

Untersuchungen zur Chemie von Isoindolen und Isoindoleninen, XXXV [1]

1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole –

o-chinoide Hetarene mit unsymmetrischer Struktur

Studies on the Chemistry of Isoindoles and Isoindolenines, XXXV [1]

1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindoles – *o*-Quinonoid Hetarenes with Unsymmetric Structure

Richard P. Kreher^{*a}, Hans Hennige^b, Frank Jelitto^a und Johannes Preut^c

^a Fachbereich Chemie, Lehrstuhl für Organische Chemie II der Universität Dortmund, Postfach 500500, D-4600 Dortmund 50

^b Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

^c Fachbereich Chemie, Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Universität Dortmund, Postfach 500500, D-4600 Dortmund 50

Herrn Prof. Dr. Friedo Huber zum 60. Geburtstag gewidmet

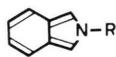
Z. Naturforsch. **44b**, 1132–1148 (1989); eingegangen am 11. Mai 1989

1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindoles. Generation and Characterization, Addition and Cycloaddition Reactions with CC-Dienophiles

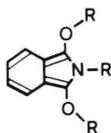
3-Alkoxy-2-methyl-1H-isoindolium salts have been prepared either *via* regioselective O-alkylation of the corresponding 2-alkyl-isoindoline-1-ones or *via* regioselective N-alkylation of 3-alkoxy-1H-isoindoles with trialkyloxonium tetrafluoroborates or with alkyl trifluoromethanesulfonates. Deprotonation of these stable precursors leads to the generation of reactive 1-alkoxy-2-alkyl-2H-isoindoles in solution. Reactions with CC-dienophiles (N-substituted maleic imides) give rise to the formation of 1:2-adducts. The two step reaction comprises Michael-addition and Diels-Alder-addition; the isolation of an initially formed 1:1-adduct is possible in the case of steric hindrance. Constitution and configuration of a representative 1:2-adduct has been established by X-ray crystal structure determination.

Einleitung

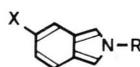
2H-Isoindole (**1**) und (**2**) mit symmetrischer Molekülstruktur [3–6] sind ideale Reaktionspartner für CC-Dienophile [7]. Cycloadditionsreaktionen sind gleichfalls von 2H-Isoindolen (**3**) mit unsymmetrischem Substitutionsmuster bekannt [2, 8]. Substituenten am 6-Ring (X = NO₂) wirken sich zwar auf die Reaktivität aus, verändern aber nicht den Reaktionstyp: die Cycloaddition in 1,3-Position dominiert gegenüber der substituierenden Addition.



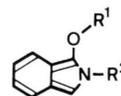
1



2



3



4

2H-Isoindole (**3**) mit unsymmetrischer Molekülstruktur [9–13] gewinnen zunehmende Bedeutung

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Richard P. Kreher.

für spektroskopische Messungen und kinetische Untersuchungen sowie für synthetische Transformationen. 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) beanspruchen in dieser Hinsicht besondere Aufmerksamkeit [2, 9]. Der sterische Effekt einer Alkoxy-Gruppe am 5-Ring müßte sich ebenso unmittelbar auswirken wie der elektronische Einfluß dieser Donator-Gruppe; die Ladungsdichte sollte durch den +M-Effekt im 5-Ring drastisch erhöht und die 3-Stellung für substituierende Additionsreaktionen aktiviert werden; die Michael-Addition dürfte deshalb als Konkurrenzreaktion an Bedeutung gewinnen.

1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) wurden deshalb nach einem einfachen und allgemeinen Verfahren für spektroskopische Messungen und für Reaktivitäts- und Selektivitätsstudien synthetisiert. Durch die Alkylgruppe R² am Heteroatom wird das *o*-chinoide 10 π -System fixiert und stabilisiert [5].

Die 2-stufige Synthesefolge basiert auf vorläufigen Beobachtungen [9a] und wurde inzwischen verbessert und verallgemeinert. Die *regiospezifische O-Alkylierung* der 2-Alkyl-isoindolin-1-one (**5**) zu den kristallinen 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-Salzen (**7**) ist für die Synthesestrategie wesentlich. Durch *regiospezifische CH-Deprotonierung* werden daraus die kinetisch reaktiven 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) erzeugt, deren Existenz durch spektroskopische Untersuchungen und chemische Umwandlungen gesichert wird.

Ergebnisse und Diskussion

Herstellung der 2-Alkyl-isoindolin-1-one

Nach eigenen Erfahrungen haben sich vor allem zwei abwandlungsfähige Herstellungsverfahren bewährt [14, 15].

Die Reaktion von Phthalid mit primären Alkylaminen unter Druck ist zum einen zur Gewinnung der 2-Alkyl-isoindolin-1-one (**5**) im präparativen Maßstab geeignet. Bei der Umsetzung mit *tert*-Butylamin wird nach dem Ringschluß zum Isoindolin-1-on offenbar der Alkylrest als 2-Methylpropen abgespalten. Die Reduktion von 2-Alkyl-phthalsäure-imiden mit Zinn/Salzsäure ist zum anderen zur Herstellung der 2-Alkyl-isoindolin-1-one (**5**) vorteilhaft. Durch die Verwendung von Zinnschwamm lassen sich die Reaktionszeiten erheblich verkürzen und die Ausbeuten beträchtlich verbessern. Die Herstellungsmethode versagt bei 2-*tert*-Butyl-isoindolin-1-on (**5.4**), da unter dem Einfluß von konz. Salzsäure Entalkylierung eintritt; die Cyclisierung von 2-Methylbenzoesäuremethylester durch laterale Bromierung und Umsetzung mit *tert*-Butylamin führt in diesem Fall zum Ziel [15].

Die hergestellten Ausgangsverbindungen **5** wurden analytisch und spektroskopisch eindeutig charakterisiert. In den ¹H-NMR-Spektren wird die cyclische CH₂-Gruppe durch ein 2H-Singulett bei $\delta = 4,3\text{--}4,9$ ppm repräsentiert. Die IR-Spektren weisen die CO-Gruppe durch intensive Absorptionsbanden zwischen $\bar{\nu} = 1670\text{--}1720$ cm⁻¹ aus.

Herstellung der

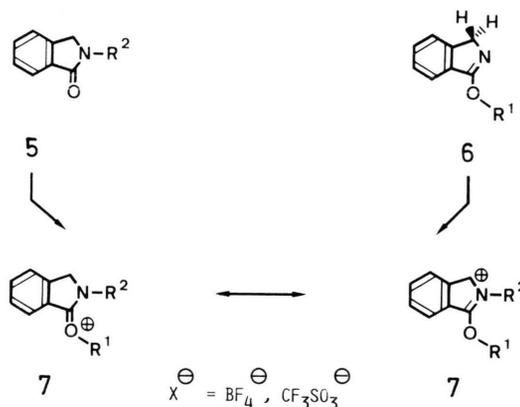
3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-Salze (**7**)

Die synthetisierten 2-Alkyl-isoindolin-1-one (**5**) wurden – ebenso wie die NH-Isoindolin-1-one [16, 17]

– mit Trialkyloxonium-tetrafluoroboraten (Alkyl = Methyl, Ethyl) und mit Trifluormethansulfonsäure-alkylestern (Alkyl = Methyl, Ethyl) umgesetzt. Die *regiospezifische O-Alkylierung* ist durch ähnliche Anwendungen belegt und wird durch spektroskopische Untersuchungen einwandfrei gesichert [18].

Bei den Reaktionen mit Trialkyloxonium-tetrafluoroboraten [19] in Dichlormethan entstehen durch Alkylierung der Carbonylfunktion resonanzstabilisierte Oxonium-Iminium-Salze **7**. Die gut kristallisierbaren 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (**7**, X = BF₄) sind einfach isolierbar und thermisch relativ beständig; die Salze liefern korrekte CHN-Analysendaten und korrespondierende ¹H-NMR-Befunde (Tab. I–III).

Die Reaktionen der 2-Alkyl-isoindolin-1-one (**5**) mit Trifluormethansulfonsäurealkylestern [20] in Dichlormethan verlaufen einheitlich; die kristallinen Trifluormethansulfonate **7** (X = CF₃SO₃) werden mit absolutem Ether gefällt und analytisch sowie spektroskopisch identifiziert.



Allgemeines Substitutionsmuster der Verbindungen **5**, **6**, **7**, **8** etc.

