

2*H*-Isoindol-4,7-dione durch Addition von Azomethinylden an 1,4-Benzochinone**

Manfred Schubert-Zsilavecz*, Werner Likussar, Dagmar Gusterhuber
 und Astrid Michelitsch

Institut für Pharmazeutische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

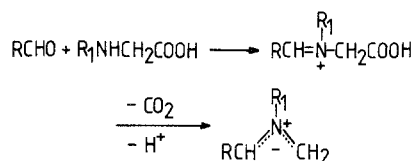
2*H*-Isoindole-4,7-diones by Addition of Azomethine Ylides to 1,4-Benzoquinones

Summary. A new approach to the synthesis of 2*H*-isoindole-4,7-diones is described. Heating α -amino acids with carbonyl compounds generates azomethine ylides through the elimination of water and carbon dioxide. The ylides were captured by quinones forming 2*H*-isoindole-4,7-diones, 2,3,3a,7a-tetrahydro-1*H*-isoindole-4,7-diones and 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindole-6,9-diones. The structures were established on the basis of spectroscopy (NMR, mass).

Keywords. 2*H*-isoindole-4,7-diones; 2,3,3a,7a-Tetrahydro-1*H*-isoindole-4,7-diones; 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindole-6,9-diones.

Einleitung

α -Aminosäuren kondensieren mit Carbonylverbindungen unter Bildung von Iminiumsäuren, welche unter spontaner Decarboxylierung Azomethinylide bilden. In Gegenwart von geeigneten Dipolarophilen reagieren diese zu fünfgliedrigen Heterocyclen (vgl. Lit. [1] und dort zitierte Literatur).



In Hinblick auf die dipolarophilen Eigenschaften von 1,4-Chinonen sollten auf diesem Wege auch 2*H*-Isoindol-4,7-dione zugänglich sein. Das besondere Interesse an diesen heterocyclischen Chinonen beruht auf deren Eigenschaft, die Empfindlichkeit hypoxischer Tumorzellen gegenüber immunisierender Strahlung zu erhöhen [2].

** Herrn Univ.-Prof. Dr. G. Zigeuner zum 70. Geburtstag gewidmet

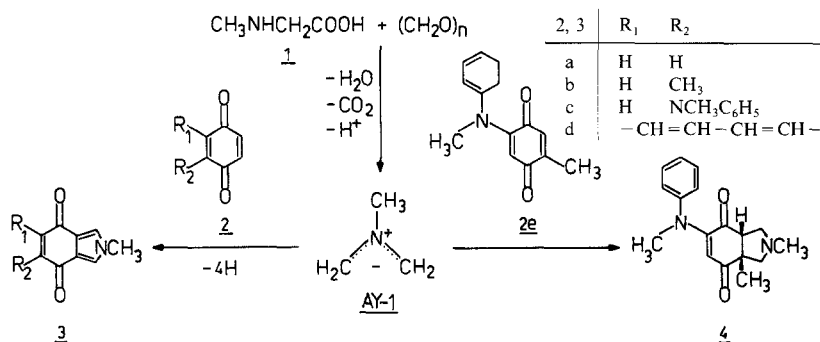
Ergebnisse und Diskussion

Beim Erhitzen von Sarcosin (**1**) und Paraformaldehyd in siedendem Toluol in Gegenwart der 1,4-Chinone **2** entstehen die gelb bis orange gefärbten, kristallinen Isoindol- bzw. Benzo[f]isoindolderivate **3a–d** in präparativen Ausbeuten von 70–75%. Die Strukturen der Isoindol-4,7-dione **3a–c** wurden in erster Linie aus den ^{13}C -NMR-chemischen Verschiebungen abgeleitet. Wie Tabelle 1 zeigt, wird bei **3c** durch die Einführung eines Aminrestes in das 2*H*-Isoindol-4,7-dion ein Carbonylsignal nach höherem Feld verschoben, während das andere nahezu unbeeinflusst bleibt. Als Ursache kann der induktive Effekt der Aminogruppe angesehen werden (vgl. Lit. [3]). Dieser bewirkt eine Zunahme der Elektronendichte am α -Carbonyl-C-Atom (C-4) und damit einhergehend eine Zunahme der Abschirmung. Keinen Einfluß auf die chemische Verschiebung des α -Carbonylkohlenstoffes hat die Einführung einer Methylgruppe wie am Beispiel von **3b** ersichtlich ist. Die

