90, 3.95 (3s; 9H, CH₃O-2', CH₃O-3', CH₃O-4'), 4.14 (s; 3H, CH₃O), 6.03 (s; 1H, H-1), 7.33–7.56 (m; 4H, H-4 bis H-7). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 55.42, 55.99, 60.77, 61.17 (4q; CH₃O, CH₃O-2', CH₃O-3', CH₃O-4'), 66.99 (d; C-1), 124.97 (s; C-1'), 132.20 (s; C-7a), 154.89 (s; C-3a), 170.46 (s; C-3). – MS (70 eV, 60 °C): m/z (%) = 314 (10, M⁺+1), 313 (52, M⁺), 299 (19), 298 (100, M⁺-CH₃), 130 (11). – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 203 nm (4.75), 218 (sh, 4.42), 222 (sh, 4.37), 268 (3.28), 280 (sh, 3.16).

Umsetzungen der 3-Methoxy-1-alkyl(aryl)-1H-isoindole (6) mit Hydroxylamin-hydrochlorid

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 2.00 mmol 3-Methoxy-1-alkyl(aryl)-1H-isoindol (**6**) und 0.14 g (2.00 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 5 ml Ethanol 1 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionslösung läßt man auf Raumtemp. abkühlen, fügt 20 ml Diethylether zu und rührt die Suspension 1 h bei Raumtemp. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 2mal 2 ml Diethylether gewaschen und 24 h i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet.

3-Hydroximino-1-tert-butyl-isoindolinium-chlorid (8.1c)

407 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6c** werden in 5 ml Ethanol mit 0.14 g (2.00 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid 1 h bei 60 °C umgesetzt; Ausb. 409 mg (85%) **8.1c**, farblose Kristalle mit Schmp. 208 °C (Zers.).

C₁₂H₁₇ClN₂O (240.73)

Ber. C 59.87 H 7.12 N 11.64%,

Gef. C 59.49 H 7.03 N 11.94%.

IR (KBr): ν = 3400–2400 cm⁻¹, 1610, 1530, 1480, 1440, 1395, 1360, 1225, 1205, 1160, 1150, 1100, 1030, 1000, 830, 775, 730, 705, 680, 630. – ¹H-NMR (CDCl₃/CF₃COOH (10:1), 300 MHz): δ = 1.06 [s; 9H, C(CH₃)₃], 7.93 (m(d), $J_{4,5}$ = 7.8 Hz;

1H, H-4).- MS (70 eV, 75 °C): m/z (%) = 204 (15, M^+ -HCl), 148 (15, M^+ -HCl, $-C_4H_8$), 147 (100, M^+ -HCl, $-C_4H_9$), 131 (20), 129 (33).

3-Hydroximino-1-(4-methoxyphenyl)-isoindolinium-chlorid (8.1e)

506 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6e** werden in 5 ml Ethanol mit 0.14 g (2.00 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid 1 h bei 60 °C umgesetzt; Ausb. 270 mg (47 %) **8.1e**, farblose Kristalle mit Schmp. 177 °C (Zers.).

$C_{15}H_{15}ClN_2O_2$ (290.73)

Ber. C 61.97 H 5.20 N 9.63%,

Gef. C 61.09 H 5.32 N 9.61%.

IR (KBr): ν = 3300–2900 cm^{-1} , 2900–2700, 1610, 1510, 1460, 1400, 1365, 1250, 1180, 1030, 720, 700, 650. – 1H -NMR ($CDCl_3/CF_3COOH$ (10:1), 300 MHz): δ = 3.90 (s; 3H, CH_3O-4'), AA'BB'-Signal (δ_A = 6.98, $J_{A,B}$ = 8.6 Hz. – δ_B = 7.16; 4H, H-2', H-5', H-6'), 7.42 (m(d), $J_{7,6}$ = 7.7 Hz; 1H, H-7), 7.99 (m(d), $J_{4,5}$ = 7.8 Hz; 1H, H-4), 11.40–11.60 (s, verbreitert; 1H, NH^+). – MS (70 eV, 90 °C): m/z (%) = 149 (10), 77 (7).

3-Hydroximino-1-(2,4,6-trimethylphenyl)-isoindolinium-chlorid (8.1k)

330 mg (1.24 mmol) 1H-Isoindol **6k** werden in 3 ml Ethanol mit 86 mg (1.24 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid 1 h bei 60 °C umgesetzt; Ausb. 180 mg (48 %) **8.1k**, farblose Kristalle mit Schmp. 202–203 °C (Zers.).

$C_{17}H_{19}ClN_2O$ (302.80)

Ber. C 67.43 H 6.32 N 9.25%,

Gef. C 67.10 H 6.23 N 8.97%.

IR (KBr): ν = 3500–2500 cm^{-1} , 3440, 1610, 1395, 1370, 1315, 1150, 845, 765, 745, 725, 710, 630. – 1H -NMR ($CDCl_3/CF_3COOH$ (10:1), 300 MHz): δ = 1.50, 2.28, 2.59 (s; 9H, CH_3-2' , CH_3-4' , CH_3-6'), 7.35 (m(d), $J_{7,6}$ = 7.5 Hz; 1H, H-7), 7.99 (m(d), $J_{4,5}$ = 7.7 Hz; 1H, H-4). – MS (70 eV): m/z (%) = 267 (21, M^+ -Cl), 266 (92, M^+ -HCl), 265 (35), 250 (33), 249 (100), 248 (18), 247 (40), 235 (21), 234 (18), 233 (22), 232 (41), 207 (16), 147 (57), 146 (11), 129 (31).

Umsetzungen der 3-Methoxy-1-alkyl(aryl)-1H-isoindole (6) mit O-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 2.00 mmol 3-Methoxy-1-aryl-1H-isoindol (**6**) werden in 5 ml Ethanol mit 320 mg (2.00 mmol) O-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid [18] 1 h auf 60 °C erhitzt. Die Reak-

tionslösung läßt man auf Raumtemp. abkühlen, fügt 50 ml Diethylether zu und rührt die Suspension 2 h bei Raumtemp. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 2mal 1 ml Diethylether/*n*-Pentan (1:1) gewaschen und i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet.

3-Benzylloximino-1-tert-butyl-isoindolinium-chlorid (8.3c)

406 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6c** werden in 5 ml Ethanol mit 320 mg (2.00 mmol) O-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid 1 h bei 60 °C umgesetzt; Ausb. 460 mg (70 %) **8.3c**, farblose Kristalle mit Schmp. 161 °C.

$C_{19}H_{23}ClN_2O$ (330.86)

Ber. C 69.97 H 7.01 N 8.47%,

Gef. C 68.57 H 7.46 N 8.17%.

IR (KBr): ν = 3460 cm^{-1} , 3300, 3200–2500, 1360, 1345, 1020, 1000, 895, 790, 750, 740, 690, 660, 610. – 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0.76 [s; 9H, $C(CH_3)_3$], AB-Signal (δ_A = 5.06, $J_{A,B}$ = 10.5 Hz. – δ_B = 5.14; 2H, CH_2), 7.26–7.57 (m; 8H, H-5 bis H-7, H-2' bis H-6'), 8.45 (m(d), $J_{4,5}$ = 7.7 Hz; 1H, H-4). – MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 294 (35, M^+ -HCl), 238 (27), 237 (100, M^+ - C_4H_9 , -HCl), 131 (11), 92 (11), 91 (100).