R² = Alkyl

- 1 Methyl
- 2 Ethyl
- 3 *n*-Propyl
- 4 *tert*-Butyl
- 5 Benzyl
- 6 2-Phenylethyl
- 7 Cyclohexyl

R¹ der Alkoxy-Gruppe

a) R¹ = Methyl; b) R¹ = Ethyl

Die 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (**7**, X = BF₄) sind auf einem zweiten Weg aus 3-Alkoxy-1H-isoindolen (**6**) und den korrespondierenden Trialkyloxonium-tetrafluoroboraten erhältlich; diese Umwandlungen verlaufen ebenfalls einheitlich sowie mit guten Ausbeuten und liefern struktur-identische Salze. Die Trifluormethansulfonate **7** (X = CF₃SO₃) sind auf dem gleichen Weg rationell aus den einfach verfügbaren 3-Alkoxy-1H-isoindolen (**6**) durch N-Alkylierung mit Trifluormethansulfonsäurealkylestern zugänglich; die Identität wird durch die spektroskopischen Daten gesichert.

Beweisend für die Struktur der 1H-Isoindolium-Salze **7** sind die ¹H-NMR-Spektren mit einem 2H-Singulett bei $\delta = 4,85\text{--}5,15$ ppm für die cyclische Methylengruppe und die intensiven IR-Absorptionsbanden bei $\bar{\nu} = 1670\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ und $1600\text{--}1630\text{ cm}^{-1}$ für die Oxonium-Iminium-Gruppierung.

Die Tetrafluoroborate **7** (X = BF₄) gleichen in dem chemischen Verhalten völlig den einfachen 3-Alkoxy-1H-isoindolium-Salzen [16]. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt zerfallen die 3-Ethoxy-Derivate **7b** unter Abspaltung von Ethen und Tetrafluoroborwasserstoffsäure; dabei werden die 2-Alkyl-isoindolin-1-one (**5**) zurückgebildet.

Für die Massenspektren der substituierten 3-Alkoxy-2-methyl-1H-isoindolium-Salze **7** ist die Entalkylierung charakteristisch; unter Abspaltung von Trifluormethansulfonsäuremethylester bzw. Ethen und Tetrafluoroborwasserstoffsäure werden die 2-Alkyl-isoindolin-1-one (**5**) regeneriert. Unter massenspektroskopischen Bedingungen gibt es keine Hinweise für die Bildung von 1-Alkoxy-2-methyl-2H-isoindolen (**4**).

Bildung und Nachweis der 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (4)

Den einfach verfügbaren 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-Salzen (**7**) stehen im basischen Medium drei Reaktionswege offen: zum einen kann *Entalkylierung* zu den 2-Alkyl-isoindolin-1-onen (**5**) eintreten [9] und zum anderen *CH-Deprotonierung* zu den 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindolen (**4**) erfolgen; präparative Bedeutung besitzt nur die Isoindol-Bildung [21]. Für Umsetzungen mit Natriumalkoholaten ist weiterhin die *nucleophile Addition* des Alkoholat-Ions an die Iminium-Gruppierung unter Bildung eines cyclischen Amidacetal in Betracht [22] zu ziehen.

Bei der Einwirkung von 2 N NaOH auf die Oxonium-Iminium-Salze **7** treten beide Reaktionsmöglichkeiten – Entalkylierung und Deprotonierung – ein. Die resultierenden 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) sind äußerst reaktiv, so daß die Abtrennung und Isolierung durch fraktionierende Destillation, Kristallisation oder präparative Schicht- bzw. Säulenchromatographie nicht erfolgreich ist.

Um die konkurrierende Entalkylierung und damit die Bildung der 2-Alkyl-isoindolin-1-one (**5**) zu unterdrücken, wurde die Deprotonierung der Oxonium-Iminium-tetrafluoroborate **7** in aprotischen Solventien versucht. Die Verwendung von *Natriumhydrid* oder *Natriumamid* in Ether bringt aber keine Vorteile gegenüber 2 N NaOH; offenbar tritt unter dem Einfluß dieser Basen bevorzugt Polymerisation oder Polykondensation ein.

Untersuchungen zum spektroskopischen Nachweis der 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) wurden exemplarisch durchgeführt. Für ¹H-NMR-spektroskopische Studien werden die isolierten und charakterisierten 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonate **7.1a** und **7.1b** (X = CF₃SO₃) mit R² = Methyl sowie **7.4a** (X = CF₃SO₃) mit R² = *tert*-Butyl in Tetrachlormethan mit 2 N NaOH behandelt und die Lösungen vermessen.

Die generierten 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) sind – in Abhängigkeit von den Substituenten – eindeutig neben den 2-Alkyl-isoindolin-1-onen (**5**) nachweisbar. Für das 2H-Isoindol **4.4a** (R¹ = Methyl und R² = *tert*-Butyl) wirkt sich die sterische Abschirmung der reaktiven 1,3-Positionen am 5-Ring vorteilhaft auf die kinetische Stabilität aus. Besonders aussagekräftig ist das 1H-Singulett des heteroaromatischen Protons H-3 bei $\delta = 6,33\text{--}6,55$ ppm. Für die Methyl-Gruppe am Heteroatom ist ein 3H-Singulett bei $\delta = 3,60\text{--}3,66$ ppm kennzeichnend; die Methoxy-Gruppe wird durch ein 3H-Singulett bei $\delta = 3,89\text{--}4,11$ ppm dokumentiert. Diese spektroskopischen Daten stimmen mit den Befunden von Konrad [2b] überein, der die Existenz substituiertes 1-Alkoxy-2-methyl-2H-isoindole (**4**) – mit R² = Methyl und Rⁿ = Chlor, Methyl – ¹H-NMR-spektroskopisch einwandfrei nachgewiesen hat.

Trotz Abwandlung der Reaktionsbedingungen und der Aufarbeitung ist die Isolierung der äußerst reaktiven 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) nicht gelungen. Den chemischen Nachweisreaktionen mit Elektrophilen und Dienophilen kommt deshalb besondere Bedeutung zu. Neben der Sicherung der Konstitution sind diese Umwandlungen zum Ver-

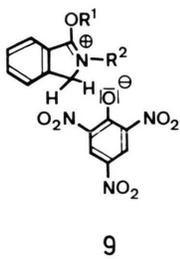
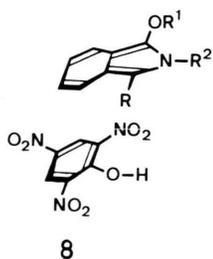
gleich mit den ausführlich studierten Reaktionen von 2-Alkyl-2H-isoindolen [5] von Interesse.

Protonierung der 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (4)

Die durch CH-Deprotonierung erzeugten 2H-Isoindole (4) sind in der Tat reversibel protonierbar. Mit etherischer Tetrafluorborwasserstoffsäure werden – in Umkehrung der Herstellung – durch Protonierung die entsprechenden 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-tetrafluorborate (7, X = BF₄) zurückgebildet. Nach diesen Befunden muß die Protonierung der substituierten 1-Alkoxy-2H-isoindole (4) am α -ständigen C-Atom erfolgen; bei einer zu hohen Protonenkonzentration tritt spontan Polymerisation oder Polykondensation ein.

Isolierbare Salze von einfachen 2H-Isoindolen [1, 23] sind die Ausnahme; 2-*tert*-Butyl-2H-isoindol (1, R = *tert*-Butyl) liefert mit HClO₄ und mit HBF₄ isolierbare 1H-Isoindolium-Salze [1]. Die sterische Stabilisierung der heterocyclischen Iminium-Salze ist ein wesentlicher Faktor. Die meisten Vertreter dieser Reihe polymerisieren analog den Pyrrolen unter dem Einfluß von Säuren; die Polymerisation verläuft dabei wahrscheinlich über die α -Stellungen der 2H-Isoindole.

Nach Theilacker [24] bildet 1,2,3-Triphenyl-2H-isoindol mit Pikrinsäure ein stabiles und isolierbares Salz. Aufgrund eigener Befunde erhält man mit etherischer Pikrinsäure relativ stabile Pikrate, die sich ausgezeichnet zur Charakterisierung der instabilen 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (4) eignen. Neben der Bildung von 1H-Isoindolium-Salzen 9 ist strukturell die Konstitution von π -Komplexen 8 (R = H) in Betracht zu ziehen.



Die ¹H-NMR-Spektren sprechen eindeutig für die Bildung von 1H-Isoindolium-pikraten 9. Beispielfhaft wird das ¹H-NMR-Spektrum für Verbindung 9.4a mit R¹ = Methyl und R² = *tert*-Butyl in einem aprotischen Lösungsmittel ([D₆]Aceton) interpre-

tiert; beweiskräftig ist das 2H-Singulett für H-1 bei $\delta = 5,37$ ppm. Die chemische Verschiebung stimmt mit repräsentativen Werten für cyclische Methylengruppen zwischen $\delta = 4,85$ –5,15 ppm überein.

Die ¹H-NMR-spektroskopische Vermessung der kristallinen Pikrate 9 in [D₄]Methanol und [D₆]DMSO ist dagegen problematisch; die geringe Löslichkeit der Substanzen sowie Zersetzungsprodukte erschweren eine eindeutige Zuordnung der ¹H-NMR-Signale. Im protischen Lösungsmittelgemisch CDCl₃/CF₃COOH sind die Pikrate 9 nur als substituierte 1H-Isoindolium-trifluoracetate 7 (X = CF₃CO₂) existenzfähig und charakterisierbar.

