

Synthese und polarographisches Verhalten von 2*H*-Isoindol-4,7-dionen

W. Likussar*, A. Michelitsch, M. Schubert-Zsilavecz* und D. Gusterhuber

Institut für Pharmazeutische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz, Schubertstraße 1, A-8010 Graz, Österreich

Synthesis and Polarographic Behavior of 2*H*-Isoindole-4,7-diones

Summary. 2-Phenylthio-1,4-benzoquinone (**1a**) reacts with azomethine ylide AY-A to give 2-methyl-5-phenylthio-2*H*-isoindole-4,7-dione (**4f**). With 2-(*N*-methylanilino)-5-methyl-1,4-benzoquinone (**1b**), the azomethine ylide AY-B undergoes cycloaddition to yield an inseparable mixture of 5a-methyl-8-(*N*-methylanilino)-2,3,5,5a,9a,9b-hexahydro-pyrrolo[2,1-a]1*H*-isoindole-6,9-dione (**5bI**) and 9a-methyl-7-(*N*-methylanilino)-2,3,5,5a,9a,9b-hexahydropyrrolo[2,1-a]1*H*-isoindole-6,9-dione (**5bII**). The structures of **5bI** and **5bII** were established on basis of two-dimensional-NMR-techniques. The mechanism of the cycloaddition of azomethine ylides to 1,4-quinones was studied on basis of cyclovoltammetric investigations. To determine the electron affinity of the isoindole-dione derivatives **4a–f** and **5a–b** the peak potentials were measured by differential pulse polarography (DPP).

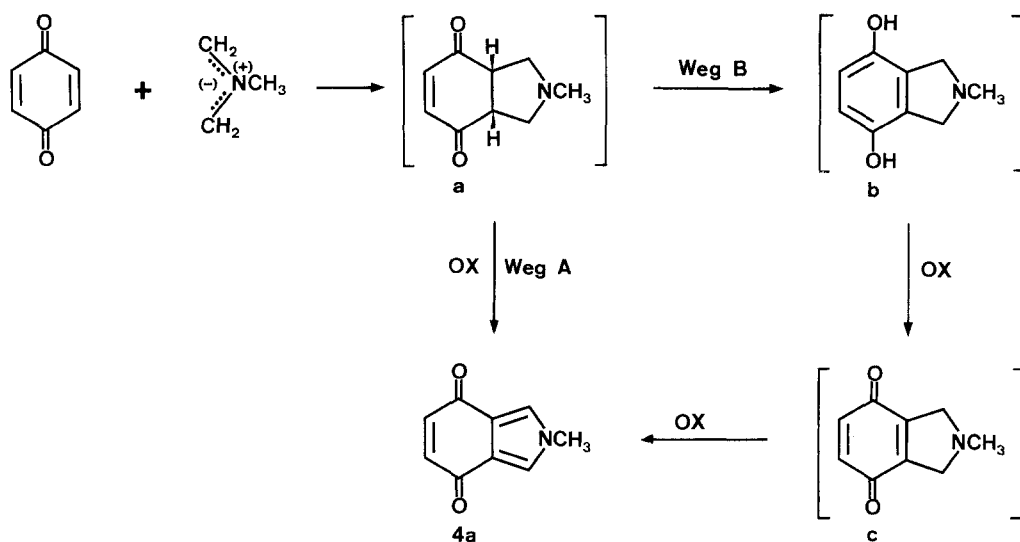
Keywords. 1,3-Dipolar cycloaddition; Isoindole-dione derivatives; 2D-NMR; Cyclovoltammetry; DPP.