3-Benzylloximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolinium-chlorid (8.3 g)

503 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6g** werden in 5 ml Ethanol mit 320 mg (2.00 mmol) O-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid 1 h bei 60 °C umgesetzt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. konzentriert und der Rückstand – 800 mg (>100%) farbloses Öl – mit 20 ml Diethylether/*n*-Pentan (1:1) 12 h bei Raumtemp. digeriert. Den Niederschlag saugt man ab, wäscht mit 2mal 1 ml Diethylether/*n*-Pentan (1:1) und trocknet 24 h i. Vak. über Phosphor(V)-oxid; Ausb. 610 mg (80 %) **8.3 g**, farblose Kristalle mit Schmp. 139–140 °C (Zers.).

$C_{23}H_{23}ClN_2O$ (378.90)

Ber. C 72.91 H 6.12 N 7.39%,

Gef. C 73.21 H 6.56 N 7.14%.

IR (KBr): ν = 3300–2400 cm^{-1} , 780, 760, 740, 715, 700. – 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 2.20, 2.27 (2s; 6H, CH_3-2' , CH_3-4'), AB-Signal (δ_A = 5.14, $J_{A,B}$ = 11.0 Hz. – δ_B = 5.24; 2H, CH_2), 6.26–7.52 (m; 11H, H-5 bis H-7, H-3', H-5', H-6', H-2'', bis H-6''), 8.73 (m(d), $J_{4,5}$ = 7.4 Hz; 1H, H-4). – MS (70 eV): m/z (%) = 343 (21, M^+ -Cl), 342 (76, M^+ -HCl), 325 (19), 251 (34), 234 (12), 233 (29), 222 (33), 221 (100), 206 (27), 108 (19).

3-Benzoyloximino-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-isoindolinium-chlorid (8.3h)

567 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6h** werden in 5 ml Ethanol mit 320 mg (2.00 mmol) O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid 1 h bei 60 °C umgesetzt; Ausb. 450 mg (54 %) **8.3h**, farblose Kristalle mit Schmp. 140–141 °C (Zers.).

$C_{23}H_{23}ClN_2O_3$ (410.90)

Ber. C 67.23 H 5.64 N 6.82%,
Gef. C 66.89 H 5.43 N 6.91%.

IR (KBr): $\nu = 3500\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$, 3200–2400, 1610, 1580, 1500, 1450, 1370, 1290, 1260, 1200, 1150, 1120, 1030, 890, 840, 780, 755, 700. – ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): $\delta = 3.83, 3.84$ (2s; 6H, $\text{CH}_3\text{O}-2'$, $\text{CH}_3\text{O}-4'$), AB-Signal ($\delta_A = 5.16$; $J_{A,B} = 11.0$ Hz. – $\delta_B = 5.20$; 2H, CH_2), 6.36 (dd, $J_{5',6'} = 7.7$ Hz, $^4J_{5',3'} = 2.3$ Hz; 1H, H-5'), 6.47 (d, $J_{6',5'} = 8.5$ Hz; 1H, H-6'), 6.53 (d, $^4J_{3',5'} = 2.2$ Hz; 1H, H-3'), 7.25–7.27, 7.40–7.44 (2m; 6H, H-7, H-2'' bis H-6''), 8.25 (m(d), $J_{4,5} = 7.8$ Hz; 1H, H-4), 11.19 (s, verbreitert; 1H, NH^+). – MS (70 eV): m/z (%) = 375 (36, M^+-Cl), 374 (86, M^+-HCl), 357 (30), 267 (29), 266 (82), 265 (50), 254 (22), 253 (86), 252 (31), 238 (66), 237 (16), 235 (24), 223 (27), 210 (20), 164 (21), 106 (18), 105 (24), 91 (67), 79 (100).

3-Hydroximinino-1-alkyl(aryl)-isoindoline (7.1)

Umsetzungen der 3-Hydroximinino-1-alkyl(aryl)-isoindolinium-chloride (**8**) mit 1 N NaOH-Lösung (Methode A)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode A):

1.00 mmol 3-Hydroximinino-1-alkyl(aryl)isoindolinium-chlorid (**8.1**) suspendiert man in 10 ml Diethylether, fügt 5 ml 1 N NaOH-Lösung zu und rührt das zweiphasige Gemisch 5–10 min bei Raumtemp. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 2mal 2 ml Diethylether gewaschen und 24 h i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Falls (wie für $\text{R}^1 = \text{tert-Butyl}$) kein Niederschlag ausfällt, wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit 3mal 5 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase trocknet man mit Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel ab.

Umsetzungen der 3-Methoxy-alkyl(aryl)-1H-isoindole (**6**) mit Hydroxylamin (Methode B)

Herstellung der Hydroxylamin-Lösung: 4.0 g (57 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden in 23 ml Methanol suspendiert und mit 2.85 g (56.0 mmol) KOH versetzt. Die Reaktion ist exotherm; ca. 5 min nach der KOH-Zugabe beginnt

das Methanol zu siedern. Das Reaktionsgemisch rührt man 30 min bei Raumtemp. und filtriert das ausgefallene KCl ab.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode B): 2.00 mmol 3-Methoxy-1-aryl-1H-isoindol (**6**) löst man in 1–10 ml Methanol, fügt 2 ml Hydroxylamin-Lösung zu und rührt 12 h bei Raumtemp. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 2mal 1 ml Diethylether gewaschen und 24 h i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet.

3-Hydroximinino-1-methyl-isoindolin (7.1b)

Methode B: 322 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6b** werden mit 2 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 190 mg (59%) **7.1b**, farblose Kristalle mit Schmp. 125–126 °C (Zers.); $R_f = 0.41$ (Kieselgel/Diethylether).

$C_9H_{10}N_2O$ (162.19)

Ber. C 66.65 H 6.21 N 17.27%,
Gef. C 66.61 H 6.19 N 17.40%.

IR (KBr): $\nu = 3400\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$, 2960, 2900, 1475, 1385, 1215, 1130, 925, 830, 760, 740. – ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): $\delta = 1.62$ (d, $J_{\text{CH}_3, \text{H}-1} = 6.7$ Hz; 3H, CH_3), 9.20–9.80 (s, verbreitert; 1H, OH). – ^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): $\delta = 18.27$ (q; CH_3), 122.86, 123.11, 129.62, 135.41 (4d; C-4 bis C-7), 123.25 (s; C-7a), 148.61 (s; C-3a). – MS (70 eV, 40 °C): $m/z = 162$ (77, M^+), 148 (10), 147 (100, M^+-CH_3), 130 (19), 129 (52, $\text{M}^+-\text{CH}_3, -\text{H}_2\text{O}$), 103 (15), 102 (32), 77 (11, C_6H_5^+). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 231 nm (sh, 3.27).

3-Hydroximinino-1-tert-butyl-isoindolin (7.1c)

Methode A: 480 mg (2.00 mmol) Isoindolinium-chlorid **8.1c** werden in 10 ml Diethylether mit 5 ml 1 N NaOH 5 min bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 340 mg (83%) **7.1c**, farblose Kristalle mit Schmp. 48 °C.

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204.27)

Ber. C 70.56 H 7.89 N 13.71%,
Gef. C 70.34 H 8.03 N 13.54%.