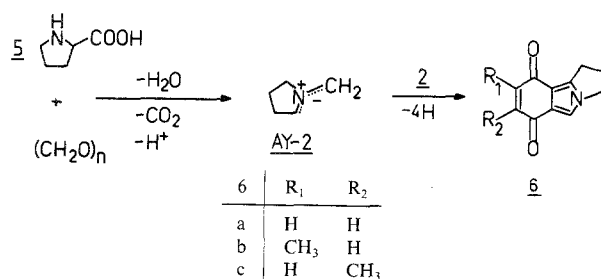
Tabelle 1. ^{13}C -NMR-Daten (δ -Werte) der Isoindol-4,7-dione **3a–c** und **4** (75.47 MHz, CDCl_3)

C-Atom	3a	3b	3c	4
1	124.60	124.77 ^a	122.87	57.41 ^a
3	124.60	123.58 ^a	122.87	57.85 ^a
3a	121.76	122.04 ^b	121.93 ^a	67.40
4	181.94	182.21	177.89	198.90
5	139.67	148.74	153.53	111.95
6	139.67	136.54	114.09	154.41
7	181.94	182.21	181.90	195.90
7a	121.76	122.39 ^b	122.47 ^a	54.64
N2-CH ₃	37.22	37.14	37.00	41.50 ^b
C5-CH ₃	—	16.16	—	—
NCH ₃	—	—	43.32	41.64 ^b
1'	—	—	148.71	146.41
2', 6'	—	—	124.80	124.81
3', 5'	—	—	129.22	129.30
4'	—	—	125.51	126.35

^{a, b} Zuordnung nicht gesichert



Schema 1



Schema 2

Strukturzuordnung von **3d** beruht auf Elementaranalyse und IR-Daten; NMR war wegen zu geringer Löslichkeit in CDCl₃ und DMSO-*d*₆ nicht möglich. Erwartungsgemäß bleibt die Reaktion bei der Addition von **AY-1** an **2e** auf der Stufe des Primäradduktes **4** stehen (s. Schema 1). Ebenso wie die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten steht der Molekülionenpeak bei 284 *m/z* (89%) im Massenspektrum von **4** im Einklang mit der Tetrahydroisoin-dol-4,7-dionstruktur.

Die Umsetzungen von Prolin **5** und Paraformaldehyd in Gegenwart der Chinone **2** verlaufen analog zu den bereits genannten Reaktionen. Die Ergebnisse sind in Schema 2 zusammengefaßt: Durch Addition von **AY-2** an **2a** entsteht das 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoin-dol-6,9-dion **6a**. Mit Toluchinon **2b** werden die beiden isomeren Dihydroderivate **6b** und **6c** im Verhältnis 1 : 1 erhalten, die säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten. Die Zuordnung der Strukturen zu den beiden Isomeren mittels der SEFT-¹³C-NMR-Spektren ist aufgrund der Ähnlichkeit der chemischen Verschiebungen nicht möglich.

Bei der Reaktion der Azomethinylide **AY-1** und **AY-2** an die Chinone **2** wurden ausschließlich Additionen an die C,C-Doppelbindung beobachtet. Additionsprodukte an die C,O-Doppelbindung wurden nicht gefunden.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Reaktion von Azomethinyli-den an 1,4-Chinone stellt ein neues und breit anwendbares Syntheseprinzip zur Herstellung von pharmakologisch interessanten 2*H*-Isoindol-4,7-dionen dar, welches von leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien ausgeht und in der Durchführung sehr einfach zu handhaben ist. Die Ausbeuten übertreffen jene, die bei den bisher angewandten Verfahren [4 – 6] erhalten wurden.

