

## Synthese neuer N,N,1,1-Tetramethyl-isobenzofuranamine

Peter Stanetty, Inge Rodler und Barbara Krumpak

Wien, Institut für Organische Chemie, Technische Universität

Eingegangen am 21. Mai 1992.

### Synthesis of New N,N,1,1-Tetramethyl-isobenzofuranamines

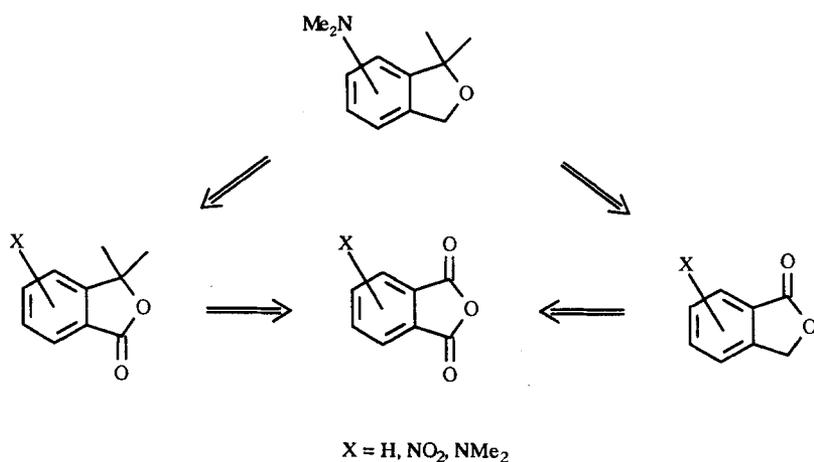
**Abstract.** The nitrophthalides **3 a–d** aimed as intermediates in the synthesis of the title compounds **6 a–d** were obtained via regioselective reduction of 3-nitrophthalic anhydride **1** or by nitration of phthalide and 3,3-dimethylphthalide, respectively. Reductive me-

thylation of the nitro groups afforded the dimethylaminophthalides **5 a–d** which in turn were reacted with MeMgI or in the case of **5 d** reduced by LiAlH<sub>4</sub> leading finally to the title compounds.

McCrintle et al. [1] sowie Kayser et al. [2] haben gezeigt, daß es möglich ist, substituierte Phthalsäureanhydride regioselectiv zu 1(3H)-Isobenzofuranonen (Phthaliden) zu reduzieren. Die dabei erzielbaren Ausbeuten und Selektivitäten werden sowohl von der Art und Stellung der jeweils vorhandenen Substituenten als auch von den gewählten Reduktionsbedingungen stark beeinflußt. Mit NaBH<sub>4</sub> wurden die höchsten Selektivitäten unter dem Einfluß solcher Substituenten erzielt, deren elektronische und/oder sterische Effekte zu einer deutlichen Differenzierung der Reaktivität der beiden Carbonylgruppen führen [1], wie z. B. NO<sub>2</sub>, OMe und NMe<sub>2</sub>. In der Folge gelang es Rickborn [3] und Kayser [2], an den gleichen Substanzen eine sehr nützliche Umkehrung der Regioselektivität durch den Einsatz von Selektide®-Reagenzien zu erreichen.

Beide Möglichkeiten zur regioselectiven Reduktion wurden auch schon erfolgreich bei der Reduktion von unsymmetrisch substituierten Succinanhydriden [4] sowie von Thienospiroanhydriden [5] eingesetzt.

Im Rahmen unserer laufenden Arbeiten auf dem Gebiet der Wirkstoffsynthese haben wir auch untersucht, wieweit diese Methode einen rationellen Zugang zu den von uns benötigten Titelverbindungen ermöglicht, wobei sich sowohl entsprechende Nitro- als auch Dimethylaminophthalsäureanhydride als geeignete Edukte angeboten haben. Schema 1 zeigt anhand einer Retrosynthese die im Zuge unserer Synthesep lanungen in Erwägung gezogenen Syntheseverarianten, deren Einzelschritte schließlich alle zum Phthalsäureanhydrid zurückführen:



Schema 1

Bei der Auswahl der günstigsten Abfolge der notwendigen Syntheseschritte wurden folgende Überlegungen mitberücksichtigt:

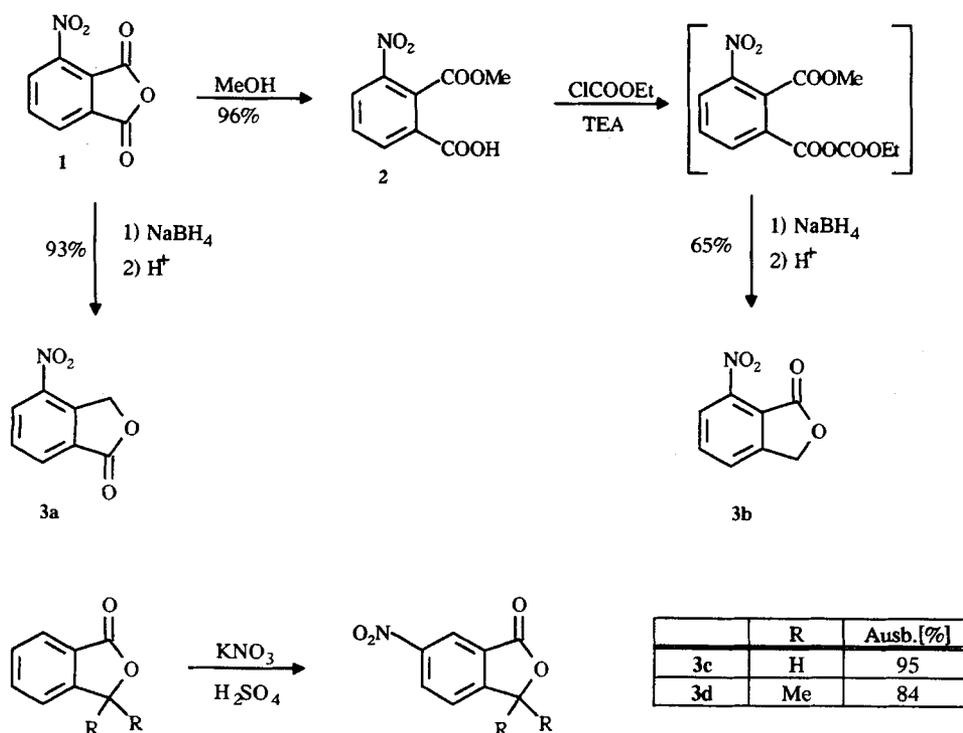
- 1) 3- und 4-Nitrophthalsäureanhydrid sind handelsübliche Produkte, entsprechende Dimethylaminverbindungen nur über Autoklavenreaktionen daraus erhältlich [6].
- 2) Bei der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion des 3-Nitrophthalsäureanhydrids wurde über die Bildung nur eines Isomeren (**3a**) berichtet, die Reduktion des 4-Nitro-Isomeren lieferte dagegen ein 1:1-Gemisch der beiden möglichen Lactone [1].  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion von 4-Dimethylaminophthalsäureanhydrid ergab in 54 % Ausbeute nur ein Produkt, bei der Reduktion des 3-Isomeren wurde ein Produktgemisch (4 : 1, 45 %) erhalten [1].
- 3) Bei der Selektide<sup>®</sup>-Reduktion des 3-Nitrophthalsäureanhydrids wurde ein Gemisch (**3a** : **3b** = 1 : 3 [2]) erhalten, die analoge Reduktion des 4-Nitrophthalsäureanhydrids, sowie beider Dimethylaminprodukte wurde bisher nicht untersucht.
- 4) Die gezielte Nitrierung von Phthalid [7] und von 3,3-Dimethyl-phthalid [8] ist schon lange beschrieben.

Unter Einbeziehung dieser Fakten haben wir uns für die folgende Strategie entschieden: Die jeweils auf einem möglichst rationellen Weg hergestellten Nitrophthalide **3a** – **d** (Schema 2) sollten durch reduktive Methylierung zu den Dimethylaminophthaliden **5a** – **d** umgesetzt und diese durch Reaktion mit MeMgJ (im

Fall von **5d** durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion) und nachfolgende Cyclisierung der entstehenden Dirole in die Titelverbindungen **6a** – **d** übergeführt werden (Schema 3). Bei der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion von **1** erhielten wir trotz exakter Einhaltung der von McCrindle et al. [1] angegebenen Reaktionsbedingungen (trockenes THF, 0 °C bis Raumtemperatur) überraschenderweise nur ein Gemisch bestehend aus 75 % **3a** und 25 % **3b**. Da von Kayser et al. [2] bei –30 °C ein günstigeres Verhältnis von 83 : 17 angegeben wurde, versuchten wir, eine Erhöhung der Selektivität durch weitere Temperatursenkung zu erreichen. Bei Durchführung der Reaktion bei –60 °C haben wir dann auch **3a** als einziges Produkt in 91 % Ausbeute isoliert. In der folgenden Tabelle 1 wurden bisher vorliegende Ergebnisse zusammengefaßt, wobei deren klarer Trend berechnete Zweifel an dem von McCrindle berichteten Ergebnis (Versuch 1) aufkommen läßt:

**Tabelle 1** Reduktion von 3-Nitrophthalsäureanhydrid (**1**) mit  $\text{NaBH}_4$

|       | Temperatur<br>[°C] | Verhältnis<br><b>3a</b> : <b>3b</b> | isolierte Ausb.<br>an <b>3a</b> [%] |
|-------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 [1] | 0                  | 100 : 0                             | 81                                  |
| 2     | 0                  | 75 : 25                             | 58                                  |
| 3     | –30                | 83 : 17                             | 62                                  |
| 4     | –60                | 100 : 0                             | 91                                  |