IR (KBr): $\nu = 3300\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$, 2950, 2860, 1460, 1390, 1360, 1300, 1260, 1220, 1205, 1130, 905, 850, 770, 720, 660. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.98$ [s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 5.92 (s, verbreitert; 1H, OH), 10.17 (s, verbreitert; 1H, XH^*). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 26.10$ [q; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.56 [s; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 121.54, 123.87, 127.61, 128.95 (4d; C-4 bis C-7). – MS (70 eV): m/z (%) = 204 (12, M^+), 149 (33), 148 (14), 147 (100, $\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$), 132 (20), 131 (27), 129 (34).

3-Hydroximino-1-(4-methylphenyl)-isoindolin (7.1d)

Methode B: 475 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6d** werden in 2.0 ml Methanol mit 2.0 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 160 mg (34%) **7.1d**, farblose Kristalle mit Schmp. 159–160 °C (Zers.); $R_f = 0.57$ (Kieselgel/Diethylether) (Lit. [8]: Ausb. 59 %, Schmp. 160 °C (Zers.)).

$C_{15}H_{14}N_2O$ (238.29)

Ber. C 75.61 H 5.92 N 11.75%,
Gef. C 75.29 H 6.04 N 11.81%.

IR (KBr): $\nu = 3400\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$, 3200–3140, 3120–3000, 2860, 1460, 1380, 935, 845, 800, 760, 720. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): $\delta = 2.31$ (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-4'}$), AA'BB'-Signal ($\delta_A = 7.05$, $J_{A,B} = 7.8$ Hz. – $\delta_B = 7.15$; 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.35 (m(d), $J_{7,6} = 7.7$ Hz; 1H, H-7), 7.96 (m(d), $J_{4,5} = 7.7$ Hz; 1H, H-4). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): $\delta = 21.02$ (q; $\text{CH}_3\text{-4'}$), 123.70, 131.04 (2s; C-1', C-4'). – MS (70 eV, 150 °C): m/z (%) = 239 (17, $\text{M}^+ + 1$), 238 (100, M^+), 237 (57, $\text{M}^+ - 1$), 223 (13, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 219 (25), 207 (24), 147 (24), 129 (16), 91 (25).

3-Hydroximino-1-(4-methoxyphenyl)-isoindolin (7.1e)

Methode A: 290 mg (1.00 mmol) Isoindoliniumchlorid **8.1e** werden in 10 ml Diethylether mit 5 ml 1 N NaOH-Lösung 5 min bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 160 mg (63%) **7.1e**, farblose Kristalle mit Schmp. 185–186 °C (Zers.); $R_f = 0.43$ (Kieselgel/Diethylether).

Methode B: 506 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6e** werden in 5 ml Methanol mit 2 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 405 mg (80%) **7.1e**, farblose Kristalle mit Schmp. 183–185 °C (Zers.); $R_f = 0.47$ (Kieselgel/Diethylether).

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254.28)

Ber. C 70.85 H 5.55 N 11.02%,
Gef. C 70.55 H 5.52 N 10.74%.

IR (KBr): $\nu = 3200\text{--}2600\text{ cm}^{-1}$, 1510, 1465, 1385, 1265, 1250, 1165, 1130, 1025, 940, 820, 770. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): $\delta = 3.75$ (s; 3H, CH_3O), AA'BB'-Signal ($\delta_A = 6.83$, $J_{A,B} = 8.7$ Hz. – $\delta_B = 7.07$; 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.31 (m(d), $J_{7,6} = 7.7$ Hz; 1H, H-7), 7.97 (m(d), $J_{4,5} = 7.7$ Hz; 1H, H-4). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): $\delta = 55.29$ (q; CH_3O), 124.17, 126.48 (3s; C-7a C-1'), 158.30 (s; C-4'). – MS (70 eV): m/z (%) = 254 (100, M^+),

253 (53, $\text{M}^+ - 1$), 238 (13), 235 (15), 223 (13, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$), 147 (14), 77 (14). – UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 400 nm (2.39).

3-Hydroximino-1-(4-nitrophenyl)-isoindolin (7.1f)

Methode B: 536 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6f** werden in 2 ml Methanol mit 2 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 200 mg (37%) **7.1f**, mit Schmp. 161–162 °C (Zers.); $R_f = 0.60$ (Kieselgel/Diethylether).

$C_{14}H_{11}N_3O_3$ (269.26)

Ber. C 62.45 H 4.12 N 15.61%,
Gef. C 62.11 H 3.85 N 15.39%.

IR (KBr): $\nu = 3500\text{--}2600\text{ cm}^{-1}$, 1570, 1540, 1515, 1470, 1440–1370, 1360, 1345, 1190, 1180, 1130, 900, 880, 850, 800, 765, 720. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): $\delta = 7.26\text{--}7.55$ (m; 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.39 (m(d), $J_{7,6} = 7.4$ Hz; 1H, H-7), 7.97 (m(d), $J_{4,5} = 7.7$ Hz; 1H, H-4), 8.48 (s, verbreitert; 1H, XH). – MS (70 eV): m/z (%) = 147 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 129 (48), 103 (40), 102 (45), 77 (10). – UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 234 nm (sh, 4.03), 400 (2.83).

3-Hydroximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolin (7.1g)

Methode B: 503 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6g** werden in 5 ml Methanol mit 2 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 384 mg (76%) **7.1g**, farblose Kristalle mit Schmp. 168–169 °C (Zers.); $R_f = 0.74$ (Kieselgel/Diethylether).

$C_{16}H_{16}N_2O$ (252.31)

Ber. C 76.17 H 6.39 N 11.10%,
Gef. C 75.90 H 6.31 N 11.01%.

IR (KBr): $\nu = 3300\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$, 1460, 1450, 1380, 1330, 1130, 940, 800, 765, 740, 715, 655. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): $\delta = 2.29, 2.36$ (2s; 6H, $\text{CH}_3\text{-2'}$, $\text{CH}_3\text{-4'}$), 6.73, 6.94 (2d, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz; 2H, H-5', H-6'), 7.07 (s; 1H, H-3'), 7.37 (m(d), $J_{7,6} = 7.7$ Hz; 1H, H-7), 7.94 (m(d), $J_{4,5} = 7.7$ Hz; 1H, H-4), 11.57* (s; 1H, NH^+). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 300 MHz): $\delta = 2.23, 2.32$ (2s; 6H, $\text{CH}_3\text{-2'}$, $\text{CH}_3\text{-4'}$), 5.91 (s; 1H, H-1), 6.85, 6.91 (2d, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz; H-5', H-6'), 6.99 (s; 1H, H-3'), 7.06 (m(d), $J_{7,6} = 8.5$ Hz; 1H, H-7), 7.23 (s, verbreitert; 1H, OH), 7.32–7.37 (m; 2H, H-5, H-6), 7.56 (m(d), $J_{4,5} = 8.6$ Hz; 1H, H-4), 9.31 (s, verbreitert;

* Das Isoindolin **7.1g** wird in $\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ durch die Trifluoressigsäure protoniert.