Die Photoreaktion von 2,3-Diphenyl-2*H*-azirin mit Chinonen führt zu 1,3-Diphenyl-2*H*-isoin-dol-4,7-dionen [4]. Die dabei erzielten Ausbeuten liegen zwischen 33 und 43%. Bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Oxazolium-5-oxiden an 1,4-Chinone werden 2*H*-Isoindol-4,7-dione in Ausbeuten zwischen 10 und 44% erhalten [5]. Nach Lit. [6] kann 2,5-Dimethyl-3,5-bis(bromoacetyl)pyrrol intramolekular zu 1,2,3-Trimethyl-5,6-dihydro-2*H*-isoin-dol-4,7-dion cyclisiert werden (Ausbeute: 60%). Die Oxidation des Diketons mit Chloranil führt zu 1,2,3-Trimethyl-2*H*-isoin-dol-4,7-dion mit einer Ausbeute von 80%.

Die elektrochemischen Eigenschaften der in dieser Arbeit beschriebenen 2*H*-Isoindol-4,7-dione sind Gegenstand laufender Untersuchungen, über die in Kürze berichtet werden soll.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroheiztisch. Elektronenspektrum (UV/VIS) in Methanol: Shimadzu-UV-160 A UV/VIS Recording Spectrophotometer 402; Absorptionsmaxima in nm. IR-Spektren: Perkin-

Elmer-Gitterspectrophotometer 255; KBr-Preßlinge, Bandenlage in cm^{-1} . NMR-Spektren: Die Spektren wurden mit Geräten des Types Bruker AC 300 (^1H : 300.13 MHz, ^{13}C : 75.47 MHz) sowie Bruker AM 500 (^1H : 500.14 MHz, ^{13}C : 125.75 MHz) in 5-mm-Meßzellen bei 21 °C Probenkopftemperatur aufgenommen; Lösungsmittel: CDCl_3 , innerer Standard *TMS*. Massenspektren (70 eV): Varian-Mat-312-Spectrometer. Präparative Säulenchromatographie (Sc): Kieselgel 60, Merck, 600 × 30.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Synthese der Isoindol-4,7-dione 3, 4 und 6

10 mmol Chinon **2** werden in 100 ml wasserfreiem Toluol gelöst und nach dem Zusatz von 20 mmol **1** (**5**) sowie 50 mmol Paraformaldehyd unter Wasserabscheidung zum Sieden erhitzt (Rückfluß). Nach der jeweils angegebenen Zeit wird filtriert und das Filtrat (F 1) auf wenige ml eingengt. Die Abtrennung von nicht umgesetztem Chinon erfolgte säulenchromatographisch.

2-Methyl-2H-isoindol-4,7-dion (3a)

Es wurden eingesetzt und verarbeitet: 1.08 g 1,4-Benzochinon (**2a**), 1.78 g Sarcosin (**1**) und 1.58 g Paraformaldehyd. Reaktionsdauer 1 h. Sc: Essigester. Nach dem Sublimieren erhält man **3a** als gelbe Kristalle. Ausbeute: 1.13 g (70% d. Th.). Fp. 215–218 °C. $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$ (161.16). Ber. C 67.08, H 4.38, N 8.69; gef. C 67.10, H 4.37, N 8.51. UV/VIS: 223.5, 242.5, 374. IR: 1651 s (CO). ^1H -NMR: δ = 3.75 (s, NCH_3), 6.62 (s, 5-H, 6-H), 7.18 (s, 1-H, 3-H). MS: m/z = 161 (M^+ , 100%), 107 (43%), 42 (25%).

2,5-Dimethyl-2H-isoindol-4,7-dion (3b)

Es wurden eingesetzt und verarbeitet: 1.22 g 2-Methyl-1,4-benzochinon (**2b**), 1.78 g Sarcosin (**1**) und 1.50 g Paraformaldehyd. Reaktionsdauer: 45 min. Sc: Essigester. Nach dem Sublimieren erhält man **3b** als gelbe Kristalle. Ausbeute: 1.29 g (74% d. Th.). Fp. 212–213.5 °C. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ (175.19). Ber. C 68.56, H 5.18, N 7.99; gef. C 68.37, H 5.66, N 7.83. UV/VIS: 222.5, 257.5, 374. IR: 1646 s (CO). ^1H -NMR: δ = 3.73 (s, NCH_3), 2.05 (d, 4J = 1.5 Hz, CH_3), 6.49 (q, 4J = 1.5 Hz, 6-H), 7.11 (d, 4J = 1.9 Hz, 1-H od. 3-H), 7.16 (d, 4J = 1.9 Hz, 3-H od. 1-H). MS: m/z = 175 (M^+ , 100%), 107 (57%).