Schema 2

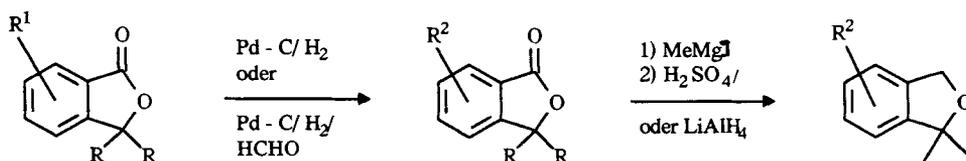
Kayser et al. [2] konnten zwar bei der Selektride®-Reduktion von **1** eine deutliche Selektivitätsumkehr erreichen, erhielten aber nur ein schwierig trennbares Gemisch der beiden Lactone **3a** und **3b** im Verhältnis 23:77. Wir haben daher zur Synthese von **3b** einen günstigeren Weg beschritten, nämlich die Reduktion der durch regioselektive Methanolyse von **1** leicht erhältlichen 2-Carbomethoxy-3-nitrobenzoesäure (**2**). Dabei wurde durch Umsetzung mit ClCOOEt und Triethylamin das gemischte Anhydrid hergestellt, dieses aufgrund der erreichten Reaktivitätsumkehr chemoselektiv mit NaBH<sub>4</sub> zum Alkohol reduziert und mit 6N HCl zum Lacton **3b** cyclisiert. Da die Estergruppe durch die benachbarte, elektronenziehende Nitro-Gruppe stark aktiviert ist, war die genaue Einhaltung der Reduktionstemperatur von 0–2 °C entscheidend. Bei erhöhter Temperatur wurden immer wechselnde Mengen des entsprechenden Diols durch Mitreduktion der Ester-Funktion gebildet. Da diese Nebenreaktion beim Versuch der direkten Reduktion von **2** mit Diboran/THF nicht unterdrückt werden konnte, wurde dem Umweg über das Mischanhydrid der Vorzug gegeben.

Da auch die NaBH<sub>4</sub>-Reduktion des 4-Nitro-phthal-säureanhydrids nur zu einem 1:1-Gemisch der beiden Isomeren führt [1], haben wir **3c** durch einfache Nitrierung von Phthalid in Anlehnung an Hoenig [7] hergestellt. Die von Bauer [8] beschriebene Nitrierung von 3,3-Dimethylphthalid mit rauchender HNO<sub>3</sub> sollte ebenfalls einen raschen Zugang zu **3d** eröffnen, wo das geminale Dimethyl-Strukturelement schon vorlag. Da unter den von Bauer angegebenen Nitrierbedingungen keinerlei Umsatz zu erreichen war, haben wir hier ebenfalls auf die von uns optimierte Methode von Hoenig zurückgegriffen.

Für die Reduktion der Nitro-Gruppe von **3a** und **3c** wurde bisher Sn/HCl verwendet [11], **3b** wurde durch katalytische Hydrierung mit Pd/C in Eisessig mit mäßiger Ausbeute reduziert [9]. Durch Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel bei der katalytischen Hydrierung konnte in eigenen Arbeiten nicht nur die Aufarbeitung stark vereinfacht, sondern auch die Ausbeute wesentlich gesteigert werden. Neben **4a** und **4b** wurde auch **4d** auf diesem Weg in sehr guten Ausbeuten erhalten.

Über die reduktive Methylierung von **3a**, **3b** und **3c** unter Bedingungen der katalytischen Hydrierung (H<sub>2</sub>/Pd, Formaldehyd) haben McCrindle et al. [6] berichtet. Da die reduktive Methylierung z. T. lange Hydrierzeiten erfordert, wurden durch Verwendung eines zu geringen Überschusses an Formaldehyd dabei meist nur mäßige Ausbeuten erreicht. Durch Verwendung eines 10fach molaren Überschusses an wäßriger Formaldehyd-Lösung und Zugabe von EtOH als Lösungsvermittler konnten auch hier die Ausbeuten wesentlich gesteigert werden. Die in gleicher Weise ausgeführte reduktive Methylierung von **3d** ergab 84 % **5d**.

Die Umsetzung der Dimethylamino-Phthalide **5a** und **5c** mit einem Überschuß an MeMgJ wurde in üblicher Weise [12] ausgeführt, wobei aufgrund der geringen Löslichkeit der Lactone in Ether, diese in THF-Lösung oder in fester Form zur Grignard-Lösung zugegeben wurden. Die jeweils gebildeten Dirole konnten bei milder Aufarbeitung zwar isoliert und charakterisiert werden, meist wurden sie aber ohne weitere Reinigung zu den Titelverbindungen **6a** und **6c** cyclisiert. Der Ringschluß wurde zunächst mit konz. HCl in Ether in Anlehnung an Meyer und Seebach [13] versucht, führte aber zu keinerlei Umsatz. Durch das Erhitzen der Dirole mit wäßriger 25 %iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> konnte



|           | R  | R <sup>1</sup>    |
|-----------|----|-------------------|
| <b>3a</b> | H  | 4-NO <sub>2</sub> |
| <b>3b</b> | H  | 7-NO <sub>2</sub> |
| <b>3c</b> | H  | 6-NO <sub>2</sub> |
| <b>3d</b> | Me | 6-NO <sub>2</sub> |