1H, XH). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$, 300 MHz): δ = 2.19, 2.34 (2s; 6H, $\text{CH}_3\text{-2'}$, $\text{CH}_3\text{-4'}$), 6.12 (s; 1H, H-1), 6.91, 6.94 (2s; 2H, H-5', H-6'), 7.14–7.17 (m; 1H, H-7), 7.24 (s; 1H, H-3'), 7.27–7.37 (m; 2H, H-5, H-6), 8.10 (m; 1H, H-4), 8.15 (s, verbreitert; 1H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): δ = 18.85, 20.86 (2q; $\text{CH}_3\text{-2'}$, $\text{CH}_3\text{-4'}$). – MS (70 eV, 110 °C): m/z (%) = 253 (18, $\text{M}^+ + 1$), 252 (100, M^+), 251 (34, $\text{M}^+ - 1$), 236 (20), 235 (68), 233 (17), 221 (18), 218 (25), 147 (31), 129 (21).

3-Hydroximino-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-isoindolin (**7.1h**)

Methode B: 566 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6h** werden in 5 ml Methanol mit 2 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 500 mg (88%) **7.1h**, farblose Kristalle mit Schmp. 157–158 °C (Zers.); R_f = 0.45 (Kieselgel/Diethylether).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (284.31)

Ber. C 67.59 H 5.67 N 9.85%,
Gef. C 67.23 H 5.46 N 10.15%.

IR (KBr): ν = 3400–2700 cm^{-1} , 1610, 1590, 1500, 1465, 1450, 1390, 1290, 1255, 1210, 1180, 1150, 1120, 1040, 1030, 940, 920, 830, 770, 720. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): δ = 3.83, 3.84 (2s; 6H, $\text{CH}_3\text{O-2'}$, $\text{CH}_3\text{O-4'}$), 6.45 (dd, $J_{5',6'} = 8.5$ Hz, $^4J_{5',3'} = 2.3$ Hz; 1H, H-5'), 6.58 (d, $^4J_{3',5'} = 2.3$ Hz; 1H, H-3'), 6.84 (d, $J_{6',5'} = 8.5$ Hz; 1H, H-6'), 7.52 (m(d), $J_{7,6} = 7.7$ Hz; 1H, H-7), 7.90 (m(d), $J_{4,5} = 7.8$ Hz; 1H, H-4), 11.80* (s; 1H, NH^+). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): δ = 55.65 (q; $\text{CH}_3\text{O-2'}$, $\text{CH}_3\text{O-4'}$), 114.37 (s; C-1'), 158.77 (s; C-2', C-4'). – MS (70 eV, 110 °C): m/z (%) = 285 (18, $\text{M}^+ + 1$), 284 (97, M^+), 283 (46, $\text{M}^+ - 1$), 268 (23), 267 (100), 266 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 253 (17), 251 (18), 238 (16).

3-Hydroximino-1-(2,4-dichlorphenyl)-isoindolin (**7.1i**)

Methode B: 584 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6i** werden in 10 ml Methanol mit 2 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 420 mg (72%) **7.1i**, farblose Kristalle mit Schmp. 164–165 °C (Zers.); R_f = 0.59 (Kieselgel/Diethylether).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (293.15)

Ber. C 57.36 H 3.44 N 9.55%,
Gef. C 57.23 H 3.31 N 9.50%.

IR (KBr): ν = 3400–2600 cm^{-1} , 1580, 1560, 1475, 1460, 1440, 1385, 1370, 1330, 1320, 1310, 1130, 1100, 1060, 1040, 940, 890, 870, 845, 810, 765, 720, 660, 650. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): δ = 6.94 (m(d), $J_{7,6} = 8.4$ Hz; 1H, H-7), 7.20 (dd, $J_{5',6'} = 8.4$ Hz, $^4J_{5',3'} = 1.9$ Hz; 1H, H-5'), 7.51–7.53 (m; 2H, H-2', H-3'), 7.99 (m(d), $J_{4,5} = 7.6$ Hz; 1H, H-4). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): δ = 123.75, 130.60, 134.20 (3s; C-1', C-2', C-4'). – MS (70 eV, 170 °C): m/z (%) = 296/294/292 (11/64/100, M^+), 295/293/292 (14/43/44, $\text{M}^+ - 1$), 278/276/274 (10/21/10, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 277/275/273 (11/26/26), 263/261 (22/33), 129 (58), 103 (26), 102 (53).

3-Hydroximino-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-isoindolin (**7.1l**)

Methode B: 626 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6l** werden in 2 ml Methanol mit 2 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 540 mg (86%) **7.1l**, farblose Kristalle mit Schmp. 139–140 °C (Zers.); R_f = 0.31 (Kieselgel/Diethylether).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (314.34)

Ber. C 64.96 H 5.77 N 8.91%,
Gef. C 64.71 H 5.49 N 8.87%.

IR (KBr): ν = 3400–2500 cm^{-1} , 1605, 1590, 1465, 1430, 1230, 1210, 1150, 1120, 930, 820. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): δ = 3.59, 3.81 (2s; 9H, $\text{CH}_3\text{O-2'}$, $\text{CH}_3\text{O-4'}$, $\text{CH}_3\text{O-6'}$), 6.10, 6.59 (2s; 3H, H-1, H-3', H-5'), 7.33 (m(d), $J_{7,6} = 7.7$ Hz; 1H, H-7), 7.86 (m(d), $J_{4,5} = 7.7$ Hz; 1H, H-4). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): δ = 55.34, 55.57 (2q; $\text{CH}_3\text{O-2'}$, $\text{CH}_3\text{O-4'}$, $\text{CH}_3\text{O-6'}$), 101.12 (s; C-1'). – MS (70 eV, 150 °C): m/z (%) = 314 (94, M^+), 313 (26, $\text{M}^+ - 1$), 298 (20), 297 (100), 283 (10, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$), 168 (20). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 400 nm (2.79).

3-Hydroximino-1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-isoindolin (**7.1m**)

Methode B: 627 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6m** werden in 2 ml Methanol mit 2 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 600 mg (96%) **7.1m**, farblose Kristalle mit Schmp. 174–176 °C (Zers.); R_f = 0.65 (Kieselgel/Diethylether).

* Das Isoindolin **7.1h** wird in $\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ durch die Trifluoressigsäure protoniert.

$C_{17}H_{18}N_2O_4$ (314.34)

Ber. C 64.98 H 5.77 N 8.91%,

Gef. C 64.95 H 5.80 N 8.83%.

IR (KBr): $\nu = 3400\text{--}2600\text{ cm}^{-1}$, 1590, 1485, 1460, 1430, 1410, 1380, 1290, 1270, 1200, 1090, 1050, 940, 765, 720. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (5:1), 300 MHz): $\delta = 3.76, 3.85, 3.89$ (3s; 9H, $\text{CH}_3\text{O-2'}$, $\text{CH}_3\text{O-3'}$, $\text{CH}_3\text{O-4'}$), 6.63, 6.75 (2d, $J_{5,6} = 8.6\text{ Hz}$; 2H, H-5', H-6'), 7.49 (m(d), $J_{7,6} = 7.6\text{ Hz}$; 1H, H-7), 7.93 (m(d), $J_{4,5} = 7.6\text{ Hz}$; 1H, H-4). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (5:1), 75.5 MHz): $\delta = 56.03, 60.96, 61.06$ (3q; $\text{CH}_3\text{O-2'}$, $\text{CH}_3\text{O-3'}$, $\text{CH}_3\text{O-4'}$), 119.37 (s; C-1'). – MS (70 eV): m/z (%) = 315 (19, $\text{M}^+ + 1$), 314 (100, M^+), 313 (32, $\text{M}^+ - 1$), 299 (40, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 298 (16), 297 (47), 283 (15).