2-Methyl-5-(N-Methylanilino)-2H-isoindol-4,7-dion (3c)

Es wurden eingesetzt und verarbeitet: 2.13 g 2-(N-Methylanilino)-1,4-benzochinon (**2c**) (hergestellt nach Lit. [7]), 1.78 g Sarcosin (**1**) und 1.50 g Paraformaldehyd. Reaktionsdauer: 1 h. Sc: Benzol/Essigester: 1/1. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester erhält man **3c** als orangefarbene Kristalle. Ausbeute: 2.02 g (75% d. Th.). Fp. 150–151 °C. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (266.30). Ber. C 72.16, H 5.30, N 10.52; gef. C 72.10, H 5.55, N 10.25. UV/VIS: 265.5, 305, 360, 459.5. IR: 1665 s ($\text{C}^4=\text{O}$), 1610 s ($\text{C}^7=\text{O}$). ^1H -NMR: δ = 3.27 (s, NCH_3), 3.65 (s, N^2-CH_3), 5.83 (s, 6-H), 7.03 (d, 4J = 1.3 Hz, 1-H od. 3-H), 7.05 (d, 4J = 1.3 Hz, 3-H od. 1-H), 7.05–7.32 m (5 aromatische H). MS: m/z = 266 (M^+ , 100%).

2H-Benzo[f]isoindol-4,9-dion (3d)

Es wurden eingesetzt und verarbeitet: 1.58 g Naphthochinon (**2d**), 1.78 g Sarcosin (**1**) und 1.50 g Paraformaldehyd. Reaktionsdauer: 1 h. Das Filtrat (F 1) wird im Vakuum zur Trockene gebracht. Nach dem Sublimieren erhält man **3d** als gelbe Kristalle. Ausbeute: 1.55 g (73% d. Th.). Fp. 274–278.5 °C. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$ (211.22). Ber. C 73.92, H 4.30, N 6.63; gef. C 73.65, H 4.27, N 6.35. UV/VIS: 241.5, 347, 464.5. IR: 1659 (CO).

3a-Methyl-6-(N-Methylanilino)-2,3,3a,7a-tetrahydro-1H-isoindol-4,7-dion (4)

Darstellung nach AAV aus 1.93 g (8.5 mmol) 2-(N-Methylanilino)-5-methyl-1,4-benzochinon (**2e**) (nach [7]), 6.06 g (68 mmol) Sarcosin (**1**) und 5.11 g (170 mmol) Paraformaldehyd. Reaktionszeit:

2.5 h. Das Filtrat (F 1) wird im Vakuum vollständig zur Trockene gebracht. Die weitere Reinigung erfolgte mittels präparativer HPLC; Bedingungen: Labochrom PGC Glassäule, 37 × 584 mm (615 ml), trocken gefüllt mit Stickstoffüberdruck und Vakuum; stationäre Phase Kieselgel 60 (230–400 mesh ASTM); mobile Phase Aceton; Temperatur 23 °C; Dedektion on-line, 341 nm. Ausbeute: 2.25 g (93% d. Th.) Fp. 87–90.5 °C. C₁₇H₂₀N₂O₂ (284.36). Ber. C 71.81, H 7.09, N 9.85; gef. C 71.60, H 7.16, N 9.64. UV/VIS: 255.5, 341. IR: 1692 (C⁷=O), 1 627 (C⁴=O). ¹H-NMR: δ = 1.32 (s, CH₃), 2.29 (d, ²J = 8.5 Hz, 3-H), 3.13 (d, ²J = 8.5 Hz, 3-H'), 2.25 (s, N²–CH₃), 2.69 (t, AMX-System, Teil A, ²J = 8.8 Hz, ³J = 8.8 Hz, 1-H), 2.77 (dd, AMX-System, Teil M, ²J = 8.8 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1-H'), 3.10 (dd, AMX-System, Teil X, ³J = 8.8 Hz, ³J = 4.8 Hz, 7 a-H), 3.23 (s, NCH₃), 5.72 (s, 5-H), 6.99–7.31 (m, 5 aromatische H).

