

gene Reaktionsführung und ein fast vollständiger Umsatz erreicht werden. Die resultierenden 3-Methoxy-1*H*-isindolium-trifluormethansulfonate (**4**) sind in kristalliner Form isolierbar und thermisch relativ beständig.

In den ¹H-N.M.R.-Spektren ist die exocyclische Methoxy-Gruppe an einem relativ lagekonstanten 3H-Singulett bei $\delta = 4.54\text{--}4.69$ ppm erkennbar. Im Fall der 1-Aryl-Verbindungen **4c-f** ist für die cyclische Methin-Gruppe ein 1H-Singulett bei $\delta = 6.20\text{--}6.35$ ppm kennzeichnend; für die 1-Methyl-Verbindung **4b** ist das 1H-Quartett bei $\delta = 5.30$ ppm charakteristisch.

Nach den spektroskopischen Befunden erfolgt die Alkylierung regio-spezifisch am Carbonyl-O-Atom; dieser Verlauf stimmt mit den Resultaten und Regeln von Beak et al.¹¹ zum Verhalten ambidenter Nucleophile überein.

Die isolierten Trifluormethansulfonate **4** lassen sich unter kontrollierten Bedingungen im wässrigen Medium mit 2 normaler Natronlauge deprotonieren und in die kristallinen 3-Methoxy-1*H*-isindole (**1**) überführen; dabei werden in der Regel wesentlich bessere Ausbeuten erzielt als im Fall der Tetrafluorborate⁸ und keine Nebenreaktionen (u. a. Entalkylierung) beobachtet.

3-Alkoxy-1*H*-isindole¹

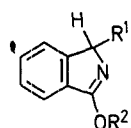
Hans HENNIGE, Richard KREHER*, Jürgen UHRIG

Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt*

und

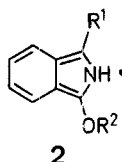
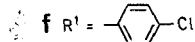
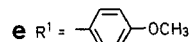
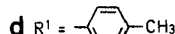
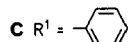
Institut für Chemie, Medizinische Hochschule Lüneburg, Ratzeburger Allee 160, D-2400 Lüneburg

3-Alkoxy-1*H*-isindole (**1**) sind wichtige Zwischenprodukte für die organische Synthese³⁻⁶ und interessante Vergleichsverbindungen für die ¹H-N.M.R.-Spektroskopie^{7,8}.

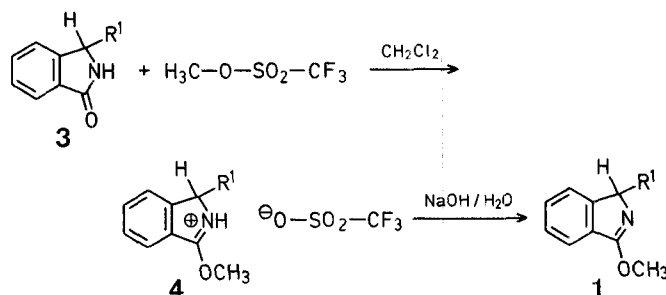


1a R¹ = H R² = CH₃ (oder anderes Alkyl)

b R¹ = CH₃



2



In den ¹H-N.M.R.-Spektren der 3-Methoxy-1*H*-isindole (**1**) wird ausschließlich ein 3H-Singulett bei $\delta = 4.00\text{--}4.20$ ppm für die Methoxy-Gruppe beobachtet. Das 1H-Singulett der cyclischen Methin-Gruppe bei $\delta = 5.58\text{--}5.75$ ppm im Fall der 3-Aryl-Verbindungen **1c-f** und das 1-Quartett bei $\delta = 4.60$ ppm im Fall der 3-Methyl-Verbindung **1b** kann als Referenzsignal herangezogen werden. In allen Fällen wird ein Intensitätsverhältnis (Methoxy-/Methin-Gruppe) von 3:1 ermittelt.