3-Hydroximino-1-(2,4,6-trichlorophenyl)-isoindolin (7.1n)

Methode B: 653 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6n** werden in 5 ml Methanol mit 2 ml Hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt. Ausb. 510 mg (78%) **7.1n**, farblose Kristalle mit Schmp. 174–175 °C (Zers.); $R_f = 0.49$ (Kieselgel/Diethylether).

$C_{14}H_9Cl_3N_2O$ (327.60)

Ber. C 51.33 H 2.77 N 8.55%,

Gef. C 51.20 H 2.51 N 8.34%.

IR (KBr): $\nu = 3500\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$, 1585, 1545, 1470, 1425, 1385, 1360, 1180, 1130, 900, 880, 855, 800, 765. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): $\delta = 7.19, 7.49$ (2d, $J_{3,5} = 2.0\text{ Hz}$; 2H, H-3', H-5'), 7.33 (m(d), $J_{7,6} = 7.6\text{ Hz}$; 1H, H-7), 8.03 (m(d), $J_{4,5} = 7.6\text{ Hz}$; 1H, H-4). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): $\delta = 122.91, 123.50, 128.83, 129.81, 130.52, 134.54$ (6d; C-4 bis C-7, C-3', C-5'), 125.54, 127.12, 136.06, 136.51, 137.30 (5s; C-7a, C-1', C-2', C-4', C-6'). – MS (70 eV, 150 °C): m/z (%) = 332/330/328/326 (4/7/27/54, M^+), 329/327/325 (31/97/100, $\text{M}^+ - 1$), 324 (40), 310/308/306 (23/34/19, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 299/297 (12/37), 295/293/291 (7/9/14, $\text{M}^+ - \text{Cl}$), 275 (10), 276/274/272 (2/3/13), 262/260/258 (8/11/3).

Umsetzungen der 3-Methoxy-1-alkyl(aryl)-1H-isoindole mit O-Alkyl-hydroxylaminen

a) mit O-Methyl-hydroxylamin

Herstellung von O-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid [16]: 17.7 g (100 mmol) N-Methoxyphthalimid [17] löst man in 200 ml Ethanol und fügt bei Raumtemp. 4.8 ml (5.0 g; 0.10 mol) Hydrazinhydrat zu; die Suspension wird mit 15 ml konz. HCl

versetzt, 1 h bei Raumtemp. gerührt und der Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat konzentriert man i. Vak. und digeriert den ölig-kristallinen Rückstand mit 100 ml Diethylether/Methanol (1:1) 15 min bei Raumtemp. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 2mal 30 ml Diethylether gewaschen und 24 h i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet; Ausb. 7.40 g (88%) farbloses O-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid mit Schmp. 148 °C (Zers.) (Lit. [18]: Schmp. 148 °C (Zers.)).

Herstellung der O-Methyl-hydroxylamin-Lösung: 4.18 g (50.0 mmol) O-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 2.54 g (50.0 mmol) KOH versetzt. Die Reaktion ist exotherm; ca. 5 min nach der KOH-Zugabe beginnt das Methanol zu siedeln. Das Reaktionsgemisch rührt man 30 min bei Raumtemp. und filtriert das ausgefallene KCl ab.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 2.00 mmol 3-Methoxy-1-aryl-1H-isoindol (**6**) werden in 2 ml Methanol mit 4 ml O-Methyl-hydroxylamin-Lösung versetzt. Die Lösung rührt man 24 h bei Raumtemp. und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit 10 ml Diethylether 30 min bei Raumtemp. gerührt, das ausgefallene 3-Methoximino-1-aryl-isoindolinium-chlorid abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird analytisch und spektroskopisch untersucht.

3-Methoximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolin (7.2 g)

502 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6 g** werden in 2 ml Methanol mit 4 ml O-Methyl-hydroxylamin-Lösung 24 h bei Raumtemp. umgesetzt.

Fraktion I: Ausb. 65 mg (19%) 3-Methoximino-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolinium-chlorid (**8.2 g**) mit Schmp. 229–230 °C (Zers.).

Fraktion II: Ausb. 207 mg (78%) **7.2 g**, orange-farbener Feststoff mit Schmp. 49–50 °C (Zers.); $R_f = 0.90$ (Kieselgel/Diethylether).

$C_{17}H_{18}N_2O$ (266.34)

Ber. C 76.66 H 6.81 N 10.52%,

Gef. C 76.55 H 6.62 N 10.39%.

IR (KBr): $\nu = 3500\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$, 2960, 2920, 1605, 1550, 1460, 1440, 1370, 1350, 1020, 820, 765. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2.27, 2.41$ (2s; 6H, $\text{CH}_3\text{-2'}$, $\text{CH}_3\text{-4'}$), 3.90 (s; 3H, NOCH_3), 6.90–7.70 (m; 7H, H-4 bis H-7, H-3', H-5', H-6'). – MS (70 eV): m/z (%) = 266 (24, M^+), 265 (12), 264 (24), 263 (34), 251 (19), 250 (23), 249 (75), 248 (100), 237 (19), 236 (62), 234 (32), 233 (48), 232 (31), 221 (17), 218 (18), 208 (18), 204 (18), 193 (16), 178 (19), 130 (35), 105 (20), 103

(25), 102 (22). – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 233 nm (sh, 3.77), 252 (3.37).

3-Methoximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolinium-chlorid (8.2 g)

$C_{17}H_{19}ClN_2O$ (302.80)

Ber. C 67.43 H 6.32 N 9.25%,

Gef. C 67.11 H 6.26 N 9.08%.

IR (KBr): ν = 3400–2500 cm^{-1} , 1660, 1600, 1530, 1490, 1460, 1400, 1380, 1330, 1305, 1100, 1080, 960, 820, 790, 680, 625.

3-Methoximino-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-isoindolin (7.2h)

425 mg (1.50 mmol) 1H-Isoindol **6h** werden in 2 ml Methanol mit 4 ml O-Methyl-hydroxylamin-Lösung 24 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 370 mg (83%) **7.2h**, gelb-grünes Öl; R_f = 0.81 (Kieselgel/Diethylether).

$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298.34)

IR (Film): ν = 3500–3200 cm^{-1} , 3000, 2940, 2880, 2860, 1605, 1580, 1495, 1460, 1430, 1425, 1380, 1290, 1260, 1205, 1255, 1220, 1050, 1030, 930, 920, 870, 830, 770. – 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 3.73, 3.85, 3.89 (3s; 9H, $NOCH_3$, CH_3O-2' , CH_3O-4'), 6.33 (dd, $J_{5',6'} = 8.5$ Hz, $^4J_{5',3'} = 2.3$ Hz; 1H, H-5'), 6.48 (d, $^4J_{3',5'} = 2.3$ Hz; 1H, H-3'), 6.92 (d, $J_{6',5'} = 8.4$ Hz; 1H, H-6'), 7.26–7.43 (m; 3H, H-5 bis H-7), 7.72 (m(d), $J_{4,5} = 8.7$ Hz; 1H, H-4). – MS (70 eV): m/z (%) = 298 (3, M^+), 237 (14), 162 (14). – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 352 nm (3.24).