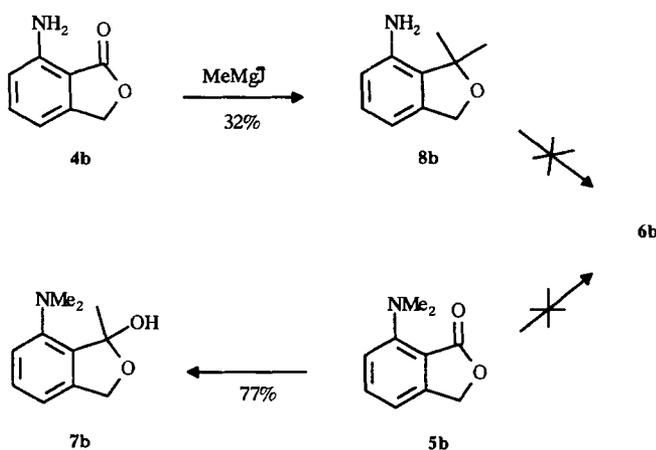
|           | R  | R <sup>2</sup>     |
|-----------|----|--------------------|
| <b>4a</b> | H  | 4-NH <sub>2</sub>  |
| <b>4b</b> | H  | 7-NH <sub>2</sub>  |
| <b>4d</b> | Me | 6-NH <sub>2</sub>  |
| <b>5a</b> | H  | 4-NMe <sub>2</sub> |
| <b>5b</b> | H  | 7-NMe <sub>2</sub> |
| <b>5c</b> | H  | 6-NMe <sub>2</sub> |
| <b>5d</b> | Me | 6-NMe <sub>2</sub> |

|           | R <sup>2</sup>     |
|-----------|--------------------|
| <b>6a</b> | 4-NMe <sub>2</sub> |
| <b>6c</b> | 6-NMe <sub>2</sub> |
| <b>6d</b> | 5-NMe <sub>2</sub> |

Schema 3

die Cyclisierung dagegen in allen Fällen ohne nennenswerte Eliminierung erreicht werden. Die Reduktion von **5 d** mit  $\text{LiAlH}_4$  und nachfolgender Ringschluß des Diols ergaben **6 d**.

Die sehr träge Umsetzung mit der sterisch und elektronisch desaktivierten CO-Gruppe in **5 b** konnte weder mit  $\text{MeMgJ}$  noch mit  $\text{MeLi}$  über die Stufe des Lactols **7 b** geführt werden. Bei der analogen Umsetzung des 7-Aminophthalids **4 b** konnte zwar die Einführung der gem. Dimethyl-Gruppe erzwungen werden (32 % **8 b**), aber die Versuche, durch N-Methylierung zu **6 b** zu gelangen, führten mit den üblichen Alkylierungsmitteln zu quaternären Produkten, Eschweiler-Clarke Methylierung dagegen zum bevorzugten Angriff am reaktiven Aromaten (Schema 4).



Schema 4

### Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte wurden auf einem Heiztischmikroskop nach Kofler bestimmt und sind unkorrigiert. Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien durchgeführt. DC: Alufolie Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Merck Art. 5554. SC: Kieselgel 60, Korngröße 0,040–0,0063, Merck Art. 9385.

Verwendete Abkürzungen: PE Petrolether, EE Ethylacetat, Bz Benzol, Tol Toluol, AcOH Eisessig, TEA Triethylamin, KD Kugelrohrdestillation.

Kernresonanzspektroskopie: <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden auf einem JEOL FX 90Q oder einem Bruker AC 200 FT-NMR-Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben, als interner Standard diente TMS ( $\delta = 0$  ppm).

#### 4-Nitro-1(3H)-isobenzofuranon (3 a)

Zu einer Suspension von 1,08 g (28,48 mmol)  $\text{NaBH}_4$  in 20 ml trockenem THF wurde während 20 min bei  $-40^\circ\text{C}$  eine Lösung von 5,50 g (28,48 mmol) **1** in 40 ml trockenem THF getropft. Nach 3 h Rühren bei  $-60^\circ\text{C}$  wurde das Reaktionsgemisch mit 30 ml 2N HCl angesäuert und 40 min bei

Raumtemperatur gerührt. Das THF wurde im Vakuum abdestilliert, die dabei anfallenden Kristalle abgesaugt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 4,74 g (93 %), hellgelbe Kristalle, Fp.:  $131 - 133^\circ\text{C}$  (EtOH), ([6]:  $132 - 134^\circ\text{C}$ ),  $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_5$  (179,13). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 8,41 - 7,60$  (m, 3H, arom.H), 5,65 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ). – <sup>13</sup>C-NMR (DMSO):  $\delta = 168,55$  (s, C-1), 142,82 (s, C-4), 142,33 (s, C-3a), 131,50 (d, C-7), 131,06 (s, C-7a), 128,89 (d, C-5), 128,30 (d, C-6), 70,33 (t, C-3).

