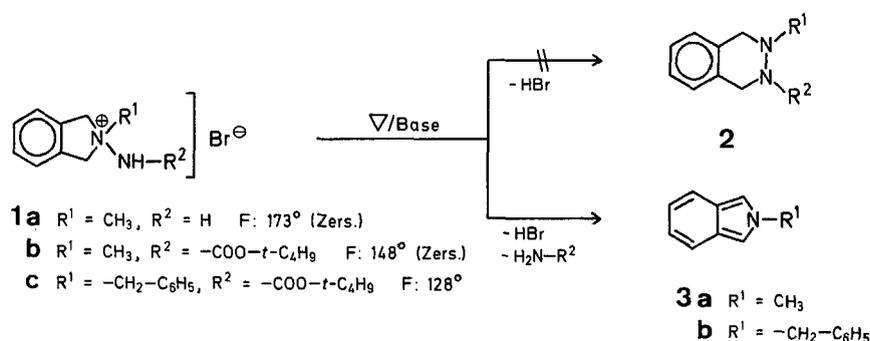


Eine einfache Isoindol-Synthese

Bernd ZEEH und Karl-Heinz KÖNIG

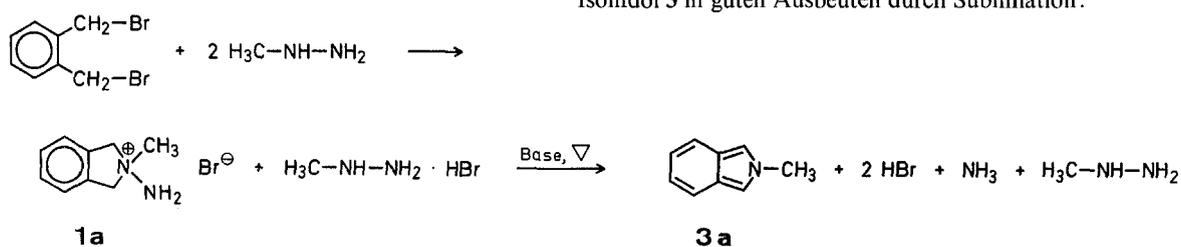
Hauptlaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG,
D-67 Ludwigshafen

Benzyl- und allyl-substituierte Hydraziniumsalze lassen sich mit Basen einer 1,2-Umlagerung unterwerfen, wobei der Substituent zum benachbarten N-Atom wandert¹. Die Anwendung dieser 1,2-Umlagerung auf Hydraziniumsalze vom Typ **1**, bei denen sich der positive Stickstoff in einer cyclischen Stellung befindet, sollte unter Ringerweiterung zu **2** führen. Überraschenderweise konnte jedoch bei den bisher untersuchten Beispielen keine derartige Ringerweiterung beobachtet werden. Dagegen fragmentieren die 2-Amino-isoindoliniumsalze **1** beim Erhitzen mit Basen unter Bildung des Isoindol-Systems (**3**):

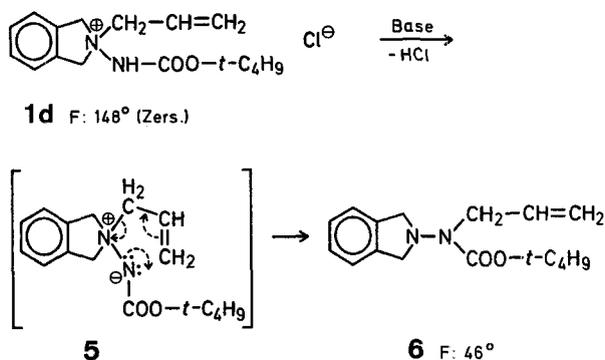


Die Ausgangssalze (**1a-c**) erhält man z.B. aus 2-Amino-isoindolin² bzw. 2-(*t*-Butyloxycarbonyl-amino)-isoindolin² durch Quarternierung mit Alkylbromiden.