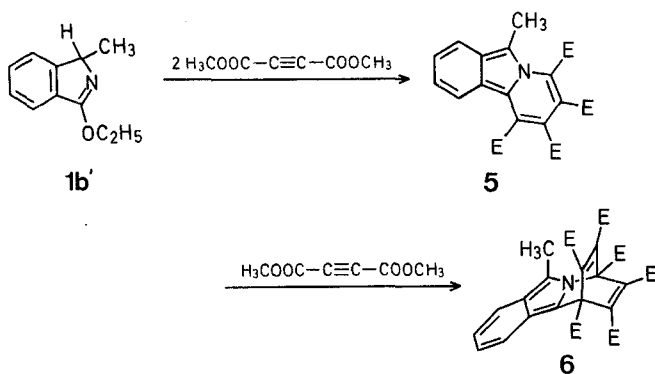
Der Einfluß von Aryl-Resten (R¹ = Aryl) mit einer *p*-ständigen Donor- oder Acceptor-Gruppe ist offensichtlich nicht ausreichend, um eine Umwandlung in die tautomeren 2*H*-Isindole **2** zu bewirken. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die 3-Alkoxy-1*H*-isindole (**1**) deutlich von den 3-Arylisindolen, die im Gleichgewicht mit den tautomeren 1-Aryl-2*H*-isindolen vorliegen⁷.

Das synthetische Potential der heterocyclischen Imidsäure-ester **1** wird beispielhaft durch die Umsetzung von 3-Ethoxy-1-methyl-1*H*-isindol (**1b'**) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat bei Raumtemperatur belegt. Unter Anellierung eines Pyridin-Ringes durch 1,4-dipolare Cycloaddition und Abspaltung von Methanol wird ein Pyrido[2,1-*a*]isindol (**5**) gebildet¹². Dieses rote 1:2-Cycloaddukt reagiert unter forcierten Bedingungen (80 °C) mit dem aktivierten CC-Dienophil und liefert ein gelbes 1:3-Addukt (**6**); dabei dürfte das Isindol-System eine Diels-Alder-Reaktion eingehen.

Von präparativem Interesse sind gleichfalls Umsetzungen der 3-Alkoxy-1*H*-isindole (**1**) mit *NH*-aciden Verbindungen.

Zur Herstellung der semicyclischen Imidsäure-ester **1** mit Substituenten (R¹ = Alkyl oder Aryl) in 1-Stellung ist die Umsetzung von 1-Oxo-2,3-dihydroisindolen⁹ mit Trialkyloxonium-tetrafluoroboraten geeignet⁸. Während die *O*-Alkylierung mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat in Dichloromethan keine experimentellen Schwierigkeiten bereitet, sind mit dem Trimethyloxonium-Salz wesentlich längere Reaktionszeiten erforderlich, um zufriedenstellende Ausbeuten zu erzielen.

Zur Herstellung von 3-Methoxy-1*H*-isindolen (**1**) wurde deshalb erstmals Trifluormethansulfonsäure-methylester¹⁰ (Methyl-triflat) verwendet; das Alkylierungsmittel wird in Dichloromethan mit den 1-Oxo-2,3-dihydroisindolen (**3**) bei Raumtemperatur umgesetzt. Bei geringer Löslichkeit des Substrates **3** kann durch kontinuierliche Extraktion eine homo-

E = COOCH₃**3-Methoxy-1-methyl-1H-isoindolium-trifluoromethansulfonat (4b):**

3-Methyl-1-oxo-2,3-dihydroisoindol¹³ (**3b**; 5.84 g, 40 mmol) löst man in absolutem Dichloromethan und gibt unter Stickstoff Methyl-triflat (8.20 g, 50 mmol) zu. Das Gemisch wird 30 h bei Raumtemperatur gerührt und mit absolutem Ether (20 ml) versetzt. Nach 30 min bei 0 °C saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit Ether (2 × 25 ml) und trocknet das Produkt im Vakuum über Phosphorpentoxid; Ausbeute: 11.3 g (91%) kristallines **4b**; F: 100–101 °C. Umkristallisieren aus Isopropanol (30 ml) ergibt das analysen-reine Produkt; Ausbeute: 9.6 g (77%); F: 102 °C.