Einleitung

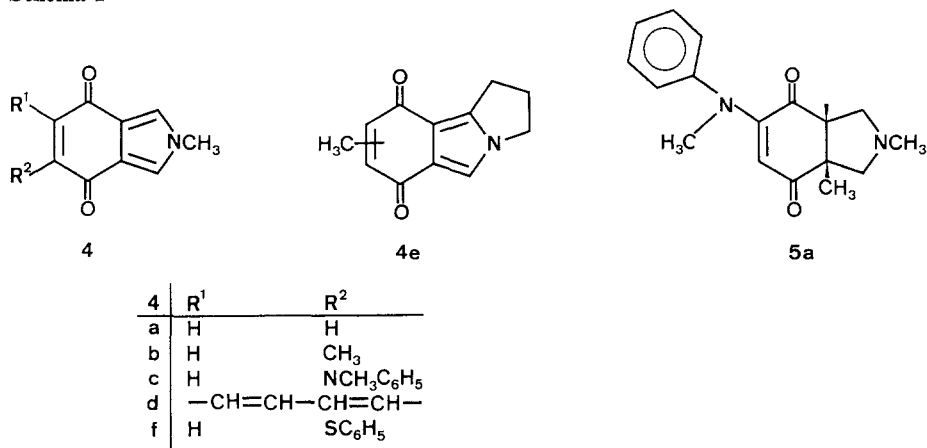
In einer vorangegangenen Mitteilung haben wir über die 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethinylliden an 1,4-Chinone berichtet [1]. Dabei entstehen durch Addition von Azomethinylliden an die C,C-Doppelbindung der 1,4-Chinone zunächst die Primäraddukte **a**, welche möglicherweise in die Hydrochinone **b** übergehen. Letztere werden oxidativ via **c** schließlich in die 2*H*-Isoindol-4,7-dione umgewandelt (Weg B). Denkbar erscheint auch die direkte Oxidation (Weg A) der Primäraddukte **a** zu den 2*H*-Isoindol-4,7-dionen **4** (s. Schema 1).

Das Studium der möglichen Bildungsmechanismen mittels cyclischer Voltammetrie ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Zur Untersuchung gelangten neben den bereits in der vorangegangenen Mitteilung beschriebenen Isoindoldionderivaten **4a–e** und **5a** (Schema 2) auch **4f** und das Adduktgemisch **5b**.

Wie frühere Untersuchungen [2–3] an 2*H*-Isoindol-4,7-dionen zeigten, besitzen Vertreter dieser Chinonklasse neben antimikrobieller Wirksamkeit auch radiosensibilisierende Eigenschaften; letztere in Abhängigkeit von der Wasserlöslichkeit und insbesondere von der Elektronenaffinität. Es wurden deshalb die Peakpotentiale der dargestellten 2*H*-Isoindolderivate – in Abhängigkeit vom *pH*-Wert – mittels differentieller Pulspolarographie gemessen.