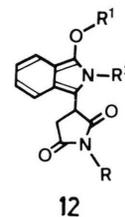
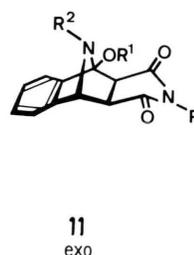
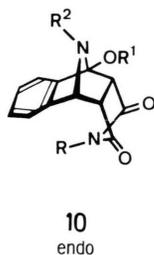
Reaktionen mit Maleinsäure-N-R-imiden

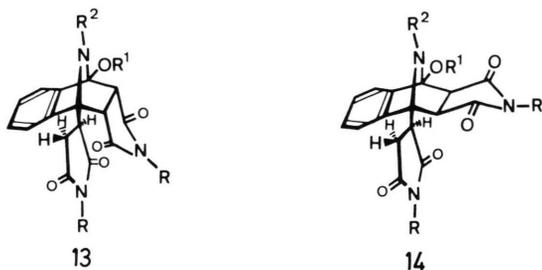
Die reaktiven 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (4) wurden unter basischen Bedingungen erzeugt und in etherischer Lösung mit CC-Dienophilen umgesetzt. Bei den Reaktionen mit N-Methyl- und N-Phenylmaleinsäureimiden in Ether bilden sich schwer lösliche Addukte, die in den meisten Fällen nach Erwärmen in einem organischen Lösungsmittel in kristalliner Form erhalten werden.

Bildung von 1:2-Addukten

Durch die Elementaranalysen wird die Bildung von 1:2-Addukten sicher belegt. Das Molekulargewicht ist massenspektroskopisch im allgemeinen nicht bestimmbar, da anscheinend Fragmentierung eintritt; aus den analytischen und spektroskopischen Befunden kann für die 1:2-Addukte mit Vorbehalt die Struktur 13 abgeleitet werden.

Aufgrund der Eigenschaften (u. a. Löslichkeit, Stabilität) wurde zunächst die *exo*-Konfiguration 14 angenommen [9a]; nach den aktuellen Befunden liegen aber *endo*-konfigurierte Addukte mit außergewöhnlicher thermischer Stabilität vor. Die von Konrad [2a, 6] isolierten und charakterisierten 1:1-Cycloaddukte von Donator-substituierten 2-Alkyl-2H-isoindolen haben ähnliche Eigenschaften.





Spektroskopische Befunde und Konstitution

Die UV-Spektren mit einem Absorptionsmaximum bei $\lambda = 265\text{--}268\text{ nm}$ schließen einen Isoindol-Chromophor aus und sind mit einem Isoindolin-Gerüst verträglich. Aussagekräftig für die Struktur der 1:2-Addukte sind vor allem die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Befunde.

Repräsentativ ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 300 MHz, $T = 45^\circ\text{C}$) des *endo*-1,4-*N*-Methylimino-1-ethoxy-4-(*N*-methylsuccinimido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-*N*-methylimids (**13.1b**, $R^1 = \text{Ethyl}$, $R = R^2 = \text{Methyl}$). Für die diastereotope Ethoxy-Gruppe wird ein A_3BC -Signal mit $\delta_A = 1,38\text{ ppm}$, $\delta_B = 3,80\text{ ppm}$ (verbreitert) und $\delta_C = 3,90\text{ ppm}$ registriert. Den drei verschiedenen ^3H -Singulets entsprechen eindeutig drei strukturverschiedene *N*-Methyl-Gruppen. Die chemische Verschiebung ($\delta = 2,00\text{ ppm}$) für die Methyl-Gruppe ($\text{N}(1)\text{--CH}_3$) an der Imino-Brücke ist ein spezifisches Merkmal für die Konstitution von Diels-Alder-Addukten **10**; das Signal bei $\delta = 2,22\text{ ppm}$ für die *N*-Methyl-Gruppe ($\text{N}(2)\text{--CH}_3$) des dienophilen Restes ist konfigurations-spezifisch und wird durch Vergleich mit bekannten spektroskopischen Daten von strukturell ähnlichen 1:1-Cycloaddukten bekräftigt [2a, 3, 6, 9]. Das $^1\text{H-NMR}$ -Signal bei $\delta = 3,09\text{ ppm}$ kann der *N*-Methyl-Gruppe ($\text{N}(3)\text{--CH}_3$) des Succinimid-Restes zugeordnet werden und läßt auf eine externe Orientierung des dienophilen Strukturelementes schließen.

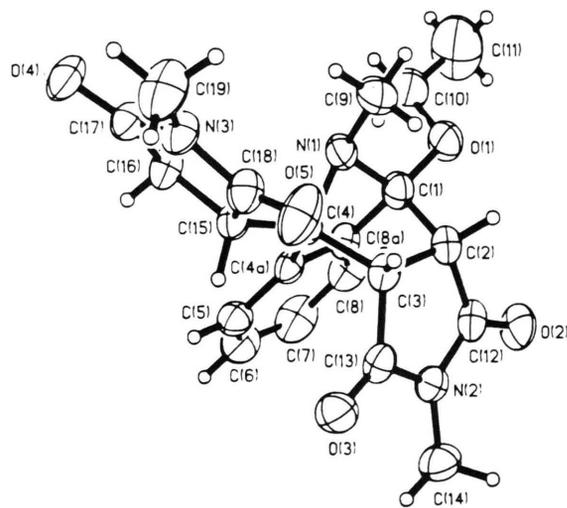
Für die cyclische Methylen-Gruppe und die Methin-Gruppe des Succinimid-Restes ist ein ABM-Signal kennzeichnend. Das ^1H -Doppeldublett bei $\delta = 4,06\text{ ppm}$ ($J_{AM} = 5,3\text{ Hz}$, $J_{BM} = 9,5\text{ Hz}$) kann eindeutig dem singulären Proton zugeordnet werden. Nach Einstrahlung bei dieser chemischen Verschiebung wird für die cyclische Methylen-Gruppe ein AB-Signal bei $\delta = 2,86$ und $\delta = 3,02\text{ ppm}$ ($J_{AB} = 18,3\text{ Hz}$) registriert. Das AB-System bei $\delta_A = 3,62\text{ ppm}$ und $\delta_B = 4,71\text{ ppm}$ ($J_{AB} = 8,4\text{ Hz}$) ent-

spricht den Protonen H-2 und H-3 des Tetrahydronaphthalin-Systems und ist ein Beleg für die *cis*-Konfiguration. Auffällig sind die Tieffeldlage des Signals für H-3 und die extreme Signalverbreiterung, die sich nur durch eine Wechselwirkung mit einer Carbonyl-Gruppe des benachbarten Succinimid-Restes erklären lassen.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Adduktes **13.1b** ist das Signal der cyclischen Methylen-Gruppe bei $\delta = 31,90\text{ ppm}$ besonders aussagekräftig. Charakteristisch sind weiterhin die beiden Signale für die quartären aliphatischen Kohlenstoffatome C-1 und C-4 bei $\delta = 102,59\text{ ppm}$ und $\delta = 71,56\text{ ppm}$. Die Signale der tertiären Kohlenstoffatome C-2 und C-3 werden bei $\delta = 48,20\text{ ppm}$ und $\delta = 49,25\text{ ppm}$ registriert.

Die ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopischen Daten geben zwar wertvolle Hinweise auf charakteristische Strukturelemente, die zweifelsfreie Auswertung der Spektren wird aber durch extreme Signalverbreiterungen und Überlagerungen erschwert. Zum Strukturbeweis wurde deshalb von Preut [25] eine Rönt-

Abb. 1. Molekülstruktur des *endo*-1,4-*N*-Methylimino-1-ethoxy-4-(*N*-methylsuccinimido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-*N*-methylimids (**13.1b**).



C1–C2	1,584(9) Å	C1–N1–C4	95,6(5)
C2–C3	1,523(9) Å	C2–C1–C8a	106,1(5)
C3–C4	1,591(8) Å	C3–C4–C4a	105,8(5)
C4–C4a	1,516(9) Å	C2–C3–C13	105,2(5)
C1–C8a	1,524(9) Å	C3–C2–C12	104,7(5)
C4a–C8a	1,391(9) Å	C12–N2–C13	112,4(5)
N1–C1	1,503(7) Å	C16–N3–C18	113,8(6)
N1–C4	1,491(7) Å		

genstrukturanalyse für das *endo*-1,4-N-Methylimino-1-ethoxy-4-(N-methyl-succinimido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-N-methylimid (**13.1b**) durchgeführt. Zur Gewinnung der benötigten Einkristalle löst man 50 mg 1:2-Addukt **13.1b** in Ether und läßt 2 d bei Raumtemperatur kristallisieren. Die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse bestätigen zweifelsfrei die *endo*-Konfiguration des 1:2-Adduktes.