2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]-isoindol-6,9-dion (**6a**)

Es wurden eingesetzt und verarbeitet: 1.08 g 1,4-Benzochinon (**2a**), 2.30 g Prolin (**5**) und 1.50 g Paraformaldehyd. Reaktionsdauer: 30 min. Sc: Toluol/Aceton: 8/1. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester erhält man **6a** als gelbe Kristalle. Ausbeute: 1.50 g (80% d. Th.). Fp. 168 °C. C₁₁H₉NO₂ (187.18). Ber. C 70.58, H 4.84, N 7.48; gef. C 70.61, H 4.89, N 7.53. UV/VIS: 222, 245.5, 396.5. IR: 1651 (CO). ¹H-NMR: δ = 2.64 (m, C²–H₂), 3.09 (m, C¹–H₂), 4.03 (t, C³–H₂), 6.61 (s, 5-H, 6-H), 7.15 (s, 5-H).

7-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]-isoindol-6,9-dion (**6b**) und 8-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]-isoindol-6,9-dion (**6c**)

Es wurden eingesetzt und verarbeitet: 1.22 g 2-Methyl-1,4-benzochinon (**2b**), 2.30 g Prolin (**5**) und 1.50 g Paraformaldehyd. Reaktionsdauer: 15 min. Sc: Benzol/Essigester: 1/1. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester erhält man **6b** und **6c** als nicht trennbares Isomerengemisch in Form gelber Kristalle. Ausbeute: 2.20 g (54.6% d. Th.). Schmp. 170 °C. C₁₂H₁₁NO₂ (201.23). Ber. C 71.63, H 5.51, N 6.96; gef. C 71.40, H 5.56, N 6.84. UV/VIS: 221, 257.5, 392.5. IR: 1644 (C=O). ¹H-NMR: δ = 2.05 (s, CH₃), 2.62 (m, C²–H₂), 3.06 (m, C¹–H₂), 4.03 (t, C³–H₂), 6.48 (s, olefin. H), 7.14 und 7.18 (s, C 5-H). ¹³C-NMR: δ = 15.81/15.92 (CH₃), 24.27/24.34 (C-2), 27.04 (C-1), 46.47/46.53 (C-3), 113.11/113.43 (C-9 a), 116.46/117.32 (C-5), 125.20/125.54 (C-5 a), 136.10/136.21 (C-7 bzw. C-8), 142.37/142.45 (C-9 b), 148.12/148.31 (C–CH₃), 181.84/181.92/182.19/182.97 (4 × C=O).

Dank

Wir danken Herrn Univ.-Prof. Dr. G. Spiteller (Universität Bayreuth) für die Aufnahme der Massenspektren. M. S.-Z. dankt Herrn Univ.-Prof. Dr. E. Haslinger (Universität Bayreuth) für die freundliche Zurverfügungstellung der Kernresonanzspektrometer.

Literatur

- [1] Tsuge O., Kanemasa S., Ohe M., Takenaka S. (1987) Bull. Chem. Soc. (Jpn.) **60**: 4079
- [2] Infante G. A., et al. (1984) Radiat. Res. **98**: 234
- [3] Höfle G. (1976) Tetrahedron **32**: 1431
- [4] Gilgen P., Jackson B., Hansen H. J., Heimgartner H., Schmid H. (1974) Helv. Chim. Acta **57**: 2634
- [5] Myers J. A., et al. (1980) J. Org. Chem. **45**: 1202
- [6] Ghera E., Gaoni Y., Perry D. H. (1974) J. Chem. Soc., Chem. Commun.: 1034
- [7] Suida H., Suida W. (1918) Ann. Chem. **416**: 113

Eingegangen 15. September 1990. Angenommen 31. Oktober 1990