Schema 1



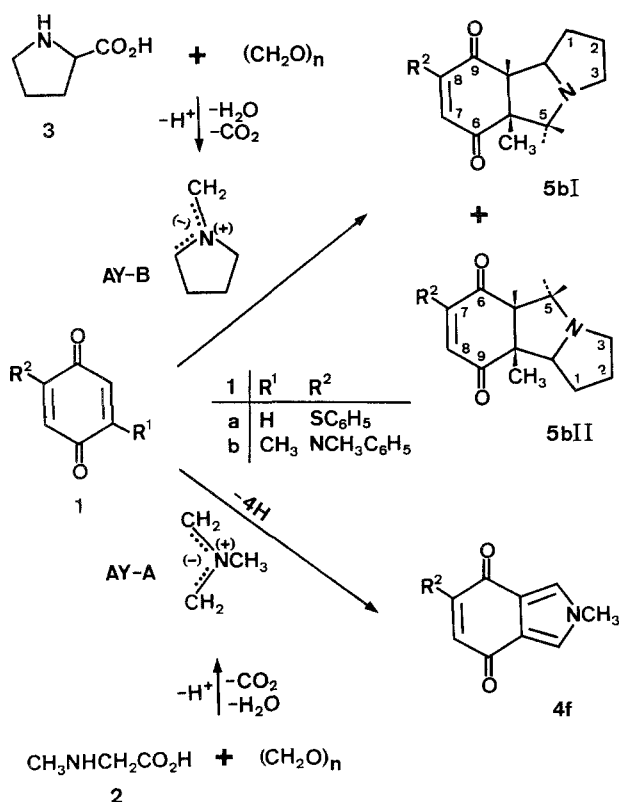
Schema 2

Ergebnisse und Diskussion

Synthesen und Strukturaufklärung von 5bI und 5bII

Bei der Umsetzung von Sarcosin (**2**) und Paraformaldehyd in siedendem Toluol in Gegenwart von 2-Phenylthio-1,4-benzochinon (**1a**) entstand als einziges Produkt 2-Methyl-5-phenylthio-2*H*-isoindol-4,7-dion (**4f**), das nach Chromatographie an Kieselgel und Sublimation in Form orangefarbener Kristalle erhalten wird. Die Reaktion von 2-(*N*-Methylanilino)-5-methyl-1,4-benzochinon (**1b**) in Gegenwart eines Überschusses von Prolin (**3**) und Paraformaldehyd lieferte **5b**, welches aus Ethylacetat umkristallisiert wurde (Schema 3).

Sowohl im ¹H- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum von **5b** erkennt man leicht, daß es sich bei der untersuchten Verbindung um ein Gemisch handelt. Die Tatsache, daß viele Signale als Paare mit ähnlichen chemischen Verschiebungen und Signalaufspaltungen auftreten, legte die Vermutung nahe, daß es sich bei **5b** um ein



Schema 3

Stereo- oder Regioisomerengemisch handelt. Aus der Integration der N-Methylprotonen sowie der olefinischen Protonen wird deutlich, daß es sich um ein 1 : 1-Gemisch handelt.

Die Ermittlung der H,H-Konnektivitäten aus dem zweidimensionalen homonuclear (H,H)-korrelierten NMR-Spektrum (s. Abb. 1) erlaubt die Trennung der Protonenresonanzen der beiden Komponenten und beweist, daß es sich um ein Regioisomerengemisch von **5bI** und **5bII** handelt: Ausgehend vom Dublett bei 3.87 ppm kommt man zu einem weiteren Dublett bei 2.36 ppm. Das entsprechende Kohlenstoffsignal (HC-COSY-, SEFT-¹³C-NMR-Spektren) bestätigt, daß es sich um die Protonenresonanzen der isolierten Methylgruppe von **5bI** handelt (C⁵-H₂). Ein für **5bII** charakteristisches Dreispinsystem erkennt man ausgehend vom 4-Liniensystem bei 3.60 ppm; von dort gelangt man zum Doppeldublett bei 2.90 ppm und zum Triplett bei 2.98 ppm. Dieses Strukturelement deckt die drei Wasserstoffatome H-5, H-5' und H-5 a von **5bII** ab. Die Zuordnung aller übrigen ¹H- und ¹³C-Signale konnte mit Hilfe der vergrößerten Ausschnitte aus dem zweidimensionalen heteronuclear (H,C)-korrelierten NMR-Spektrum und dem SEFT-¹³C-NMR-Spektrum durchgeführt werden. Die dabei ermittelten chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt.

Polarographische Untersuchungen

Unsere Untersuchungen ergaben, daß die 2*H*-Isoindol-4,7-dione **4a–f** in Britton-Robinson-Puffer (*pH* 2.2–10.0) an der tropfenden Quecksilberelektrode unter Auf-