Das benzoide Molekülfragment und das planare dienophile Strukturelement weisen eindeutig *syn*-Orientierung auf; für die N-Methyl-Gruppe der Imino-Brücke (N(1)) ist die *anti*-Orientierung zum carbocyclischen Teil auffällig. Der Succinimid-Rest nimmt eine sterisch günstige Konformation ein; daraus wird die extreme Wechselwirkung zwischen der Carbonyl-Gruppe und dem Proton H-3 verständlich und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum interpretierbar. Die Bindungswinkel an den Brückenkopfspositionen – C(2)–C(1)–C(8a) und C(3)–C(4)–C(4a) – sind durch die Substituenten nicht signifikant verzerrt.

Die 1:2-Addukte **13** unterscheiden sich in der thermodynamischen Stabilität und der Löslichkeit kaum von den 1,4-N-Alkyl(aryl)imino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-N-arylimiden. Diese 1:1-Addukte [7, 25] werden bei Umsetzungen von 2-Alkyl- und 2-Aryl-2H-isoindolen mit Maleinsäure-N-arylimiden erhalten. Die zunächst entstehenden *endo*-konfigurierten Addukte sind thermisch in die *exo*-Isomeren überführbar. Aus diesem Grund wurde ursprünglich für die Addukte der 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) gleichfalls die *exo*-Konfiguration **14** angenommen [9a].

Mechanismus der Bildung von 1:2-Addukten

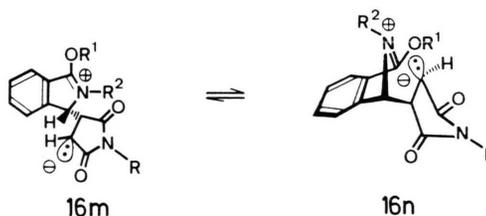
Für die Addukt-Bildung sind offenbar zwei typische Grundreaktionen für 2H-Isoindole verantwortlich; diese wurden bisher nur als Einzelreaktionen beobachtet [7]. Im ersten Schritt dürften die 2H-Isoindole **4** aufgrund der unsymmetrischen Struktur mit den aktivierten CC-Dienophilen nach dem Prinzip der *Michael-Addition* reagieren und 1:1-Addukte **12** bilden. Das *o*-chinoide System bleibt bei dieser „substituierenden Addition“ erhalten, so daß sich eine *Diels-Alder-Reaktion* zu den 1:2-Addukten **13** anschließen kann; die umgekehrte Reaktionsfolge ist grundsätzlich nicht möglich.

Für den 2-stufigen Reaktionsverlauf gibt es theoretische Anhaltspunkte; die 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) vereinigen sowohl die Eigenschaft reak-

tiver heterocyclischer Diene als auch die Fähigkeit von elektronenreichen Enen. Die erhöhte Bereitschaft zur *Michael-Addition* wird durch den mesomeren Effekt der Alkoxy-Gruppe verständlich; die polaren Grenzstrukturen (**15**) mit Ladungsdichte in α -Stellung begünstigen die nucleophile Addition des elektrophilen Dienophils in der 3-Position.



Die dipolare Zwischenstufe **16** stabilisiert sich offensichtlich durch Protonentransfer zum neutralen 1:1-Addukt **12** mit *o*-chinoider Struktur. Die intramolekulare Cycloaddition zum Diels-Alder-Addukt **10** ist entweder kein alternativer Schritt zur Stabilisierung oder ein reversibler Prozeß. Bei Reaktionen mit CC-Dienophilen dominiert daher die Diels-Alder-Addition trotz sterischer Abschirmung der 1,3-Stellungen [2a].



Der Reaktionsverlauf wird nach Befunden von Konrad [2a] anscheinend durch Substituenten R¹ (Methyl oder Chlor) am carbocyclischen Teil gesteuert: die Cycloaddition wird dominant und führt ausschließlich zu Diels-Alder-Addukten. Über das Wechselspiel zwischen elektronischem und sterischem Effekt sind bisher nur „ad hoc“-Vermutungen möglich.

Bildung von 1:1-Cycloaddukten

Das substituierte 2H-Isoindol **4.4a** (R¹ = Methyl, R² = *tert*-Butyl) reagiert gleichfalls mit Maleinsäure-N-methylimid in Ether bei Raumtemperatur, bildet aber nach analytischen Befunden ein 1:1-Addukt; aufgrund der spektroskopischen Befunde entsteht das Diels-Alder-Cycloaddukt **10.4a** mit *endo*-Konfiguration.

Die analytischen Befunde werden durch die chemischen Verschiebungen und Integrationsverhältnis-

se der $^1\text{H-NMR}$ -Signale für die Methoxy-Gruppe ($\delta = 3,82$ ppm), für die konfigurationsspezifische N-Methyl-Gruppe ($\delta = 2,25$ ppm) und für die *tert*-Butyl-Gruppe ($\delta = 0,88$ ppm) bekräftigt. Das ABM-Signal ist konfigurationsspezifisch: Die chemischen Verschiebungen für H-2 ($\delta = 3,85$ ppm) und H-3 ($\delta = 3,57$ ppm) sind ebenso wie die Kopplungskonstanten ($J_{2,3} = 8,3$ Hz; $J_{2,4} = 0$ Hz und $J_{3,4} = 5,7$ Hz) ein Beleg für die *endo*-Konfiguration und für *syn*-ständige Protonen. Für das konstitutions-spezifische Proton H-4 ($\delta = 4,76$ ppm) entspricht die Kopplungskonstante ($J_{3,4} = 5,7$ Hz) dem Erwartungswert für *endo*-Addukte. In den *exo*-konfigurierten Cycloaddukten **11** müßte für dieses Proton am Brückenkopf aufgrund der Karplus-Conroy-Beziehung [27] ein Singulett erwartet werden.

Die Zuordnung der $^1\text{H-NMR}$ -Signale wird durch Vergleich der spektroskopischen Daten für 1:1-Cycloaddukte von carbocyclisch substituierten 1-Alkoxy-2-methyl-2H-isoindolen [2a] abgesichert.

Die Konstitution eines Michael-Adduktes **12** kann aufgrund des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums einwandfrei ausgeschlossen werden. Das Signal bei $\delta = 103,55$ ppm entspricht einem quartären aliphatischen Kohlenstoffatom und ist C-1 des Diels-Alder-Adduktes **10.4a** zuzuordnen. Im Michael-Addukt liegt dagegen kein quartäres C-Atom vor; Anhaltspunkte für ein ^{13}C -Signal einer Methylen-Gruppe gibt es jedoch nicht.

Mechanismus der Bildung von 1:1-Cycloaddukten

Die Bildung des 1:1-Cycloadduktes **10.4a** im Fall des 2-*tert*-Butyl-2H-isoindols **4.4a** ist aufgrund bisheriger Befunde [2a] überraschend; sterische Faktoren können nicht bestimmend sein. Die Protonierung des dipolaren Adduktes **16m** mit externer Orientierung des dienophilen Segmentes kommt unter den gewählten Bedingungen nicht zum Zuge. Die Bildung eines Donator-Acceptor-Komplexes mit *endo*-ähnlicher Struktur oder eines dipolaren Adduktes **16n** mit interner Orientierung des dienophilen Segmentes wird offenbar durch die *tert*-Butyl-Gruppe sogar begünstigt; hydrophobe Wechselwirkungen zwischen der *tert*-Butyl-Gruppe und dem benzoiden System sind unter Umständen die Ursache für dieses Phänomen. Ein markanter Einfluß von Alkyl-Gruppen am Heteroatom auf Reaktionen mit CC-Dienophilen [7, 28] war in dieser Form unbekannt. Die ausgeprägte Tendenz des 5-Nitro-2-*tert*-butyl-2H-isoindols (**3**, X = NO₂, R = *tert*-Butyl) [8]

zu Cycloadditionsreaktionen mit CC-Dienophilen ist unter Umständen in dieser Hinsicht zu interpretieren.

Zusammenfassung

Die Stabilitätsverhältnisse von 2H- und 1H-Isoindolen werden durch Alkoxy-Gruppen in 1-Stellung aufgrund des +M-Effektes umgekehrt: die neutralen 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) mit *o*-chinoider Struktur sind kinetisch labil, während die kationischen 1H-Isoindolium-Ionen **7** mit benzoider Struktur isolierbar und charakterisierbar sind. Die *o*-chinoide 2H-Form wird durch die Donator-Gruppe zusätzlich destabilisiert und chemisch sensibilisiert. Bei den isoelektronischen Alkylthio-Gruppen überwiegt dagegen der -I-Effekt, so daß 1-Alkylthio-2-alkyl-2H-isoindole unter bestimmten strukturellen Voraussetzungen [10–12] isolierbar sind. Das Studium von substituierten 1H- und 2H-Isoindolen beansprucht deshalb allgemeines Interesse und stellt einen spezifischen Anreiz für die Synthese dar.