#### 2-Carboxymethoxy-3-nitro-benzoesäure (2)

25,00 g (129,46 mmol) **1** wurden in 150 ml trockenem MeOH gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Nach 7 h wurde das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 28,04 g (96 %, [6]: 83 %), farblose Kristalle, Fp.:  $149 - 151^\circ\text{C}$  ([10]:  $152 - 156^\circ\text{C}$ ),  $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_6$  (225,16). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 8,11$  (d, 2H, H-4, H-6), 7,53 (dd, 1H, H-5), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). – <sup>13</sup>C-NMR (DMSO):  $\delta = 165,41$  (s,  $\text{COOH}$ ), 165,20 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 146,23 (s, C-3), 135,50 (d, C-6), 131,39 (d, C-5), 131,17 (s, C-1), 129,49 (d, C-4), 127,87 (s, C-2), 53,04 (q,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 7-Nitro-1(3H)-isobenzofuranon (3 b)

Zu einer Lösung von 10,00 g (44,41 mmol) **2** und 4,94 g (48,85 mmol) Triethylamin in 100 ml trockenem THF wurden bei  $0^\circ\text{C}$  5,30 g (48,85 mmol)  $\text{ClCOOEt}$  bei  $0 - 2^\circ\text{C}$  getropft. Nach 1 h Rühren wurde Triethylamin  $\cdot\text{HCl}$  abgesaugt und das Filtrat zu einer Suspension von 2,02 g (53,30 mmol)  $\text{NaBH}_4$  bei maximal  $2^\circ\text{C}$  langsam getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 1 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend auf 100 ml Eis/6N HCl gegossen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, die verbleibenden Kristalle abgesaugt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung digeriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 5,12 g (65 %), hellgelbe Kristalle, Fp.:  $160 - 162^\circ\text{C}$  (EtOH) ([9]:  $164 - 166^\circ\text{C}$ ),  $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_4$  (179,13). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 8,00$  (m, 3H, arom.H), 5,49 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ). – <sup>13</sup>C-NMR (DMSO):  $\delta = 165,14$  (s, C-1), 149,81 (s, C-3a), 146,00 (s, C-7), 135,29 (d, C-5), 127,11 (d, C-4), 123,15 (d, C-6), 116,71 (s, C-7a), 69,30 (t, C-3).

#### 6-Nitro-1(3H)-isobenzofuranon (3 c)

20,00 g (149,11 mmol) 1(3H)-Isobenzofuranon wurden in 200 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst und bei  $0^\circ\text{C}$  tropfenweise mit einer Lösung von 18,00 g (178,93 mmol)  $\text{KNO}_3$  in 80 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Nach 1 h Rühren wurde auf 500 ml Eis gegossen, die Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus EE umkristallisiert. Ausbeute: 25,31 g (95 %), Fp.:  $144 - 144,5^\circ\text{C}$  ([7]:  $141^\circ\text{C}$ ),  $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_4$  (179,13). – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,64 - 7,66$  (m, 3H, arom.H), 5,40 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ). – <sup>13</sup>C-NMR (DMSO):  $\delta = 168,50$  (s, C-1), 152,89 (s, C-3a), 148,30 (s, C-6), 128,46 (d, C-5), 126,51 (s, C-7a), 124,62 (d, C-4), 119,74 (d, C-7), 70,16 (t, C-3).

#### 3,3-Dimethyl-6-nitro-1(3H)-isobenzofuranon (3 d)

Edukt: 3,3-Dimethyl-1(3H)-isobenzofuranon. Durchführung wie bei **3 c**. Ausbeute: 84 %, hellgelbe Kristalle, Fp.:  $129 - 131^\circ\text{C}$ , ([8]:  $131^\circ\text{C}$ ),  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$  (207,19). – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,64 - 7,56$  (m, 3H, arom.H), 1,75 (s, 6H,

$2 \times \text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 166,50$  (s, C-1), 159,78 (s, C-3a), 148,34 (s, C-6), 128,95 (d, C-5), 126,02 (s, C-7a), 123,26 (d, C-4), 119,90 (d, C-7), 85,77 (s, C-3), 26,11 (q,  $2 \times \text{CH}_3$ ).

#### 4-Amino-1(3H)-isobenzofuranon (4a)

20,00 g (111,65 mmol) **3a** wurden in 300 ml EE suspendiert und mit 2 g Pd/Aktivkohle (10 %ig) in der Parr-Apparatur bei 5b hydriert. Nach 1 h wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der kristalline Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Ausbeute: 15,60 g (94 %), hellgelbe Kristalle, Fp.: 155–156 °C (EtOH), ([11]: 158 °C),  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$  (149,15). –  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 6,95$ –6,47 (m, 3H, arom.H), 5,32 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,87 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 171,65$  (s, C-1), 143,09 (s, C-4), 131,01 (s, C-3a), 129,82 (s, C-7a), 125,54 (d, C-6), 118,33 (d, C-5), 112,15 (d, C-7), 68,65 (t, C-3).