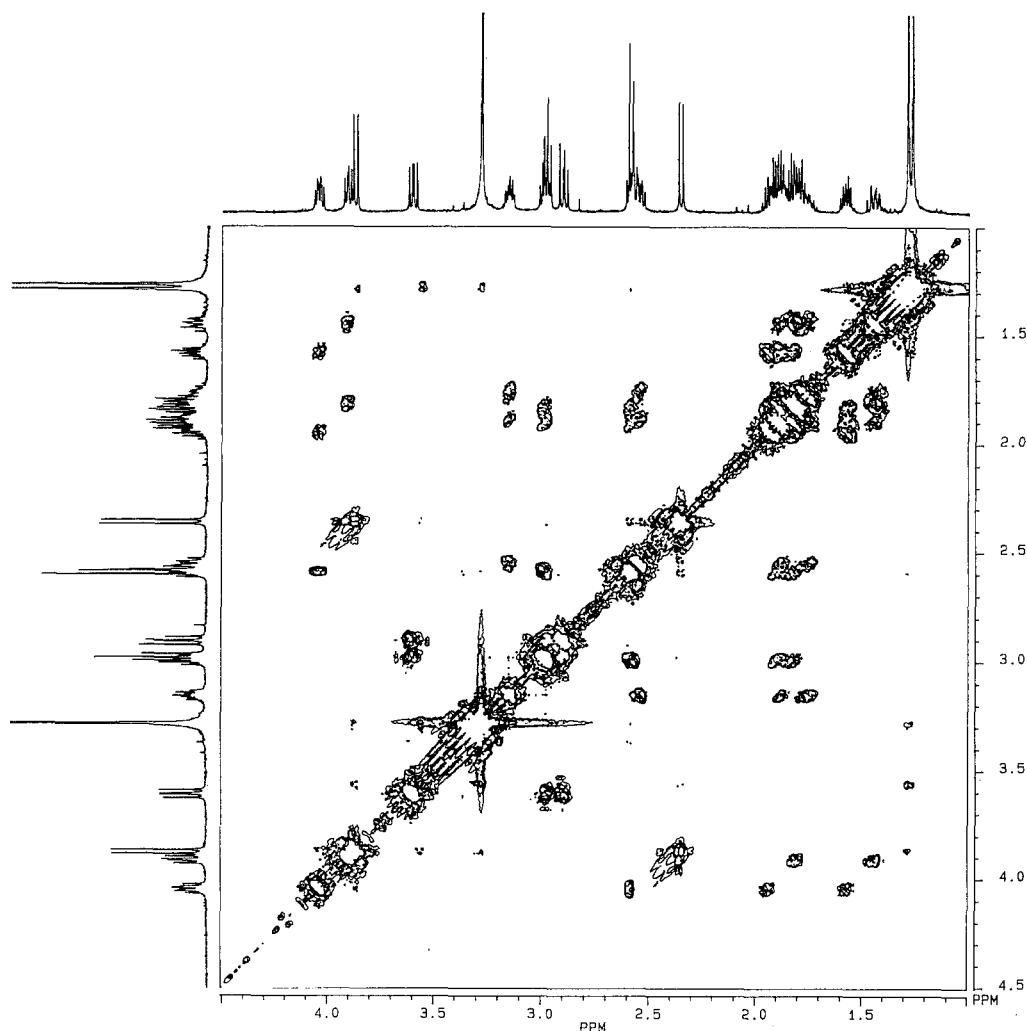


Abb. 1. 500 MHz-HH-COSY-Experiment von **5b**; 1.00–4.50 ppm-Teilmatrix

nahme von zwei Elektronen und zwei Protonen zunächst zu den entsprechenden Hydrochinonen reduziert werden. Mittels logarithmischer Analyse konnte dieser Reduktionsschritt als Zweielektronenprozeß identifiziert werden. Im Potentialbereich von -0.770 V bis -1.298 V tritt bei $pH < 8.8$ eine zweite polarographische Stufe auf, bei der es zur Reduktion des Fünfringheterocyclus kommt. Dieser Befund wird durch die Tatsache gestützt, daß bei den Addukten **5a** und **5b**, bei welchen der Heterocyclus bereits in der reduzierten Form vorliegt, zwischen pH 2.2 und 10 die zweite polarographische Stufe nicht beobachtet wird. Die Bestimmung des polarographischen Verhaltens nach den üblichen Kriterien ergab bei der ersten polarographischen Stufe eine lineare Abhängigkeit sowohl der Stufenhöhe (DCP) als auch der Peakhöhe (DPP) von der Depolarisatorkonzentration; somit war der Strom diffusionsbedingt. Die Höhe des Diffusionsgrenzstromes steht jedoch in Abhängigkeit von der H^+ -Konzentration.

Wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, zeigen die Peakpotentiale der ersten Reduktionsstufe eine lineare pH -Abhängigkeit. Die Potentialverschiebung pro pH -Einheit liegt

Tabelle 1. ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen von **5bI** und **5bII** (75.47 MHz, CDCl_3)

δ/ppm	C-Atom		δ/ppm	C-Atom	
	5bI	5bII		5bI	5bII
198.84	6 ^a		68.69	9b	
198.54		9 ^a	66.30	9a	
197.01	9 ^b		65.03	5	
196.10		6 ^b	59.94	5 a ⁱ	
153.75	8 ^c		58.22		9 a ⁱ
153.50		7 ^c	57.99		5 a
146.54	1' ^d		56.44		5
146.50		1' ^d	56.10	3 ^j	
129.48	3' ^e		54.88		3 ^j
129.42		3' ^e	41.86	NCH ₃	NCH ₃
126.49	4' ^f		31.49	1 ^k	
126.47		4' ^f	27.04		1 ^k
124.98	2' ^g		25.88	2 ^l	
124.92		2' ^g	25.73		2 ^l
110.84	7 ^h		22.66	CH ₃ ^m	
110.83		8 ^h	20.60		CH ₃ ^m
71.26		9b			

^{a–m} Zuordnung nicht gesichert**Tabelle 2.** Korrelationssignale vom Isomerengemisch **5b** (**5bI** und **5bII**) im ^1H - ^{13}C -COSY-Spektrum (Werte in ppm) in CDCl_3

^1H	HC-COSY	^1H	HC-COSY
1.26 s	20.66	2.98 t	57.99
1.29 s	22.66	3.91 dd	71.26
1.45 m/1.83 m	27.04	4.04 m	68.69
1.60 m/1.92 m	31.49	5.77 s	110.83 ^a
2.36 d/3.87 d	65.03	5.78 s	110.84 ^a
2.58 m/2.99 m	54.88	7.01 m	124.92/124.98
2.58 m/3.13 m	56.10	7.23 m	126.47/126.49
2.59 d	66.30	7.32 m	129.42/129.49
2.90 dd/3.60 dd	56.44		
5bI $^2J_{\text{H}5, \text{H}5'} = 9.40 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}9\text{a}, \text{H}9\text{b}} = 8.60 \text{ Hz}$			
5bII $^3J_{\text{H}5\text{a}, \text{H}5} = 7.92 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}5\text{a}, \text{H}5'} = 7.84 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H}5, \text{H}5'} = 10.88 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}9\text{b}, \text{H}1} = 7.85 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H}9\text{b}, \text{H}1'} = 7.85 \text{ Hz}$			

^a Zuordnung nicht gesichert

bei **4a–f** bei 60–70 mV (bei **5a**: 58 mV, bei **5b**: 60 mV). Erwartungsgemäß zeigt das aminsubstituierte 2*H*-Isoindoldionderivat **4c** eine deutlich geringere Elektronenaffinität als z. B. der unsubstituierte Grundkörper **4a**. Die Ursache der erschwerten Reduzierbarkeit von **4c** dürfte wie bei den Amino-1,4-benzochinonen in einer