C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₄ S	ber.	C 42.45	H 3.89	N 4.50
(311.3)	gef.	42.52	3.83	4.58

¹H-N.M.R. (CF₃COOD/TMS_{int}): δ = 1.73 (d, 3 H, CH₃); 4.55 (s, 3 H, OCH₃); 5.30 ppm (q, 1 H, CH).

3-Methoxy-1-(4-methylphenyl)-1H-isoindolium-trifluoromethansulfonat (4d); typische Arbeitsvorschrift:

In einen Soxhlet-Extraktor gibt man 3-(4-Methylphenyl)-1-oxo-2,3-dihydroisoindol^{14,15} (**3d**; 8.00 g, 36 mmol) und extrahiert unter Stickstoff kontinuierlich mit Dichloromethan (250 ml), das Methyl-triflat (5.75 g, 35 mmol) enthält. Nach 72 h kühlt man ab und versetzt mit absolutem Ether (125 ml). Der farblose Niederschlag wird nach 30 min bei 0 °C abgesaugt, mit absolutem Ether (3 × 50 ml) gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet; Ausbeute: 10 g (72%) analysen-reines **4d**; F: 164–165 °C (Zers.).

C ₁₇ H ₁₆ F ₃ NO ₄ S	ber.	C 52.71	H 4.16	N 3.61
(387.4)	gef.	52.28	4.12	3.59

¹H-N.M.R. (CF₃COOD/TMS_{int}): δ = 2.29 (s, 3 H, CH₃); 4.54 (s, 3 H, OCH₃); 6.20 ppm (s, 1 H, CH).

1-Phenyl-Derivat **4c**; Ausbeute: 79%; F: 180 °C.

C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₄ S	ber.	C 51.47	H 3.78	N 3.75
(373.4)	gef.	51.57	3.84	3.75

¹H-N.M.R. (CF₃COOD/TMS_{int}): δ = 4.60 (s, 3 H, OCH₃); 6.23 ppm (s, 1 H, CH).

1-(4-Methoxyphenyl)-Derivat **4e**; Ausbeute: 50%; F: 102 °C.

C ₁₇ H ₁₆ F ₃ NO ₅ S	ber.	C 50.62	H 4.00	N 3.47
(403.4)	gef.	50.78	3.75	3.46

Tabelle. 1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-3-methoxy-1H-isoindole (**1**)

1	Ausbeute [%]	F bzw. Kp/torr ^a [°C]	Summenformel ^b oder F [°C] aus Lit.	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) δ [ppm]
b	74	Kp: 120–125°/14–15	C ₁₀ H ₁₁ NO (161.2)	1.40 (d, 3 H, CH ₃); 4.00 (s, 3 H, OCH ₃); 4.60 (q, 1 H, CH)
c	92	F: 115°	F: 113–114° ⁶	4.06 (s, 3 H, OCH ₃); 5.58 (s, 1 H, CH)
d	74	F: 56–57°	F: 57° ⁶	2.35 (s, 3 H, CH ₃); 4.20 (s, 3 H, OCH ₃); 5.75 (s, 1 H, CH)
e	79	F: 53°	F: 53–55° ⁶	3.61 (s, 3 H, OCH ₃); 4.09 (s, 3 H, OCH ₃); 5.60 (s, 1 H, CH)
f	93	F: 77–78°	C ₁₅ H ₁₂ ClNO (257.7)	4.08 (s, 3 H, OCH ₃); 5.61 (s, 1 H, CH)

^a Kugelrohr-Destillation.^b Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.30; H, ±0.08; N, ±0.10.

¹H-N.M.R. (CF₃COOD/TMS_{int}): δ = 4.02 (s, 3 H, OCH₃); 4.69 (s, 3 H, OCH₃); 6.35 ppm (s, 1 H, CH).

1-(4-Chlorophenyl)-Derivat **4f**; Ausbeute: 87%; F: 150–151 °C.

C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ NO ₄ S	ber.	C 47.12	H 3.21	N 3.44
(407.8)	gef.	47.05	3.14	3.28

¹H-N.M.R. (CF₃COOD/TMS_{int}): δ = 4.54 (s, 3 H, OCH₃); 6.21 ppm (s, 1 H, CH).