#### 7-Amino-1(3H)-isobenzofuranon (4b)

Edukt: **3b**. Durchführung: wie unter **4a**. Ausbeute: 98 % ([9]: 82 %), farblose Kristalle, Fp.: 118–119 °C (EtOH), ([9]: 121–122 °C),  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$  (149,15). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,30$ –6,55 (m, 3H, arom.H), 5,18 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,03 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 171,97$  (s, C-1), 147,96 (s, C-3a\*), 147,81 (s, C-7\*), 135,40 (d, C-5), 113,18 (s, C-4), 108,41 (s, C-7a), 106,74 (d, C-6), 69,35 (t, C-3).

#### 6-Amino-3,3-dimethyl-1(3H)-isobenzofuranon (4d)

Edukt: **3d**. Durchführung: wie unter **4a**. Ausbeute: 96 %, hellgelbe Kristalle, Fp.: 110–111 °C (EtOH),  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (177,20). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,13$ –6,93 (m, 3H, arom.H), 4,00 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1,60 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169,83$  (s, C-1), 147,81 (s, C-6), 143,74 (s, C-3a), 125,21 (s, C-7a), 121,15 (d, C-5), 120,55 (d, C-4), 108,47 (d, C-7), 84,79 (s, C-3), 26,66 (q,  $2 \times \text{CH}_3$ ).

#### Darstellung der Dimethylamino-1(3H)-isobenzofuranone (5)

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift

35 mmol **3** wurden in 200 ml EE und 100 ml EtOH gelöst, mit 24 ml 35 %iger Formaldehydlösung und 0,88 g Pd/Aktivkohle (10 %ig) versetzt und bis zum Ende der  $\text{H}_2$ -Aufnahme (4–6 h) in der Parr-Apparatur bei 4–5 b hydriert. Danach wurde der Katalysator über Hyflo abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Wasser angerieben. Die dabei anfallenden Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

#### 4-Dimethylamino-1(3H)-isobenzofuranon (5a)

Edukt: **3a**. Ausbeute: 95 % ([6]: 67 %), hellgelbe Kristalle, Fp.: 134–136 °C (EtOH), ([6]: 134–136 °C),  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (177,20). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,22$ –6,70 (m, 3H, arom.H), 5,23 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2,85 (s, 6H,  $2 \times \text{NCH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171,05$  (s, C-1), 146,99 (s, C-4), 133,39 (s, C-3a), 129,82 (d, C-6), 126,68 (s, C-7a), 118,55 (d, C-5), 114,81 (d, C-7), 69,57 (t, C-3), 41,50 (q,  $2 \times \text{NCH}_3$ ).

#### 7-Dimethylamino-1(3H)-isobenzofuranon (5b)

Edukt: **3b**. Ausbeute: 80 % ([6]: 50 %), hellgelbe Kristalle, Fp.: 55–57 °C (PE), ([6]: 57 °C),  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (177,20). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,48$ –6,58 (m, 3H, arom.H), 4,99 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,06 (s, 6H,  $2 \times \text{NCH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 169,10$  (s, C-1), 151,86 (s, C-7), 150,24 (s, C-3a), 135,24 (d, C-5), 114,92 (d, C-6 und s, C-7a), 111,94 (d, C-4), 68,27 (t, C-3), 43,02 (q,  $2 \times \text{NCH}_3$ ).

#### 6-Dimethylamino-1(3H)-isobenzofuranon (5c)

Edukt: **3c**. Ausbeute: 98 % ([6]: 98 %), hellgelbe Kristalle, Fp.: 120–122 °C (PE), ([6]: 121–122 °C),  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (177,20). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,25$ –6,83 (m, 3H, arom.H), 5,14 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2,93 (s, 6H,  $2 \times \text{NCH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171,21$  (s, C-1), 150,46 (s, C-6), 133,29 (s, C-3a), 125,75 (s, C-7a), 121,74 (d, C-4), 118,17 (d, C-5), 105,76 (d, C-7), 68,86 (t, C-3), 39,77 (q,  $2 \times \text{NCH}_3$ ).

#### 3,3-Dimethyl-6-dimethylamino-1(3H)-isobenzofuranon (5d)

Edukt: **3d**. Ausbeute: 87 %, farblose Kristalle, Fp.: 91–92 °C (EtOH),  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (205,26), Ber. C 70,22 H 7,37 Gef. C 69,94 H 7,36. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,21$ –6,90 (m, 3H, arom.H), 2,99 (s, 6H,  $2 \times \text{NCH}_3$ ), 1,64 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170,18$  (s, C-1), 151,00 (s, C-6), 142,54 (s, C-3a), 125,97 (s, C-7a), 120,66 (d, C-4), 118,55 (d, C-5), 106,57 (d, C-7), 84,74 (s, C-3), 40,26 (q,  $2 \times \text{NCH}_3$ ), 27,25 (q,  $2 \times \text{CH}_3$ ).