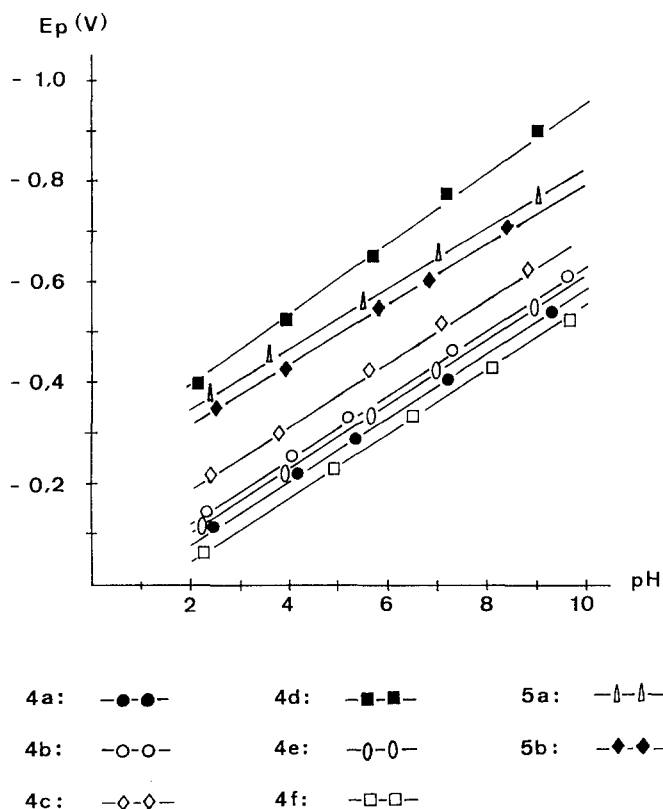


Abb. 2. *pH*-Abhängigkeit der Peakpotentiale der Isoindoldionderivate **4a–f** und **5a–b** in BRP (**4d**: 10% DMF, **4f**: 30% EtOH, alle übrigen 10% EtOH)

Negativierung der vinylogenen Carbonylgruppe $C^7=O$ durch Elektronenverschiebung vom Stickstoff zum Ring zu suchen sein (vgl. Lit. [4]). Aufgrund des +I-Effektes der Alkylgruppen zeigen die Verbindungen **4b** und **4e** — ebenso wie das Naphthochinonderivat **4d** — ebenfalls erschwerte Reduzierbarkeit. Aus pharmakologischer Sicht zeigt der Phenylthiosubstituent von **4f** hinsichtlich der Elektronenaffinität den günstigsten Effekt: Das Peakpotential von **4f** ist im untersuchten *pH*-Bereich um 28 mV höher als jenes von **4a**. Hingegen muß die schlechte Wasserlöslichkeit des Phenylthioderivates **4f** als nachteilig gewertet werden.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, entsteht bei der Addition von Azomethinylden an 1,4-Chinone zunächst ein Primäraddukt **a**, welches entweder direkt (Weg A) oder über eine Hydrochinonzwischenstufe **b** (Weg B) zum 2*H*-Isoindol-4,7-dion oxidiert wird. Auf der Grundlage der von uns durchgeführten elektroanalytischen Untersuchungen kann nunmehr angenommen werden, daß die 2*H*-Isoindol-4,7-dione **4** durch direkte Oxidation der Primäraddukte entstehen: Wie durch das cyclische Voltammogramm von **4a** am hängenden Quecksilbertropfen (s. Abb. 3) bestätigt wird, stellt zwar der *p*-Benzochinonteil der Isoindoldione **4** ein reversibles Redoxsystem dar, nicht jedoch der annellierte Fünfringheterocyclus. Somit kann die oxidative Bildung der Isoindoldione **4**, ausgehend von den Hydrochinonzwischenprodukten **b**, ausgeschlossen werden.