1-Alkyl- bzw. 1-Aryl-3-methoxy-1H-isoindole (1**); allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Das 3-Methoxy-1H-isoindolium-trifluoromethansulfonat (**4**; 5 mmol) wird unter Stickstoff in Ether (10 ml) bei 0 °C suspendiert und mit kalter 2 normaler Natronlauge (10 ml) bis zur Lösung geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether (2 × 5 ml) extrahiert. Trocknen des organischen Auszugs mit Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum ergibt die 1H-Isoindole **1**.

1,2,3,4-Tetramethoxycarbonyl-6-methylpyrido[2,1-a]isoindol (5**):**

3-Ethoxy-1-methyl-1H-isoindol (**1b'**; 2.00 g, 10 mmol) wird in absolutem Ether (20 ml) mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (3.20 g, 22 mmol) 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch konzentriert man im Vakuum und destilliert das überschüssige Dimethyl-acetylendicarboxylat im Hochvakuum ab. Das rohe Produkt **5** bleibt als rotbraunes Öl zurück; Ausbeute: 4.26 g (91%). Das Produkt wird in Ether (20 ml) gelöst und über eine Säule (15 cm, Ø = 1.8 cm) mit Kieselgel (60/Merck) chromatographiert und mit Ether (1200 ml) eluiert. Die nach Dünnschicht-Chromatogramm gleichartigen 50-ml-Fractionen vereinigt man und destilliert das Solvens ab; Ausbeute: 2.75 g (59%) kristallines Produkt **5**; F: 140–145 °C. Durch Umkristallisieren aus Isopropanol (5 ml) erhält man analysen-reines **5**; Ausbeute: 2.09 g (45%); F: 151–152 °C.

C ₂₁ H ₁₉ NO ₈	ber.	C 61.01	H 4.63	N 3.39
(413.4)	gef.	60.88	4.57	3.36

U.V. (CH₃OH): λ_{max} (lg ε) = 216 (4.32), 255 (4.24), 278 (4.50), 369 (4.23), 387 (4.45), 473 nm (3.73).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS_{int}): δ = 2.56 (s, 3 H, CH₃); 3.81 (s, 3 H, OCH₃); 3.90 (s, 3 H, OCH₃); 3.97 (s, 3 H, OCH₃); 4.09 (s, 3 H, OCH₃); 7.0–7.95 ppm (m, 4 H_{arom}).

1,2,3,4,11,12-Hexamethoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydro-1,4-ethenopyrido[2,1-a]isoindol (6**):**

Methode A, aus **1b'**: 3-Ethoxy-1-methyl-1H-isoindol (**1b'**; 1.20 g, 7 mmol) wird unter Rühren bei 10 °C mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (2.93, 25 mmol) versetzt. Nach 1.5 h Erhitzen auf 80 °C kühlt man auf Raumtemperatur ab und destilliert den überschüssigen Ester im Hochvakuum ab; Ausbeute: 3.70 g (89%). Eine benzolische Lösung (25 ml) wird säulen-chromatographiert (15 cm, Ø 2 cm; Kieselgel 60/Merck) und mit Benzol/Ether (1/3; 400 ml) entwickelt. Die nach Dünnschicht-Chromatogramm einheitlichen 40-ml-Fractionen vereinigt man und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab; Ausbeute: 1.20 g (32%) kristallines 1:3-Addukt **6**; F: 185–188 °C. Umkristallisieren aus Isopropanol (10 ml) ergibt das analysen-reine Produkt **6**; Ausbeute: 0.90 g (24%); F: 189–190 °C.

C ₂₇ H ₂₅ NO ₁₂	ber.	C 58.38	H 4.54	N 2.52
(555.5)	gef.	58.15	4.68	2.47

Das Produkt **6** ist identisch mit dem in der folgenden Weise aus **5** hergestellten Produkt.