#### Darstellung der 1,3-Dihydro-N,N,1,1-tetramethyl-isobenzofurane (6a) und (6c)

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift

25 mmol **5a** bzw. **5c** gelöst in 40 ml trockenem THF wurden zu einer Lösung von MeMgJ, das aus 60 mmol MeJ und 60 mg Atom Mg-Spänen in 70 ml trockenem Ether hergestellt wurde, zugegeben. Nach 2 h Erhitzen unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch auf 40 g Eis gegossen und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Ether extrahiert, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mit PE angerieben, die Kristalle abgesaugt und getrocknet.

Das so erhaltene Diol wurde mit 40 ml 25 %iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  auf 100 °C erhitzt, nach 4 h auf 100 ml Eis gegossen und mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde im Feinvakuum kugelrohrdestilliert.

#### 1,3-Dihydro-N,N,1,1-tetramethyl-4-isobenzofuranamin (6a)

Edukt: **5a**. Ausbeute: 85 % Diol, farblose Kristalle, Fp.: 80–81 °C (DIPE),  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (209,29). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,00$ –6,90 (m, 3H, arom.H), 5,60 (bs, 1H, OH), 5,00 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,28 (bs, 1H, OH), 2,65 (s, 6H,  $2 \times \text{NCH}_3$ ), 1,60 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154,09$  (s, C-1), 147,42 (s, C-3), 133,99 (d, C-5), 127,33 (s, C-2), 121,58 (d, C-6), 118,66 (d, C-4), 73,85 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 58,95 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 45,19 (q,  $2 \times \text{NCH}_3$ ), 32,18 (q,  $2 \times \text{CH}_3$ ). Ausbeute über beide Stufen: 66 % **6a**, farblose Kristalle, Fp.: 44–46 °C, Kp.: 48 °C bei 0,04 mb (KD),  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$  (191,27), Ber. C 75,35 H 8,96 N 7,32 Gef. C 75,59 H 8,96 N 7,39. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,29$ –6,63 (m, 3H, arom. H), 5,12 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2,81 (s, 6H,  $2 \times \text{NCH}_3$ ), 1,48 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 148,29$  (s, C-7a), 146,83 (s, C-4), 128,08 (d, C-6), 126,94 (s, C-3a), 113,40 (d, C-5), 111,56 (d, C-7) 84,63 (s, C-1), 70,06 (t, C-3), 41,67 (q,  $2 \times \text{NCH}_3$ ), 27,79 (q,  $2 \times \text{CH}_3$ ).

**1,3-Dihydro-*N,N*,1,1-tetramethyl-6-isobenzofuranamin (6c)**

Edukt: **5c**. Ausbeute: 86% Diol, hellgelbe Kristalle, Fp.: 61–62 °C, C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (209,29). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,00–6,50 (m, 3H, arom.H), 4,65 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,30 (bs, 2H, 2×OH), 2,85 (s, 6H, 2×NCH<sub>3</sub>), 1,65 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 149,81 (s, C-5), 147,21 (s, C-1), 132,85 (s, C-2), 126,13 (d, C-3), 110,80 (d, C-4), 110,69 (d, C-6), 74,09 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 64,48 (t, OCH<sub>2</sub>), 40,31 (q, 2×NCH<sub>3</sub>), 31,91 (q, 2×CH<sub>3</sub>).

Ausbeute über beide Stufen: 69% **6c**, Kp.: 48 °C bei 0,01 mb (KD), C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO (191,27), Ber. C 75,35 H 8,96 N 7,32 Gef. C 75,62 H 9,16 N 7,32. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,80–6,20 (m, 3H, arom.H), 4,73 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,77 (s, 6H, 2×NCH<sub>3</sub>), 1,40 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 150,24 (s, C-6), 147,75 (s, C-7a), 126,13 (s, C-3a), 120,82 (d, C-4), 111,77 (d, C-5), 104,14 (d, C-7), 85,06 (s, C-1), 69,89 (t, C-3), 40,47 (q, 2×NCH<sub>3</sub>), 27,96 (q, 2×CH<sub>3</sub>).

**1,3-dihydro-*N,N*,1,1-tetramethyl-5-isobenzofuranamin (6d)**

Zu einer Suspension von 3,26 g (79,03 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 100 ml trockenem Ether wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 22,30 g (108,63 mmol) **5d** getropft. Nach 5 h Erhitzen unter Rückfluß wurden unter Eiskühlung 50 ml Wasser zugegeben, das Gemisch über Hyflo abgesaugt und die wäßrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft.