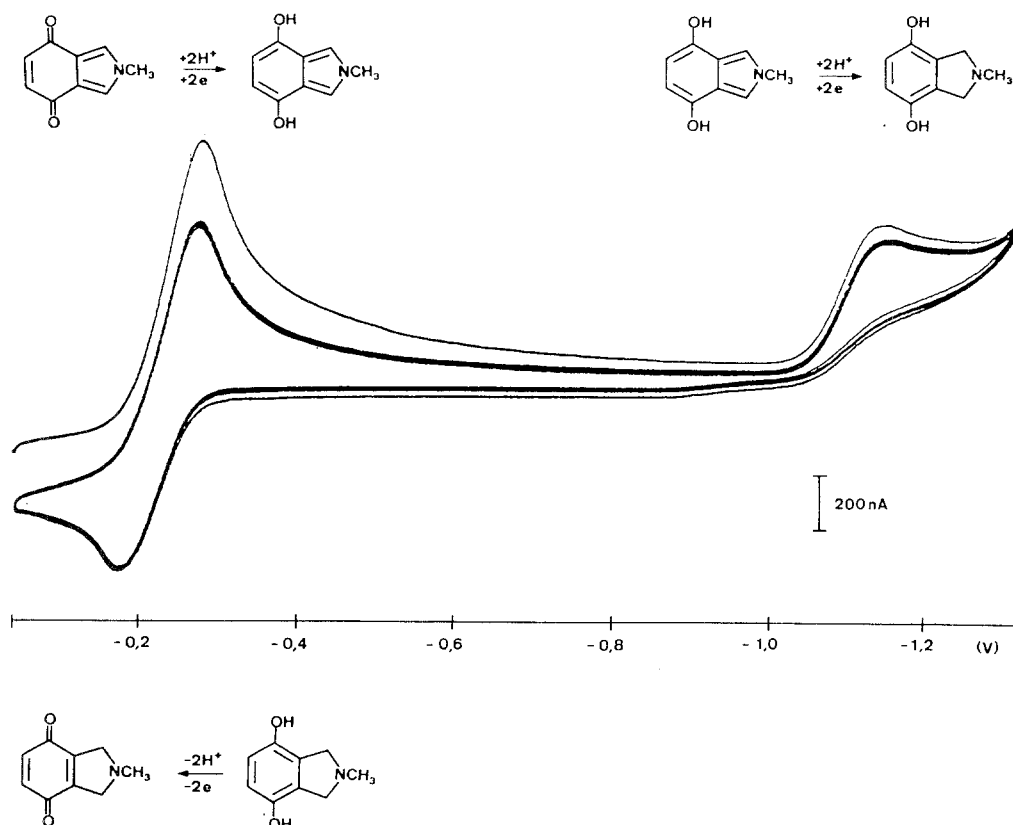


Abb. 3. Cyclisches Voltammogramm einer 10^{-4} molaren Lösung von **4a** in BRP $pH=4.4$ (scanrate 100 mV/s)

Synthesen hydrophiler 2*H*-Isoindol-4,7-dione sind Gegenstand laufender Untersuchungen über die in einer späteren Mitteilung berichtet werden soll.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroheiztisch. Elektronenspektren (UV/VIS) in Methanol: Shimadzu-UV-160 A UV/VIS Recording Spectrophotometer 402; Absorptionsmaxima in nm. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 225; 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*; Die zweidimensionalen Experimente wurden mit den vom Gerätehersteller bereitgestellten Programmen durchgeführt. Massenspektren (70 eV): Varian-Mat-312-Spektrometer. Präparative Säulenchromatographie (Sc): Kieselgel 60, Merck, 600×30 .

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Synthese der Verbindungen **4f** und **5b** siehe Lit. [1].

2-Methyl-5-phenylthio-2*H*-isoin-4,7-dion (**4f**)

Es wurden eingesetzt und verarbeitet: 4.33 g 2-Phenylthio-1,4-benzochinon (**1a**), 3.56 g Sarcosin (**2**) und 3.00 g Paraformaldehyd. Reaktionsdauer: 45 min. Sc: Toluol/Aceton: 9/1. Nach dem Sublimieren erhält man **4f** als orangefarbene Kristalle. Ausbeute: 3.23 g (60% d. Th.). Schmp. 193–196.5 °C.

$C_{15}H_{11}NO_2S$ (269.32). Ber. C 66.90, H 4.12, N 5.20, S 11.90; gef. C 67.16, H 4.20, N 5.16, S 12.13. UV/VIS: 228.0, 254.5, 306.5, 378.5. IR: 1645 s, 1632 s (CO). 1H -NMR: δ = 3.76 s (NCH₃), 5.82 s (6-H), 7.11 d (4J = 1.88 Hz, 1-H od. 3-H), 7.27 d (4J = 1.88 Hz, 3-H od. 1-H), 7.47 m (5 aromat. H). MS: m/z = 269 (M^+ , 100%), 240 (14), 192 (15), 107 (13).