Experimenteller Teil

Allgemeine Anmerkungen

Die Arbeiten wurden unter Stickstoff und Ausschluß von Feuchtigkeit ausgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel waren getrocknet und mit Inertgas gesättigt. Die Analysenproben wurden 24 h bei R.T. und $5 \cdot 10^{-3}$ Torr über P₂O₅ getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tetramethylsilan als interner Stand.): Varian EM 360 (60 MHz) und Bruker AM (300 MHz). – $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker AM 300 (75,5 MHz). – UV-Spektren: Cary 17 D. – Massenspektren: Finnigan MAT 8230 und Varian MAT CH7. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Büchi-Gerät (510) und Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Reichert, Thermovar HT 1 B 11). – Elementaranalysen: Technische Hochschule Darmstadt und Universität Dortmund.

Trimethyl- und Triethyloxonium-tetrafluoroborat wurden nach Standardvorschriften [29] hergestellt. Trifluormethansulfonsäuremethylester wurde in handelsüblicher Form (Fluka) eingesetzt.

Herstellung der 2-Alkyl-isoindolin-1-one (**5**)

a) Herstellung aus N-Alkyl-phthalsäureimiden nach Methode C, D, E

N-Alkyl-phthalsäureimide werden durch Umsetzung von Phthalsäureanhydrid mit primären Alkylaminen hergestellt [30–34].

Methode A: 0,21 mol primäres Alkylamin werden in 29,6 g (0,2 mol) Phthalsäureanhydrid unter Kühlung eingerührt. Nach 30 min erhitzt man innerhalb 1 h auf 105–110 °C und rührt 30 min bei dieser Temperatur. Nach 1 h bei 130 °C und 3 h bei 180 °C wird die Reaktionsmischung abgekühlt und der kristalline Rückstand aus Ethanol umkristallisiert; Ausb. 65–95%.

Methode B: 29,6 g (0,2 mol) Phthalsäureanhydrid werden in 250 ml absolutem Xylol suspendiert und mit 0,21 mol primärem Alkylamin in 50 ml absolutem Xylol versetzt. Die Reaktionsmischung wird am Wasserabscheider erhitzt, bis die berechnete Wassermenge abgeschieden ist. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit absolutem Ether gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet.

N-Alkyl-phthalsäureimide [35]

Methode A: Alkyl = Methyl: Ausb. 64%, Schmp. 131–132 °C; Lit. [35a] Schmp. 134 °C. – Ethyl: Ausb. 68%, Schmp. 78 °C; Lit. [35b] Schmp. 78 °C. – *n*-Propyl: Ausb. 67%, Schmp. 67 °C; Lit. [35c] Schmp. 66 °C. – *tert*-Butyl: Ausb. 83%, Schmp. 59 °C; Lit. [35d] Schmp. 58–59 °C. – Benzyl: Ausb. 84%, Schmp. 116 °C; Lit. [35e] Schmp. 116 °C.

Methode B: 2-Phenylethyl: Ausb. 94%, Schmp. 131–132 °C; Lit. [35f] Schmp. 133 °C. – Cyclohexyl: Ausb. 89%, Schmp. 165–167 °C; Lit. [35g] Schmp. 167 °C.

2-Alkyl-isoindolin-1-one (5)

Methode C (spezielle Arbeitsvorschrift) [36]

2-Methyl-isoindolin-1-on (5.1)

88,0 g (0,66 mol) Phthalid [14b] und 90,0 g (1,16 mol) 40-proz. wäßrige Methylamin-Lösung werden im Autoklaven 4 h auf 220 °C bei 150 atm erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das gelbe Öl in 100 ml Chloroform aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Kaliumcarbonat und destilliert das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab; Ausb. 96,5 g (100%) *2*-Methyl-isoindolin-1-on (5.1) mit Schmp. 109–112 °C; nach DC (Aluminiumoxid, Ether) liegt kein Phthalid vor. Umkristallisieren aus 100 ml *2*-Propanol ergibt 84,8 g (88%) 5.1 mit Schmp. 114–115 °C; aus dem Filtrat sind durch Einengen 5,4 g (6%) 5.1 mit Schmp. 112–113 °C isolierbar. Zur Analyse werden 0,75 g aus 3 ml absol. *2*-Propanol umkristallisiert; Ausb. 0,60 g (80%)

5.1 mit Schmp. 115–116 °C; (Lit. [36] Schmp. 116,5 °C; 77%).

C₉H₉NO (147,17)

Ber. C 73,45 H 6,16 N 9,52,
Gef. C 73,52 H 6,02 N 9,54.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1675, 1615, 1483, 1445, 1422, 1400, 1278, 1210, 1055, 800, 745, 685, 490 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,18 (s; 3H, N-CH₃), 4,35 (s; 2H, H-3), 7,40–7,53 (kplx; 3H, H-4, H-5, H-6), 7,81 (dd; 1H, H-7) ppm. – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 29,15 (q, N-CH₃), 51,71 (t, C-3), 123,12 (d, C-7), 122,34, 127,63, 130,83 (d, C-4, C-5, C-6), 132,57, 140,74 (s, C-3a, C-7a), 168,24 (s, C-1) ppm.

Methode C (spezielle Arbeitsvorschrift)

2-Ethyl-isoindolin-1-on (5.2)

44,0 g (0,32 mol) Phthalid [14b] versetzt man mit 45 g (ca. 0,33 mol) 33-proz. wäßriger Ethylamin-Lösung und erwärmt. Die resultierende Lösung wird im Autoklaven 4 h auf 220 °C bei einem Anfangsdruck von 100 atm erhitzt; der Enddruck beträgt 150 atm. Nach Abkühlen verdünnt man mit 50 ml Ether und trocknet mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand i. Hochvak. fraktioniert.

1. Fraktion: Phthalid mit Sdp. 80–94 °C/0,01 Torr. – 2. Fraktion: *2*-Ethyl-isoindolin-1-on (5.2), Ausb. 43,5 g (84%) mit Sdp. 116–117 °C/0,01 Torr; nach Umkristallisieren aus *n*-Butanol erhält man 41,0 g (80%) 5.2 mit Schmp. 44 °C.

Alkyl = Methyl: Ausb. 76%, Schmp. 116,5 °C; Lit. [36] 77%, Schmp. 120 °C. – Ethyl: Ausb. 84%, Sdp. 116–117 °C/0,01 Torr. – Ausb. 80% mit Schmp. 44 °C (aus *n*-Butanol); Lit. [37] Schmp. 45 °C. – *n*-Propyl: Ausb. 79%, Sdp. 25–29 °C/0,01 Torr. – 170 °C/75 Torr.

Methode D (allgemeine Arbeitsvorschrift) [37, 38]

2-Alkyl-isoindolin-1-one (5)

Methode D: Zur Herstellung von Zinn(schwamm) wird die Lösung von 40,0 g (0,21 mol) Zinn(II)-chlorid in 100 ml halbkonz. Salzsäure portionsweise mit 20,0 g (0,31 mol) Zink(staub) ohne Rühren versetzt. 0,1 mol *N*-Alkyl-phthalsäureimid werden in 25 ml Ethanol mit dem präparierten Zinn(schwamm) gerührt und nach Zugabe von 200 ml Ethanol zum Sieden erhitzt. 200 ml konz. Salzsäure tropft man in 1 h zu und erhitzt 4–6 h unter Rückfluß. Nach Auflösung des Zinn(schwamms) werden 10,0 g (0,15 mol) Zink(staub) eingetragen und 100 ml konz. Salzsäure eingerührt; diese Operation wird zwei- bis dreimal wiederholt. Die heiße Reaktionsmischung wird fil-

triert und das Filtrat im Rotationsverdampfer konzentriert. Den Rückstand nimmt man in 200 ml Wasser auf und extrahiert mit fünfmal 80 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird sukzessiv mit zweimal 100 ml Wasser, mit 100 ml 1 N NaOH und 100 ml 1 N HCl sowie mit zweimal 100 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Alkyl = *n*-Propyl: Ausb. 79%, Sdp. 25–29 °C/0,01 Torr. – Benzyl: Ausb. 70%, Schmp. 88–89 °C; Lit. [38, 14b] 66%, Schmp. 90–91 °C, 89–90 °C. – 2-Phenylethyl: Ausb. 74%, Schmp. 95–96 °C. – Cyclohexyl: Ausb. 74%, Schmp. 109–110 °C; Lit. [33] 109–110 °C.