Methode B, aus **5**: 1,2,3,4-Tetramethoxycarbonyl-6-methylpyrido[2,1-*a*]isoindol (**5**; 0.50 g, 1 mmol) wird mit Dimethyl-acetylendicarboxylat (0.25 g, 2 mmol) 2 h bei 80 °C gerührt. Der überschüssige Ester wird im Hochvakuum abdestilliert und der orange-farbene Rückstand (0.65 g, 98%) aus Isopropanol (5 ml) umkristallisiert; Ausbeute: 0.49 g (73%) kristallines Addukt **6**; F: 189–190 °C.

U.V. (CH₃OH): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 233 (3.28), 279 (4.07), 433 nm (3.87).

¹H-N.M.R. (CDCl₃/TMS_m): δ = 1.80 (s, 3 H, CH₃); 3.64, 3.73, 3.74, 3.77, 3.79, 3.83 (s, 3 H, OCH₃); 7.10–8.25 ppm (m, 4 H_{arom}).

Eingang: 26. Januar 1982

(geänderte Fassung: 8. März 1982)

* Korrespondenz-Adresse.

¹ Untersuchungen zur Chemie von Isoindolen und Isoindoleninen, 19. Mitteilung. – 18. Mitteilung².

² G. Use, R. Kreher, *Chem.-Ztg.* **106**, 143 (1982).

³ H. J. May, R. Kretzschmar, W. Neumann, J. Gries, *Arzneim. Forsch.* **30**, 1487 (1980).

⁴ M. Eberle, W. J. Houlihan, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3167.

⁵ N. N. Romanov, V. P. Shmailova, F. S. Babichev, *Ukr. Khim. Zh.* **45**, 860 (1979); *C. A.* **92**, 22332 (1980).

⁶ R. Kreher, H. Hennige, *Z. Naturforsch. [b]* **28**, 801 (1973).

⁷ D. F. Veber, W. Lwowski, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 646 (1963); **86**, 4152 (1964).

⁸ R. Kreher, H. Hennige, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1911.

⁹ P. S. Anderson et al., *J. Org. Chem.* **44**, 1519 (1979).

vgl. Lit.^{16–19}: Herstellungsverfahren für 1-Oxo-2,3-dihydroisoindole.

¹⁰ Übersicht über Perfluoroalkansulfonsäure-ester: P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85.

¹¹ P. Beak, J. Lee, B. G. McKinnie, *J. Org. Chem.* **43**, 1367 (1978).

¹² 3-Methoxy-1*H*-isoindol bildet mit Dimethyl-acetylendicarboxylat unter Abspaltung von Methanol ein tricyclisches Indolizino[3,4,5-*ab*]isoindol; vgl. Lit.⁸ sowie H. J. Lindner, B. von Gross, *Z. Naturforsch. [b]* **28**, 545 (1973).

¹³ R. Riemschneider, H. G. Kassahn, *Chem. Ber.* **92**, 1705 (1959).

Die einfach zugängliche 2-Acetylbenzoesäure wird mit Hydroxylamin-hydrochlorid in wäßrigem Kaliumhydroxid umgesetzt und das gebildete 4-Methyl-1-oxo-1*H*-2,3-benzoxazin mit Zinkstaub in Eisessig zu 1-Oxo-3-methyl-2,3-dihydroisoindol reduziert; Ausbeute: 51%; F: 109–110 °C.

¹⁴ Die 3-Aryl-1-oxo-2,3-dihydroisoindole werden durch Reduktion der 1-Oxo-4-aryl-1*H*-2,3-benzoxazine (hergestellt aus 2-Aroylbenzoesäuren und Hydroxylamin-hydrochlorid in wäßrigem Kaliumhydroxid¹⁵) mit Zinkstaub in Eisessig erhalten; vgl. R. E. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **33**, 388 (1911). Bei der Reduktion mit komplexen Metallhydriden entstehen 1-Hydroxy-3,4-dihydro-1*H*-2,3-benzoxazine; vgl. L. A. Pavlova, I. V. Samartseva, N. V. L'vova, *Zh. Org. Khim.* **15**, 2405 (1979); *C. A.* **92**, 110939 (1980).

¹⁵ F. G. Baddar, A. F. M. Famy, N. F. Aly, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2448; vgl. Lit.¹.

R. L. McKee in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, A. Weissberger, Ed., *Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen*, Interscience Publishers, New York · London, 1962, p. 335