*5a-Methyl-8-(N-methylanilino)-2,3,5,5a,9a,9b-hexahydropyrrolo[2,1-a]1*H*-isoindol-6,9-dion (5bI)*
*und 9a-Methyl-7-(N-methylanilino)-2,3,5,5a,9a,9b-hexahydropyrrolo[2,1a]-1*H*-isoindol-6,9-dion (5bII)*

Es wurden eingesetzt und verarbeitet: 4.55 g 2-(N-Metylanilino)-5-methyl-1,4-benzochinon (**1b**), 4.61 g Prolin (**3**) und 3.00 g Paraformaldehyd. Reaktionsdauer: 3 h. Sc: Aceton. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester erhält man ein Gemisch von **5bI** und **5bII** (**5b**) als rote Kristalle. Ausbeute: 4.00 g (64.4% d. Th.). Schmp. 160–170.5 °C. $C_{19}H_{22}N_2O_2$ (310.40). Ber. C 73.52, H 7.14, N 9.03; gef. C 73.50, H 7.00, N 8.93. UV/VIS: 226.8, 260.4, 345.2. IR: 1695 s, 1629 s (C=O). MS: m/z = 310 (M^+ , 100%), 295 (66), 122 (14), 83 (62).

Polarographie

Tastpolarographie (SDC). Die polarographischen Untersuchungen wurden mit dem polarographischen Analysator 264 A, EG & G PARC, New Jersey/USA, durchgeführt. Als Tropfstand wurde das Modell 303A SMDE, EG & G PARC mit einem Dreielektrodensystem verwendet, wobei die Arbeitselektrode eine stat. Quecksilberelektrode (Größe des stat. Tropfens: $M t_D = 1$ s), die Bezugselektrode eine Ag/AgCl-Elektrode und die Hilfelektrode ein Platindraht war. Die Depolarisatorstammlösung ($1 \cdot 10^{-3} M$) wurde mit Ethanol bereitet (bei **4d** mit DMF). Als Leitelektrolyt dienten Britton-Robinson-Puffer (*pH* 2.2–10.0), wobei die *pH*-Werte mit einer Glaselektrode und einem *pH*-Meter (Orion 520A) gemessen wurden. Die verwendeten Chemikalien besaßen s.p. bzw. p.a. Qualität (Fa. Merck).

Differentielle Pulspolarographie (DPP). Polarographischer Analysator 264A, EG & G PARC, kombiniert mit 303A SMDE, EG & G PARC. Tropfzeit (t_D): 1 s, Pulsamplitude (U_{DP}): –50 mV.

Cyclische Voltammetrie (CV). Die cyclischen Voltammogramme wurden mit derselben Einheit bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten (50–200 mV/s) aufgenommen.

Dank

M.S.-Z. dankt Herrn Univ.-Prof. Dr. G. Spiteller (Universität Bayreuth) für die freundliche Zurverfügungstellung der Kernresonanzspektrometer. A. M. dankt Herrn Univ.-Doz. Dr. K. Kalcher (Universität Graz) für die freundliche Beratung bei der Durchführung der polarographischen Untersuchungen.

Literatur

- [1] Schubert-Zsilavec M., Likussar W., Gusterhuber D., Michelitsch A. (1991) *Monatsh. Chem.* **122**: 383
- [2] Infante G. A. (1984) *Radiat. Res.* **98**: 234
- [3] Frincke J. M., Faulkner D. J. (1984) *J. Am. Chem. Soc.* **104**: 265
- [4] Berg H., König K. H. (1958) *Anal. Chim. Acta* **18**: 140

Eingegangen 21. Februar 1991. Angenommen 6. März 1991