Methode E (spezielle Arbeitsvorschrift) [14b]

2-*tert*-Butyl-isoindolin-1-on (5.4)

20,32 g (0,10 mol) *N-tert*-Butyl-phthalsäureimid [39] versetzt man in 250 ml Eisessig bei 60 °C mit 75,0 g (0,55 Grammatom) Zinkpulver und erhitzt 4 h bei Siedetemperatur. Die heiße Reaktionsmischung wird filtriert und der Rückstand mit dreimal 50 ml Eisessig gewaschen. Das vereinigte Filtrat wird i. Vak. eingeeengt, mit 200 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit viermal 60 ml Chloroform extrahiert; die vereinigte organische Phase wäscht man mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit 50 ml Wasser. Die etherische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rückstand fraktionierend destilliert. Ausb. 12,50 g; das farblose Öl – mit Sdp. 87–89 °C/0,005 Torr – kristallisiert bei R.T.: Schmp. 48 °C. Zur Reinigung werden 11,0 g aus 50 ml Ligroin umkristallisiert. Ausb. 10,5 g farblose Kristalle mit Schmp. 48 °C (Lit. [14b] Ausb. 92%, Schmp. 53,5–54 °C); nach dem ¹H-NMR-Spektrum enthält das Rohprodukt 30% Phthalid.

b) Herstellung aus

2-Brommethyl-benzoessäuremethylester nach Methode F (spezielle Arbeitsvorschrift)

Herstellung von 2-*tert*-Butyl-isoindolin-1-on (5.4)

2-Methyl-benzoessäuremethylester [40]

34,04 g (0,25 mol) 2-Methyl-benzoessäure werden in 110 ml Methanol mit 8 ml konz. Schwefelsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse wird extraktiv und destillativ aufgearbeitet. Ausb. 33,85 g (90%) 2-Methyl-benzoessäuremethylester, farbloses Öl mit Sdp. 91–92 °C/15 Torr; $n_D^{20} = 1,5189$ (Lit. [40] Sdp. 97 °C/15 Torr).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 2,59$ (s; 3H, CH₃-2), 3,87 (s; 3H, OCH₃), 7,19–7,39 (m; 3H, H-3

bis H-5), 7,90 (dd, $J_{5,6} = 8,3$ Hz, $J_{7,6} = 1,6$ Hz; 1H, H-6) ppm.

2-Brommethyl-benzoessäuremethylester [41]

30,04 g (0,20 mol) 2-Methyl-benzoessäuremethylester werden mit 35,6 g (0,20 mol) *N*-Brom-succinimid und 0,3 g (1,2 mmol) Dibenzoylperoxid in 400 ml Tetrachlormethan 2 h bei Siedetemp. umgesetzt. Nach Filtration und Destillation erhält man 45,15 g (99%) 2-Brommethyl-benzoessäuremethylester; das gelbliche Öl kristallisiert bei Kühlung (Schmp. 28 °C) und wird unmittelbar eingesetzt. (Lit. [41] Ausb. 66%, Schmp. 32 °C).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 3,93$ (s; 3H, OCH₃), 4,95 (s; 2H, CH₂), 7,33–7,52 (m; 3H, H-3 bis H-5), 7,96 (d; 1H, H-6) ppm.

2-*tert*-Butyl-isoindolin-1-on (5.4)

22,91 g (0,10 mol) 2-Brommethyl-benzoessäuremethylester werden mit 22,26 g (0,40 mol) *tert*-Butylamin in 120 ml Dichlormethan 2 d bei R.T. gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C tropft man vorsichtig 50 ml etherische HCl-Lösung zu, saugt den farblosen Niederschlag ab und nimmt diesen in 100 ml Wasser auf. Nach Zugabe von 200 ml 2 N NaOH wird 1 h intensiv gerührt und mit dreimal 100 ml Ether extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Ausb. 10,35 g (55%) substituiertes Isoindolin-1-on **5.4**; das farblose Öl kristallisiert bei R.T.; Schmp. 61–62 °C, $R_f = 0,50$ (Kieselgel/Ether). 1,0 g wird aus 3 ml Ligroin zur Reinigung umkristallisiert; Ausb. 0,60 g farblose Kristalle mit Schmp. 63–64 °C (Lit. [14b] Schmp. 53,5–54 °C).

C₁₂H₁₅NO (189,26)

Ber. C 76,16 H 7,99 N 7,40,

Gef. C 75,87 H 8,07 N 7,26.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 1,57$ (s; 9H, (CH₃)₃C), 4,45 (s; 2H, H-3), 7,39–7,51 (m; 3H, H-4 bis H-6), 7,78 (d; 1H, H-7) ppm. – MS (70 eV, R.T.): m/z (%) = 189 (14, M⁺), 175 (14), 174 (100, M⁺–CH₃), 146 (9), 134 (30), 133 (10).

Herstellung der 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (7, X = BF₄)

(7, X = BF₄)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode G)

0,1 mol 2-Alkyl-isoindolin-1-on (**5**) werden in 50 ml absolutem Dichlormethan gelöst und unter Inertgas mit 0,12 mol Trialkyloxonium-tetrafluoro-

7	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	Summenformel Molekulargew.	Analysenwerte (Ber./Gef.) [%]		
				C	H	N
7.1a	154–155	63	C ₁₀ H ₁₂ NOBF ₄ 249,02	48,23	4,86	5,63
7.1b	136–137	85	C ₁₁ H ₁₄ NOBF ₄ 263,06	50,15	5,30	5,74
7.2b	110	83	C ₁₂ H ₁₆ NOBF ₄ 277,08	52,09	5,72	5,05
7.3b	82	59	C ₁₃ H ₁₈ NOBF ₄ 291,10	53,64	6,23	4,98
7.4b	224	66	C ₁₄ H ₂₀ NOBF ₄ 305,13	55,12	6,61	4,59
7.5b	126–127	69	C ₁₇ H ₁₈ NOBF ₄ 339,15	59,83	5,14	3,69
7.6b	171–172	75	C ₁₈ H ₂₀ NOBF ₄ 353,17	61,22	5,70	3,96
7.7b	203–204	66	C ₁₆ H ₂₂ NOBF ₄ 331,17	58,02	6,68	4,23
				57,73	7,10	3,91

Tab. I. 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (**7**, X = BF₄) (Schmp.; Ausb.; Analysen).

borat^a in 75 ml absolutem Dichlormethan versetzt. Nach zweitägigem Rühren bei R.T. konzentriert man die Lösung i. Vak.^b und versetzt den Rückstand mit 5–10 ml absolutem 2-Propanol sowie mit 50 ml absolutem Ether. Beim Abkühlen und Anreiben des zweiphasigen Gemisches kristallisieren die farblosen Tetrafluoroborate **7** (X = BF₄) aus. Ausb. 60–90%; zur Reinigung kann aus Ethanol umkristallisiert werden.

Herstellung der 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindoliumtrifluormethansulfonate (**7**, X = CF₃SO₃)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode H)

10,0 mmol 2-Alkyl-isoindolin-1-on (**5**) löst man unter Schutzgas in 10 ml absolutem Dichlormethan, fügt 15,0 mmol Trifluormethansulfonsäurealkylester zu und rührt 20–24 h bei R.T. Nach Zugabe von 40–80 ml absolutem Ether wird 30 min bei 0 °C nachgerührt und das ausgefallene hygroskopische Trifluormethansulfonat **7** in einer Schutzgasfritte abgesaugt; man wäscht mit dreimal 5 ml absolutem Ether nach und trocknet i. Vak. über P₂O₅.

^a Trimethyl- und Triethyloxonium-tetrafluoroborat werden mit fünfmal 20 ml absolutem Ether bzw. Dichlormethan in einer Stickstoff-Fritte säurefrei gewaschen und i. Vak. getrocknet. Trimethyloxonium-tetrafluoroborat wird als Suspension zugefügt, während Triethyloxonium-tetrafluoroborat in Dichlormethan gelöst wird.

^b Die 1H-Isoindolium-tetrafluoroborate (**7**, X = BF₄) mit R² = Methyl, Ethyl, Cyclohexyl und 2-Phenylethyl sind in Dichlormethan schwer löslich und kristallisieren bereits während der Reaktion aus.

Tab. II. 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (**7**, X = BF₄) (IR-Absorptionsbanden [KBr]; $\bar{\nu}$ [cm⁻¹]).

7	IR (KBr) [cm ⁻¹]
7.1a	1670–1690, 1615, 1590, 1480, 1455, 1210, 740, 680
7.1b	1680, 1630, 1575, 1475, 1435, 1205, 715
7.2b	1640, 1610, 1585, 1460, 1210, 730, 675
7.3b	1680, 1615, 1590, 1470, 1450, 1210, 730, 680
7.4b	1620, 1600, 1575, 1475, 1440, 1190, 735, 700
7.5b	1690, 1615, 1580, 1470, 1450, 1210, 735, 700
7.6b	1675, 1620, 1580, 1470, 1450, 1210, 730, 700
7.7b	1680, 1610, 1580, 1470, 1450, 1215, 740, 685

3-Methoxy-2-methyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7.1a**)

2,94 g (20,0 mmol) 2-Methyl-isoindolin-1-on (**5.1**) werden mit 3,40 ml (30,0 mmol) Trifluormethansulfonsäuremethylester in 10 ml absolutem Dichlormethan 22 h umgesetzt. Ausb. 6,15 g (99%) farbloses Trifluormethansulfonat **7.1a** mit Schmp. 69–70 °C (Zers.). 5,0 g **7.1a** werden in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 80 ml absolutem Ether umgefällt. Ausb. 4,88 g analysenreines **7.1a** mit Schmp. 70–71 °C (Zers.).