b) mit O-Benzyl-hydroxylamin

Herstellung der O-Benzyl-hydroxylamin-Lösung: 9.1 g (57 mmol) O-Benzyl-hydroxylaminhydrochlorid werden in 23 ml Methanol suspendiert und mit 2.85 g (57.0 mmol) KOH versetzt. Die Reaktion ist exotherm; ca. 5 min nach der KOH-Zugabe beginnt das Methanol zu siedern. Das Reaktionsgemisch rührt man 30 min bei Raumtemp. und filtriert das ausgefallene KCl ab.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode C): 1.00 mmol 3-Methoxy-1-aryl-1H-isoindol (**6**) wird in 2 ml Methanol mit 2 ml O-Benzyl-hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt. Das Lösungsmittel destilliert man ab und versetzt den Rückstand mit 10 ml Diethylether. Das ausgefallene O-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid wird abgesaugt, das Filtrat i. Vak. bei Raumtemp. eingengt und der Rückstand analytisch und spektroskopisch untersucht.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode D): 1.00 mmol Isoindolinium-chlorid **8.3** suspendiert man in 10 ml Diethylether, fügt 5 ml 1 N NaOH-Lösung zu und rührt 5–10 min bei Raumtemp. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit 3mal 3 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase trocknet man mit Na_2SO_4 , destilliert das Lösungsmittel i. Vak. bei Raumtemp. ab und untersucht den Rückstand analytisch und spektroskopisch.

3-Benzylloximino-1-tert-butyl-isoindolin (7.3c)

Methode D: 660 mg (2.00 mmol) Isoindolinium-chlorid (**8.3c**) werden in 10 ml Diethylether mit 5 ml 1 N NaOH 10 min bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 420 mg (73%) **7.3c**, farblose Kristalle mit Schmp. 48 °C; R_f = 0.85 (Kieselgel/Diethylether).

$C_{19}H_{22}N_2O$ (294.39)

Ber. C 77.52 H 7.53 N 9.52%,

Gef. C 76.23 H 7.87 N 9.61%.

IR (KBr): ν = 3060 cm^{-1} , 3020, 2950, 2890, 2860, 2820, 1600, 1490, 1470, 1460, 1445, 1430, 1410, 1390, 1360, 1080, 1055, 1015, 895, 855, 760, 720, 690, 655. – 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0.93 [s; 9H, $C(CH_3)_3$], 5.11 (s; 2H, CH_2), 7.27–7.46 (m; 8H, H-5 bis H-7, H-2' bis H-6'), 7.69 (m(d), $J_{4,5} = 8.2$ Hz; 1H, H-4). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz): δ = 28.07 [q; $C(CH_3)_3$], 35.56 [(s; $C(CH_3)_3$), 75.78 (t; CH_2), 138.49 (s; C-1'). – MS (70 eV): m/z (%) = 295 (12, $M^+ + 1$), 294 (60, M^+), 238 (36), 237 (99), 147 (18), 146 (21), 131 (25), 91 (100). – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 235 nm (sh, 3.92).

3-Benzylloximino-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolin (7.3 g)

Methode C: 251 mg (1.00 mmol) 1H-Isoindol **6 g** werden in 2 ml Methanol mit 2 ml O-Benzyl-hydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 311 mg (90%) **7.3 g**, hellgelbes Öl; R_f = 0.86 (Kieselgel/Diethylether).

Methode D: 329 mg (1.00 mmol) Isoindolinium-chlorid **8.3 g** werden in 10 ml Diethylether mit 5 ml 1 N NaOH umgesetzt; Ausb. 150 mg (43%) **7.3 g**, gelbes Öl; R_f = 0.88 (Kieselgel/Diethylether).

IR (Film): ν = 3020 cm^{-1} , 2920, 1490, 1470, 1450, 1380, 1355, 1125, 1080, 1050, 1030, 1020, 920, 900, 865, 810, 765, 730, 695. – 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 2.23 (s; 6H, CH_3-2' , CH_3-4'), 5.10 (s; 2H, CH_2), 6.87–7.30 (m; 11H, H-5 bis H-7, H-3', H-5', H-6', H-2'' bis H-6''), 7.75 (m(d), $J_{4,5} = 6.8$ Hz; 1H, H-4). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz): δ = 18.93, 20.76 (2q; CH_3-2' , CH_3-4'), 75.69 (t;

CH₂). – MS (70 eV): m/z (%) = 342 (1, M⁺), 211 (25), 92 (23), 91 (100, C₆H₅CH₂⁺), 77 (24, C₆H₅⁺).

3-Benzoyloximino-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-isoindolin (7.3h)

Methode C: 283 mg (1.00 mmol) 1H-Isoindol **6h** werden in 2 ml Methanol mit 2 ml O-Benzylhydroxylamin-Lösung 12 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 300 mg (79 %) **7.3h**, farbloses Öl; R_f = 0.90 (Kieselgel/Diethylether).

IR (KBr): ν = 3320 cm⁻¹, 3030, 2960–2900, 1605, 1585, 1495, 1450, 1430, 1360, 1290, 1255, 1200, 1150, 1115, 1060–980, 920, 740, 695. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.78, 3.88 (2s; 6H, CH₃O-2', CH₃O-4'), 5.19 (s; 2H, CH₂), 6.40 (dd, $J_{5',6'} = 8.5$ Hz, $J_{5',3'} = 2.3$ Hz; 1H, H-5'), 6.55 (d, $J_{3',5'} = 2.3$ Hz; 1H, H-3'), 6.97 (d, $J_{6',5'} = 8.4$ Hz; 1H, H-6'), 7.33–7.91 (m; 9H, H-4 bis H-7, H-2'' bis H-6''). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 55.12, 55.26 (2q; CH₃O-2', CH₃O-4'), 75.65 (t; CH₂), 120.92, 138.14 (2s; C-1', C-1''), 157.88, 160.30 (2s; C-2', C-4'). – MS (70 eV): m/z (%) = 374 (15, M⁺), 253 (14), 163 (20), 133 (16), 123 (21), 121 (15), 108 (39), 107 (33), 105 (22), 92 (58), 91 (100), 90 (17), 89 (29), 79 (44), 78 (30), 77 (61).

Umsetzungen der 3-Hydroximino-1-aryl-isoindoline (7.1) mit 4-Toluolsulfonsäure-chlorid

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 2.00 mmol 3-Hydroximino-1-aryl-isoindolin (**7.1**) werden in 10 ml Aceton suspendiert und mit 80 mg (2.0 mmol) NaOH und 380 mg (2.00 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Die Lösung rührt man 2 h bei Raumtemp., saugt den Niederschlag (Natriumchlorid) ab und engt das Filtrat i. Vak. ein; der Rückstand wird differenziert aufgearbeitet.

3-(4-Toluolsulfonyloximino)-1-(2,4-dimethylphenyl)-isoindolin (9 g)

504 mg (2.00 mmol) Isoindolin **7.1 g** werden in 10 ml Aceton mit 80 mg (2.0 mmol) NaOH und 380 mg (2.00 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid 2 h bei Raumtemp. umgesetzt. Der ölig-kristalline Rückstand – 410 mg (>100%) – wird 1 h mit 5 ml *n*-Pentan digeriert, der Niederschlag abgesaugt und mit 2mal 2 ml *n*-Pentan gewaschen; Ausb. 760 mg (94%) **9 g**, ocker farbenes Pulver mit Schmp. 119–120 °C (Zers.); R_f = 0.87 (Kieselgel/Diethylether).