Das Diol wurde in 50 ml 25%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 9 h wurde das Reaktionsgemisch auf 300 ml Eis gegossen, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und das Rohprodukt im Feinvakuum kugelrohrdestilliert. Ausbeute: 13,40 g (65%), farblose Kristalle, Fp.: 46–47 °C, Kp.: 55 °C bei 0,05 mb (KD), C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO (191,27), Ber. C 75,35 H 8,96 N 7,32 Gef. C 75,04 H 8,81 N 7,51. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,02–6,55 (m, 3H, arom.H), 5,02 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,93 (s, 6H, 2×NCH<sub>3</sub>), 1,46 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 150,13 (s, C-5), 139,41 (s, C-3a), 135,07 (s, C-7a), 120,28 (d, C-7), 111,77 (d, C-6), 104,30 (d, C-4), 84,79 (s, C-1), 70,33 (t, C-3), 40,36 (q, 2×NCH<sub>3</sub>), 28,23 (q, 2×CH<sub>3</sub>).

**1,3-Dihydro-7-dimethylamino-1-methyl-isobenzofuran-1-ol (7b)**

0,20 g (1,13 mmol) **5b** wurden in 3 ml absolutem THF unter N<sub>2</sub> vorgelegt, auf –10 °C bis –5 °C gekühlt und 0,52 g (2,1 äq., 2,4 mmol, 1,5 ml 1,6 m Lösung in Diethylether) Methylithium zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 5 h auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser hydrolysiert. Es wurde mit Ether extrahiert, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in PE digeriert, die Kristalle wurden abgesaugt, mit PE gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,15 g (77%), Fp.: 75–78 °C, C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (193,22), Ber. C 68,37; H 7,82; N 7,25. Gef. C 68,88; H 7,96; N 7,22. – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ = 7,24 (t, J<sub>45</sub> = J<sub>56</sub> = 7,8 Hz, 1H, H-5), 6,91–6,84 (m, 2H, H-4 u. H-6), 5,00 u. 4,69 (2d, J = 12,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,81 (s, 6H, 2×NCH<sub>3</sub>), 1,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (DMSO): δ = 149,1 (s, C-7), 141,6 (s, C-3a), 134,2 (s, C-7a), 129,1 (d, C-5), 116,7 (d, C-4), 114,4 (d,

C-6), 106,9 (s, C-1), 68,9 (t, C-3), 44,1 (q, 2×NCH<sub>3</sub>), 25,2 (q, CH<sub>3</sub>).

**1,3-Dihydro-1,1-dimethyl-7-isobenzofuranamin (8b)**

10,00 g (67,05 mmol) **4b** wurden zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung von MeMgJ (hergestellt aus 42,5 g MeJ und 7,3 g Mg-Spänen in 100 ml trockenem Ether) portionenweise zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 14 h wurde mit einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert, die wäßrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten organischen getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 100 ml einer 10%igen H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 h bei 50 °C gerührt. Nach dem Neutralisieren mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurde mit EE extrahiert, die Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, imprägniert mit TEA, 1:20, Eluens: PE:EE = 4:1). Ausbeute: 3,84 g (32%), farblose Kristalle, Fp.: 98–99 °C, C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO (163,22) Ber. C 73,59 H 8,03 N 8,58 Gef. C 73,80 H 7,83 N 8,61. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,06–6,53 (m, 3H, arom.H), 5,00 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,03 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 1,57 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 140,00 (2s, C-7, C-3a), 130,30 (s, C-7a), 128,41 (d, C-5), 114,65 (d, C-6), 110,96 (d, C-4), 85,01 (s, C-1), 70,60 (t, C-3), 26,06 (q, 2×CH<sub>3</sub>).

**Literatur**

- [1] A.J. McAlees, R. McCrindle, D.W. Sneddon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1977**, 2037
- [2] C. Soucy, D. Favreau, M.M. Kayser, J. Org. Chem. **52** (1987) 129
- [3] M.A. Makhlof, B. Rickborn, J. Org. Chem. **46** (1981) 4810
- [4] P. Morand, J. Salvador, M.M. Kayser, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1982**, 458; S. Krishnamurty, V.B. Vreeland, Heterocycles **18** (1982) 265
- [5] P. Stanetty, H. Fröhlich, F. Sauter, Monatsh. Chem. **117** (1986) 69
- [6] A.J. McAlees, R. McCrindle, D.W. Sneddon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1977**, 2030
- [7] M. Hoenig, Chem. Ber. **18** (1885) 3447
- [8] H. Bauer, Chem. Ber. **37** (1904) 735
- [9] V.S. Oseledchik, M.Y. Karpeiskii, V.L. Florent'ev, Bull. Acad. Sci., USSR Div. Chem. Sci. **1973**, 1273
- [10] V. Weinmayr, J. Am. Chem. Soc. **74** (1952) 4353
- [11] J. Tirouflet, Bull. Soc. Sci. Bretagne **26** (1951) 7
- [12] Autorenkollektiv, Organikum, 17. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1988, 499
- [13] N. Meyer und D. Seebach, Chem. Ber. **113** (1980) 1304

**Korrespondenzanschrift:**

Prof. Dr. Peter Stanetty  
Institut für Organische Chemie, Technische Universität  
Wien  
Getreidemarkt 9  
A-1060 Wien, Österreich