C₁₁H₁₂F₃NO₄S (311,28)

Ber. C 42,44 H 3,89 N 4,50,

Gef. C 42,69 H 4,06 N 4,46.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 1640, 1500, 1405, 1275, 1260, 1225, 1165, 1140, 1030, 730 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CF₃COOD, 300 MHz): δ = 3,62 (s; 3H, NCH₃), 4,94 (s; 3H, OCH₃), 5,02 (s; 2H, H-1), 7,76–7,97 (m; 3H, H-4 bis H-6), 8,34 (d; 1H, H-7) ppm. – ¹³C-NMR

Tab. III. 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (**7**, X = BF₄) (¹H-NMR in Trifluoressigsäure; δ [ppm]).

7	N-CH ₂ (s; 2H)	O-CH ₂ (q; 2H)	CH ₂ -CH ₃ (t; 3H)	Aromaten-H (m; 1H, H-4)	(m; 3H, H- <i>n</i>)	N-Alkyl	
7.1a	5,02			8,22–8,36	7,59–8,04	4,95 (s; 3H, CH ₃)	
7.1b	5,03	5,19–5,55	1,66–1,90	8,19–8,39	7,65–8,00	3,63 (s; 3H, CH ₃)	
7.2b	5,02	5,18–5,54	1,67–1,91	8,14–8,38	7,59–8,01	3,81–4,25 (q; 2H, CH ₂)	1,41–1,67 (t; 3H, C-CH ₃)
7.3b	5,02	5,19–5,55	1,68–1,99	8,15–8,38	7,69–8,02	3,84–4,10 (t; 2H, CH ₂)	1,66–2,22 (2H) 0,98–1,22 (2H)
7.4b	5,10	5,24–5,58	1,71–1,97	8,16–8,34	7,68–7,99		1,78 (s; 9H, C-CH ₃)
7.5b	4,91	5,26–5,61	1,71–1,95	8,19–8,34	7,41–8,03 (3H+5H)	5,15 (s; 2H, CH ₂)	
7.6b	4,85	4,93–5,27	1,47–1,71	–	7,02–8,35 (1H+3H+5H)	4,16–4,38 (m; 2H, CH ₂)	3,06–3,31 (m; 2H, C-CH ₃)
7.7b	4,98	5,21–5,54	1,66–1,89	8,07–8,39	7,64–8,01		1,17–2,25 (m; 1H+8H)

(CF₃COOD, 75 MHz): δ = 33,88 (q, NCH₃), 58,57 (t, C-1), 64,31 (q, OCH₃), 125,99, 127,91, 131,56, 137,57 (d, C-4 bis C-7), 126,42 (s, C-3a), 146,42 (s, C-7a), 173,65 (s, C-3) ppm. – MS (70 eV, R.T.): *m/z* (%) = 162 (2, K⁺), 148 (10), 147 (100, K⁺-CH₃), 146 (63), 119 (26, K⁺-CH₃, -CO), 118 (62), 95 (23), 91 (34), 90 (12), 89 (14), 79 (13), 77 (12), 69 (47, CF₃⁺), 65 (10), 42 (23).

3-Ethoxy-2-methyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7.1b**)

2,94 g (20,0 mmol) 2-Methyl-isoindolin-1-on (**5.1**) werden mit 3,80 ml (30,0 mmol) Trifluormethansulfonsäureethylester in 10 ml absolutem Dichlormethan 24 h umgesetzt. Ausb. 6,31 g (97%) farbloses Trifluormethansulfonat **7.1b** mit Schmp. 95–97 °C (Zers.). 2,0 g löst man in 8 ml absolutem Aceton und fällt mit 20 ml Ether; Ausb. 1,90 g analysenreines **7.1b** mit Schmp. 104–105 °C (Zers.).

C₁₂H₁₄F₃NO₄S (325,30)

Ber. C 44,31 H 4,34 N 4,31,
Gef. C 44,67 H 4,43 N 4,40.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 1635, 1605, 1580, 1485, 1445, 1385, 1355, 1270, 1260, 1220, 1210, 1145, 1030, 1000, 880, 725 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CF₃COOD, 300 MHz): δ = 1,78 (t, *J* = 6,6 Hz; 3H, OCH₂CH₃), 3,63 (s; 3H, NCH₃), 5,01 (s; 2H, H-1), 5,35 (q, *J* = 6,6 Hz; 2H, OCH₂CH₃), 7,75–7,96 (m; 3H, H-4 bis H-6), 8,26 (d; 1H, H-7) ppm. – ¹³C-NMR (CF₃COOD, 75 MHz): δ = 15,55 (q, CH₃CH₂), 33,88 (q, NCH₃), 58,41 (t, C-1), 75,58 (t, CH₃CH₂), 126,00, 127,92, 131,82, 137,52 (d, C-4 bis C-7), 126,60 (s, C-3a), 146,44 (s, C-7a), 173,11 (s, C-3) ppm. – MS (70 eV, R.T.):

m/z (%) = 176 (13, K⁺), 175 (4, K⁺-H), 148 (18), 147 (100, K⁺-C₂H₅), 146 (75), 119 (22), 118 (50), 109 (14), 91 (28), 90 (10), 89 (11), 77 (10), 69 (37, CF₃⁺), 42 (18).

3-Methoxy-2-tert-butyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7.4a**)

5,68 g (30,0 mmol) 2-tert-Butyl-isoindolin-1-on (**5.4**) werden mit 4,60 ml (40,0 mmol) Trifluormethansulfonsäuremethylester in 30 ml absolutem Dichlormethan 40 h umgesetzt. Ausb. 10,06 g (quant.) farbloses Trifluormethansulfonat **7.4a** mit Schmp. >155 °C (Zers.). Zur Reinigung werden 9,80 g in 130 ml absolutem Aceton gelöst und mit 120 ml absolutem Ether gefällt. Ausb. 7,16 g analysenreines **7.4a** mit Schmp. 163–165 °C (Zers.).

C₁₄H₁₈F₃NO₄S (353,36)

Ber. C 47,59 H 5,13 N 3,96,
Gef. C 47,40 H 5,18 N 3,86.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 1620, 1600, 1575, 1490, 1400, 1380, 1270, 1215, 1200, 1160, 1030 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CF₃COOD, 300 MHz): δ = 1,76 (s; 9H, (CH₃)₃C), 4,96 (s; 3H, OCH₃), 5,10 (s; 2H, H-1), 7,75–7,97 (m; 3H, H-4 bis H-6), 8,33 (d; 1H, H-7) ppm. – MS (70 eV, 50 °C): *m/z* (%) = 189 (11, K⁺-CH₃), 175 (12), 174 (100, K⁺-2×CH₃), 134 (45), 133 (11), 132 (12), 116 (12), 89 (11), 77 (11).

Herstellung der 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-pikrate (**7**, X = O-C₆H₂(NO₂)₃)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode K)

1,0–1,5 g (ca. 5 mmol) 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (**7**, X = BF₄) werden in

7	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	Summenformel Molekulargew.	Analysenwerte (Ber./Gef.) [%]		
				C	H	N
7.1a	148 (Zers.)	4	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	49,42	3,62	14,36
			390,32	49,03	3,56	14,23
7.1b	139 (Zers.)	30	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₈	50,38	3,98	13,82
			405,35	50,49	3,94	13,74
7.2b	120–121	26	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₈	51,68	4,33	13,39
			418,36	51,77	4,30	13,22
7.3b	121	33	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₈	52,78	4,66	12,96
			432,38	52,99	4,64	12,96
7.4a	114–115	73	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₈	52,78	4,66	12,96
			432,39	52,44	4,70	12,73
7.4b	128–129	21	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₈	53,80	4,96	12,56
			446,52	53,88	4,81	12,57
7.5b	100–101	20	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₈	57,50	4,19	11,66
			480,43	57,69	4,30	11,94
7.6b	118	19	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₈	58,29	4,48	11,33
			494,46	58,12	4,51	11,29
7.7b	134	29	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₈	55,94	5,12	11,86
			472,46	56,13	5,10	11,79

Tab. IV. 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-pikrate (**7**, X = O–C₆H₂(NO₂)₃) (Schmp.; Ausb.; Analysen).