C₂₃H₂₂N₂O₅S (406.50)

Ber. C 67.96 H 5.45 N 6.89%,
Gef. C 67.69 H 5.61 N 7.02%.

IR (KBr): ν = 1605 cm⁻¹, 1460, 1450, 1205, 1085, 890, 830, 800, 780, 660, 625. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.25, 2.27, 2.40 (3s; 9H, CH₃-2', CH₃-4', CH₃-4''), 6.76, 6.86 (2d, $J_{5',6'} = 9.7$ Hz; 2H, H-5', H-6'), 6.98 (s; 1H, H-3'), 7.07 (m(d), $J_{7,6} = 7.3$ Hz; 1H, H-7), 7.29–7.37, 7.92–7.94 (2m; 6H, H-5, H-6, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.66 (m(d), $J_{4,5} = 7.3$ Hz; 1H, H-4). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 19.01, 20.89, 21.55 (3q; CH₃-2', CH₃-4', CH₃-4''). – MS (70 eV): m/z (%) = 252 (17, M⁺+1, – SO₂C₆H₄CH₃), 235 (18), 234 (47), 233 (100), 219 (10), 218 (12). – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 259 nm (3.90).

3-(4-Toluolsulfonyloximino)-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-isoindolin (9h)

568 mg (2.00 mmol) Isoindolin **7.1h** werden in 10 ml Aceton mit 80 mg (2.0 mmol) NaOH und 380 mg (2.00 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid 2 h bei Raumtemp. umgesetzt. Den Rückstand – 780 mg (89%) rotes Öl – löst man in 2 ml Methanol und fügt 6 ml *n*-Pentan zu. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 2mal 2 ml *n*-Pentan gewaschen; Ausb. 446 mg (51 %) **9h**, farblose Kristalle mit Schmp. 88–89 °C (Zers.); R_f = 0.87 (Kieselgel/Diethylether).

C₂₃H₂₂N₂O₅S (438.50)

Ber. C 63.00 H 5.06 N 6.39%,
Gef. C 62.65 H 5.30 N 6.15%.

IR (KBr): ν = 3500–2900 cm⁻¹, 1605, 1580, 1495, 1460, 1295, 1260, 1205, 1150, 1120, 1030, 835, 810, 800, 780, 660. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2.40 (s; 3H, CH₃-4''), 3.77, 3.87 (2s; 6H, CH₃O-2', CH₃O-4'), 6.26 (dd, $J_{5',6'} = 8.4$ Hz, $J_{5',3'} = 2.3$ Hz; 1H, H-5'), 6.49 (d, $J_{3',5'} = 2.3$ Hz; 1H, H-3'), 6.72 (d, $J_{6',5'} = 8.4$ Hz; 1H, H-6'), 7.26–7.40, 7.92–7.95 (2m; 7H, H-5 bis H-7, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.66 (m(d), $J_{4,5} = 7.6$ Hz; 1H, H-4). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 21.55 (q; CH₃-4''), 55.31, 55.50 (2q; CH₃O-2', CH₃O-4'), 158.11, 159.46 (2s; C-2', C-4'). – MS (70 eV): m/z (%) = 253* (0.4, M⁺-SO₂C₆H₄CH₃, -OCH₃), 172 (55), 108 (31), 107 (35), 95 (18), 92 (42), 91 (100).

Umsetzungen der 3-Methoxy-1-aryl-1H-isoindole (6) mit N-Methyl-hydroxylamin

Herstellung der N-Methyl-hydroxylamin-Lösung: 4.18 g (50.0 mmol) N-Methyl-hydroxylaminhydrochlorid werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 2.54 g (50.0 mmol) KOH versetzt. Die Reak-

* Unter massenspektroskopischen Bedingungen tritt Umlagerung und Zersetzung ein.

tion ist exotherm; *ca.* 5 min nach der KOH-Zugabe beginnt das Methanol zu siedern. Das Reaktionsgemisch rührt man 30 min bei Raumtemp. und filtriert das ausgefallene KCl ab.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 1.00 mmol 3-Methoxy-1-aryl-1H-isoindol (**6**) löst man in 2 ml Methanol, fügt 2 ml N-Methyl-hydroxylamin-Lösung zu und rührt 12 h bei Raumtemp. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit 10 ml Diethylether/*n*-Pentan (1:1) 12 h digeriert. Den Niederschlag saugt man ab und wäscht mit 3mal 3 ml *n*-Pentan.

3-(N-Methyl-hydroxylamino)-1-(2,4-dimethyl-phenyl)-1H-isoindol (10g)

503 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6g** werden in 2 ml Methanol mit 2 ml N-Methyl-hydroxylamin-Lösung 24 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 210 mg (42%) **10g**, farblose Kristalle mit Schmp. 105–106 °C (Zers.); $R_f = 0.84$ (Kieselgel/Essigester).

$C_{17}H_{18}N_2O$ (266.34)

Ber. C 76.66 H 6.81 N 10.52%,
Gef. C 74.20 H 7.01 N 10.50%.

IR (KBr): $\nu = 1445\text{ cm}^{-1}$, 760. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): $\delta = 2.30$ (s; 6H, CH_3 -2', CH_3 -4'), 6.83–7.82, 8.04–9.11 (2m; 7H, H-4 bis H-7, H-3', H-5', H-6'). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): $\delta = 19.45$, 20.77 (2q; CH_3 -2', CH_3 -4'). – MS (70 eV): m/z (%) = 251 (18, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 250 (100), 249 (36, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 236 (28, $\text{M}^+ - 2\text{CH}_3$), 235 (37), 218 (17), 145 (49), 117 (23).

3-(N-Methyl-hydroxylamino)-1-(2,4-dimethoxy-phenyl)-1H-isoindol (10h)

566 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6h** werden in 2 ml Methanol mit 2 ml N-Methyl-hydroxylamin-Lösung 24 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 400 mg (67%) **10h**, farblose Kristalle mit Schmp. 134–135 °C (Zers.); $R_f = 0.77$ (Kieselgel/Essigester).

$C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298.34)

Ber. C 68.44 H 6.08 N 9.39%,
Gef. C 68.14 H 6.01 N 9.70%.

IR (KBr): $\nu = 1575\text{ cm}^{-1}$, 1500, 1450, 1410, 1305, 1260, 1160, 1040, 1030, 830, 760. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 300 MHz): $\delta = 3.61$, 3.76 (2s; 6H, CH_3O -2', CH_3O -4'), 7.37–7.67 (m;

6H, H-5 bis H-7, H-3', H-5', H-6'). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): $\delta = 55.38$, 55.54 (2q; CH_3O -2', CH_3O -4'). – MS (70 eV): m/z (%) = 280 (18), 265 (19), 254 (33), 253 (19), 149 (37). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 354 nm (2.72).

3-(N-Methyl-hydroxylamino)-1-(2,4-dichlorophenyl)-1H-isoindol (10i)

292 mg (1.00 mmol) 1H-Isoindol **6i** werden in 2 ml Methanol mit 2 ml N-Methyl-hydroxylamin-Lösung 24 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 257 mg (84%) **10i**, farblose Kristalle mit Schmp. 129–130 °C (Zers.); $R_f = 0.11$ (Kieselgel/Chloroform).