Der Vorteil dieser Isoindol-Synthese besteht darin, daß man sie als Eintopf-Reaktion durchführen kann. Ausgehend von 1,2-Bis-[brommethyl]-benzol und monosubstituierten Hydrazinen erhält man ohne Isolierung von **1** das entsprechende Isoindol **3** in guten Ausbeuten durch Sublimation:



Eine Ausnahme bilden allyl-substituierte Salze wie **1d**. Der Allyl-Rest lagert sich bereits beim Erwärmen mit wäßrigem Kaliumhydroxid im Sinne einer 1,2-Verschiebung um; unter diesen Bedingungen tritt noch keine Fragmentierung zum Isoindol ein. Man erhält, vermutlich über die Zwischenstufe **5**, das Umlagerungsprodukt **6** in 90%iger Ausbeute:



2-Methyl-isoindol (**3a**; einstufig):

Zu einer Lösung von 1,2-Bis-[brommethyl]-benzol (13.2 g, 0.05 mol) in absolutem Äther (160 ml) läßt man unter Rühren eine Lösung von Methylhydrazin (5.1 g, 0.11 mol) in absolutem Äther (10 ml) tropfen. Die Lösung kommt dabei zum Sieden; es scheidet sich ein Öl ab, das beim Stehen über Nacht fest wird. Man dekantiert vom Lösungsmittel ab und gibt zum Rückstand pulverisiertes Kaliumhydroxid (35 g) (Erwärmung!). Anschließend wird die Mischung in einem Sublimator im Ölvakuum (0.5 torr) langsam auf 120° erwärmt. Nach 90 Min. erhält man 4.55 g (70%) **3a**; F: 82–85°, nach Resublimation 90° (Lit.³, F: 90–91°).

N.M.R. (CDCl₃, 60 MHz): δ [ppm] = 3.70 (s, 3H, CH₃), 6.85 (s, 2H, =CH—N—CH=), 6.89 (m, Intensität 2) und 7.47 (m, Intensität 2).

2-Benzyl-isoindol (**3b**; zweistufig):

2-(*t*-Butyloxycarbonylamino)-2-benzyl-isoindolinium-bromid (1c**):** 2-(*t*-Butyloxycarbonylamino)-isoindolin² (7 g, 0.03 mol) wird in absolutem Äther (50 ml) suspendiert. Hierzu gibt man unter Rühren Benzylbromid (8.6 g, 0.05 mol). Man erwärmt 15 Min. zum Rückfluß, wobei eine klare Lösung entsteht, und läßt über Nacht stehen. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet; Ausbeute: 9.3 g (76%); F: 128° (aus Isopropanol).

2-Benzyl-isoindol (3b**):** Verbindung **1c** (2.02 g, 5 mmol) wird mit pulverisiertem Kaliumhydroxid (6 g) in einem Sublimator langsam auf 90° erhitzt, wobei die Mischung schmilzt. Anschließend wird 3 Stunden bei 100–120° im Ölvakuum (0.5 torr) sublimiert; Ausbeute: 0.62 g (60%); F: 116–118°; nach Resublimation F: 120° (Lit.⁴, F: 119–120°).

N. M. R. (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 5.30 (s, —CH₂—), 7.12 (s, =CH—N—CH=), 7.10–7.40 (m, C₆H₅), 6.95 (m, Intensität 2) und 7.57 (m, Intensität 2).

Eingang: 14. Oktober 1971

¹ K.-H. KÖNIG, B. ZEEH, Chem. Ber. **103**, 2052 (1970).

² L. A. CARPINO, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 4427 (1957).

³ G. WITTIG, H. TENHAEFF, W. SCHOCH, G. KOENIG, Liebigs Ann. Chem. **572**, 1 (1951).

⁴ R. KREHER, J. SEUBERT, Angew. Chem. **76**, 682 (1964); Angew. Chem. Internat. Edit. **3**, 639 (1964).