IR (KBr): $\nu = 1620\text{ cm}^{-1}$, 1580, 1550, 1505, 1460, 1450, 1400, 1140, 1110, 1050, 1020, 945, 920, 820, 780, 765. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.26$ –8.27 (m; 7H, H-4 bis H-7, H-3', H-5', H-6'), 8.27 (s, verbreitert; 1H, OH). – MS (70 eV): m/z (%) = 306 (10), 304 (16), 294/292/290 (5/38/100, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$, -H), 293/291/289 (12/56/87, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 288 (86), 287 (23), 277/275 (10/16), 257/255 (9/31), 253 (10), 145 (11), 143 (11), 117 (32).

3-(N-Methyl-hydroxylamino)-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-isoindol (10l)

622 mg (2.00 mmol) 1H-Isoindol **6l** werden in 2 ml Methanol mit 2 ml N-Methyl-hydroxylamin-Lösung 24 h bei Raumtemp. umgesetzt; Ausb. 440 mg (68%) **10l**, farblose Kristalle mit Schmp. 172–173 °C (Zers.); $R_f = 0.5$ (Kieselgel/Essigester).

$C_{18}H_{20}N_2O_4$ (328.37)

Ber. C 65.84 H 6.14 N 8.53%,
Gef. C 64.99 H 6.56 N 8.33%.

IR (KBr): $\nu = 1580\text{ cm}^{-1}$, 1465, 1420, 1385, 1340, 1230, 1180, 1155, 1130, 1080, 1025, 970, 950, 920, 830, 800, 770, 750, 710, 620. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$, 300 MHz): $\delta = 3.14$ (d, $J = 4.8\text{ Hz}$; 3H, NCH_3), 3.77, 3.87, 3.89 (3s; 9H, CH_3O -2', CH_3O -4', CH_3O -6'), 7.69–7.85 (m; 4H, H-5, H-6, H-3', H-5'), 7.42 (m(d), verbreitert; 1H, H-7), 7.85 (m(d), $J_{4,5} = 8.0\text{ Hz}$; 1H, H-4), 8.66 (s, verbreitert; 1H, OH). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ (10:1), 75.5 MHz): $\delta = 46.37$, 46.82, 55.98 (3q; CH_3O -2', CH_3O -4', CH_3O -6'). – MS (70 eV): m/z (%) = 327 (14, $\text{M}^+ - 1$), 326 (71), 312 (54), 311 (50), 310 (100), 308 (38), 297 (38), 296 (15), 295 (71), 281 (21), 280 (32), 279 (26), 208 (16).

- [1] XXXIX. Mitt.: R. P. Kreher, G. Sewarte-Roß, G. Vogt, *Chem. Ber.* **125**, 183 (1992).
- [2] A. Clemens, Dissertation, Universität Dortmund (1991).
- [3] Alkoxy-Gruppen am 5-Ring stabilisieren die benzoide 1H-Form der 3-Alkoxy-1H-isoindole. Umlagerungen in die tautomeren 1-Alkoxy-2H-isoindole mit *o*-chinoider Struktur werden nicht beobachtet. R. P. Kreher, H. Hennige, M. Konrad, J. Uhrig, A. Clemens, *Z. Naturforsch.* **46b**, 809 (1991) mit Literaturangaben.
- [4] M. Konrad, Dissertation, Universität Dortmund (1985).
- [5] Übersichten zur Chemie von Oximen:
a) J. Cymmerman Craig, A. R. Naik, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3410 (1962);
b) H. Metzger, in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. **10/4**, S. 1 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968);
c) M. Wirtz, Dissertation, Universität Dortmund (1991).
- [6] Übersichten zur Chemie von Amidoximen:
a) J. Barrans, R. Mathis-Noel, F. Mathis, *Compt. Rend.* **245**, 419 (1957);
b) H. E. Ungnade, L. W. Kissinger, *J. Org. Chem.* **23**, 1794 (1958);
c) J. Mollin, F. Kasperek, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **26**, 1882 (1961);
d) F. Eloy, R. Lenaers, *Chem. Rev.* **62**, 155 (1962);
e) C. L. Bell, C. N. V. Nambury, L. Bauer, *J. Org. Chem.* **29**, 2873 (1964);
f) L. Brandt, Meded. Vlaam Chem. Ver. **29**, 56 (1967). – C. A. **67**, 81610 g (1967);
g) G. Häfeling, in S. Patai (Herausg.): *The Chemistry of Amidines and Imidates*, S. 1 ff., J. Wiley and Sons, London – New York – Sydney – Toronto (1975);
h) G. Fodor, B. A. Phillips, in S. Patai (Herausg.): *The Chemistry of Amidines and Imidates*, S. 85 ff., J. Wiley and Sons, London – New York – Sydney – Toronto (1975);
i) W. H. Prichard, in S. Patai (Herausg.): *The Chemistry of Amidines and Imidates*, S. 166 ff., J. Wiley and Sons, London – New York – Sydney – Toronto (1975);
k) H. Gozlan, R. Michelot, R. Rips, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 859;
l) H. Gozlan, R. Michelot, C. Riche, R. Rips, *Tetrahedron* **33**, 2535 (1977).
- [7] J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* **46**, 3953 (1981).
- [8] H. Hennige, Diplomarbeit, TH Darmstadt (1967).
- [9] Untersuchungen zur Struktur von Amidoximen:
a) K. J. Dignam, A. F. Hegarty, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 862;
b) D. F. Bushey, F. C. Hoover, *J. Org. Chem.* **45**, 4198 (1980);
c) K. J. Dignam, A. F. Hegarty, M. J. Begley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1980**, 704;
d) B. Tinant, J. P. Declercq, G. Germain, M. van Meerssche, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **90**, 1177 (1981).
- [10] Zur Struktur von Pentacarbonyl (η^1 -3-ethoxy-1H-isoindol)chrom:
a) U. Feldhoff, Dissertation, Universität Dortmund (1985);
b) U. Feldhoff, F.-W. Grevels, R. P. Kreher, K. Angermund und C. Krüger, *Chem. Ber.* **119**, 1819 (1986).
- [11] Übersicht zu Bindungslängen in Oximen:
J. B. Wetherington, J. W. Moncrief, *Acta Crystallogr.* **B29**, 1520 (1973).
- [12] R. Bonnett, S. A. North, *Adv. Heterocycl. Chem.* **29**, 341 (1981).
- [13] C. Romming, P. Kolsaker, *Acta Chem. Scand.* **B32**, 679 (1978).
- [14] J. G. Smith, R. T. Wikman, *Tetrahedron* **30**, 2603 (1974).
- [15] R. R. Schmidt, E. Schlipf, *Chem. Ber.* **103**, 3783 (1970).
- [16] Bei der Herstellung von O-Methyl-hydroxylaminhydrochlorid handelt es sich um eine modifizierte Gabriel Synthese, die in Anlehnung an folgende Literatur durchgeführt wird: H. R. Ing, R. H. F. Manske, *J. Chem. Soc.* **1926**, 2348.
- [17] J. Seubert, Diplomarbeit, TH Darmstadt (1964).
- [18] Synthesen und Eigenschaften von O-Methyl-hydroxylaminhydrochlorid [Übersichten]:
a) L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, S. 670, J. Wiley and Sons, Inc., New York – London – Sydney (1967);
b) J. Petraczek, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **16**, 823. (1883).