20 ml Ether suspendiert und unter Stickstoff bei 0–5 °C rasch mit 20 ml 2 N NaOH versetzt; die zweiphasige Mischung rührt man, bis das Tetrafluorborat gelöst ist. Die etherische Phase wird abgetrennt und die alkalisch wäßrige Phase mit 10 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen (*ca.* 30 min) der kombinierten etherischen Phase mit Natriumsulfat fügt man tropfenweise gesättigte etherische Pikrinsäure-Lösung zu; die 1H-Isoindolium-pikrate (**7**) fallen in goldgelb glänzenden Blättchen aus. Die Zugabe der Pikrinsäure-Lösung muß abgebrochen werden, bevor sich die etherische Phase dunkel färbt. Die in der Regel sehr reinen Pikrate werden abgesaugt und zur Analyse aus Aceton/Ether umkristallisiert.

Im Fall des 3-Methoxy-2-methyl-1H-isoindolium-pikrats (**7.1a**, R¹ = R² = Methyl) färbt sich die Lösung bereits nach Zugabe der Pikrinsäure-Lösung schwarz; die Ausb. liegt deshalb nur bei 4%.

Herstellung der 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-pikrate (**7**, X = O–C₆H₂(NO₂)₃)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode L)

3,0 mmol 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7**, X = CF₃SO₃) suspendiert man unter Schutzgas in 15 ml absolutem Ether und versetzt mit 20 ml kalter 2 N NaOH. Nach 5 min intensivem Rühren bei R.T. überführt man die organische Phase mit Stickstoff durch eine flexible Stahlnadel in eine Schutzgasfritte, die zum Trocknen mit einer Schicht Natriumsulfat gefüllt ist. Die wäßrige Phase wird mit dreimal 10 ml absolutem Ether extrahiert und die organische Phase ebenfalls in die Fritte

mit der Natriumsulfat-Schicht gedrückt. Nach dem Trocknen überführt man die etherische Phase mit Schutzgas in eine Vorlage und fügt tropfenweise *ca.* 15 ml gesättigte etherische Pikrinsäure-Lösung zu; die 1H-Isoindolium-pikrate **7** fallen als gelbe Kristalle aus. Die Zugabe der Pikrinsäure-Lösung muß abgebrochen werden, sobald sich die organische Phase dunkel färbt.

3-Ethoxy-2-methyl-1H-isoindolium-pikrat (**7.1b**, X = O–C₆H₂(NO₂)₃)

0,98 g (3,0 mmol) 3-Ethoxy-2-methyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7.1b**, X = CF₃SO₃) werden mit 2 N NaOH versetzt. Das ausgefallene gelbe Pikrat **7.1b** wird abgesaugt, mit 5 ml Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 0,48 g (40%) **7.1b**, gelbe Kristalle mit Schmp. 137 °C (Zers.). Zur Reinigung werden 0,40 g aus 60 ml Aceton/Ether (2:1) umkristallisiert. Ausb. 0,30 g analysenreines Pikrat mit Schmp. 138–139 °C (Zers.) (Lit. [9a] Ausb. 30%, Schmp. 139 °C (Zers.)).

C₁₇H₁₆N₄O₈ (404,33)

Ber. C 50,50 H 3,99 N 13,86,

Gef. C 50,45 H 3,86 N 13,52.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 1630, 1610, 1550, 1445, 1390, 1370, 1315, 1300, 1280 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/CF₃COOH 10:1, 300 MHz): δ = 1,69 (t, *J* = 7,0 Hz; 3H, CH₃CH₂), 3,55 (s; 3H, NCH₃), 5,00 (s; 2H, H-1), 5,25 (q, *J* = 7,0 Hz; 2H, CH₃CH₂), 7,65–7,87 (m; 3H, H-4 bis H-6), 8,13 (d; 1H, H-7), 9,12 (s; 2H, H-3', H-5') ppm. – MS (70 eV, 110 °C): *m/z* (%) = 229

(9, C₆H₃N₃O₇), 176 (3, K⁺), 175 (22, K⁺-1), 147 (15, K⁺-C₂H₅), 146 (100, K⁺-C₂H₆), 91 (37), 77 (9), 42 (11).

3-Methoxy-2-*tert*-butyl-1H-isoindolium-pikrat (7.4a, X = O-C₆H₂(NO₂)₃)

1,06 g (3,0 mmol) 3-Methoxy-2-*tert*-butyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7.4a**, X = CF₃SO₃) werden mit 2 N NaOH versetzt und mit 15 ml gesättigter etherischer Pikrinsäure-Lösung umgesetzt. Das ausgefallene gelbe Pikrat **7.4a** wird abgesaugt, mit 5 ml Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 0,95 g (73%) **7.4a**, analysenreine gelbe Kristalle mit Schmp. 114–115 °C (Zers.).

C₁₉H₂₀N₄O₈ (432,39)

Ber. C 52,78 H 4,66 N 12,96,

Gef. C 52,44 H 4,70 N 12,73.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 1630, 1610, 1595, 1570, 1510, 1490, 1460, 1395, 1360, 1310, 1290, 1270, 1160, 735, 700 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]Aceton, 300 MHz): δ = 1,75 (s; 9H, (CH₃)₃C), 5,08 (s; 3H, OCH₃), 5,37 (s; 2H, H-1), 7,69–7,87 (m; 3H, H-4 bis H-6), 8,50 (dd; 1H, H-7), 8,53 (s; 2H, H-3', H-5') ppm. – ¹H-NMR (CDCl₃/CF₃COOH 10:1, 300 MHz): δ = 1,66 (s; 9H, (CH₃)₃C), 4,89 (s; 3H, OCH₃), 5,06 (s; 2H, H-1), 7,64–7,86 (m; 3H, H-4 bis H-6), 8,23 (d; 1H, H-7), 9,06 (s; 2H, H-3', H-5') ppm. – MS (70 eV, 130 °C): *m/z* (%) = 243 (6, Pikrat+CH₃), 229 (13, C₆H₃N₃O₇), 213 (21), 204 (5, K⁺), 203 (26, K⁺-1), 189 (11, K⁺-CH₃), 175 (10), 174 (82, K⁺-2×CH₃), 147 (18), 146 (13), 134 (29), 133 (17), 132 (100, K⁺-C₄H₉), 104 (9), 91 (10), 77 (14), 75 (13), 62 (10).

1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (4)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode M)

150 mg 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7**, X = CF₃SO₃) suspendiert man in 2 ml Tetrachlormethan, fügt 1 ml kalte 2 N NaOH zu und rührt 2–3 min intensiv. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und sofort ¹H-NMR-spektroskopisch vermessen.

1-Methoxy-2-methyl-2H-isoindol (4.1a)

150 mg (0,48 mmol) 3-Methoxy-2-methyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7.1a**, X = CF₃SO₃) werden mit 1 ml 2 N NaOH umgesetzt. – ¹H-NMR (CCl₄, 60 MHz): δ = 3,66 (s; 3H, NCH₃), 3,98 (s; 3H, OCH₃), 6,33 (s; 1H, H-3), 6,49–6,95, 7,05–7,35 (m; 4H, H-4 bis H-7) ppm. – Die ¹H-NMR-Signale bei δ = 3,05 (s; 3H, NCH₃), 4,20 (s; 2H, H-3), 7,25–7,86 (m; 4H, H-4 bis H-7) ppm können dem 2-Methyl-isoindolin-1-on (**5.1**) zugeordnet

werden: 1-Methoxy-2-methyl-2H-isoindol:2-Methyl-isoindolin-1-on = 1:2,5; das Spektrum zeigt zahlreiche Verunreinigungen an.

1-Ethoxy-2-methyl-2H-isoindol (4.1b)

150 mg (0,46 mmol) 3-Ethoxy-2-methyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7.1b**, X = CF₃SO₃) werden mit 1 ml 2 N NaOH umgesetzt. – ¹H-NMR (CCl₄, 60 MHz): δ = 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz; 3H, CH₃CH₂), 3,60 (s; 3H, NCH₃), 4,23 (q, *J* = 7,0 Hz; 2H, CH₃CH₂), 6,35 (s; 1H, H-3), 6,48–7,30 (m; 4H, H-4 bis H-7) ppm. – Die ¹H-NMR-Signale bei δ = 3,00 (s; 3H, NCH₃), 4,15 (s; 2H, H-3), 7,20–7,47 (m; 3H, H-4 bis H-6), 7,56–7,78 (m; 1H, H-7) ppm können dem 2-Methyl-isoindolin-1-on (**5.1**) zugeordnet werden: 1-Ethoxy-2-methyl-2H-isoindol:2-Methyl-isoindolin-1-on = 1:1,5; das Spektrum zeigt zahlreiche Verunreinigungen an.

1-Methoxy-2-*tert*-butyl-2H-isoindol (4.4a)

150 mg (0,42 mmol) 3-Methoxy-2-*tert*-butyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7.4a**, X = CF₃SO₃) werden mit 1 ml 2 N NaOH umgesetzt. – ¹H-NMR (CCl₄, 60 MHz): δ = 1,66 (s; 9H, (CH₃)₃C), 4,11 (s; 3H, OCH₃), 6,53–6,76, 7,05–7,33 (m; 5H, H-3 bis H-7) ppm. – Die ¹H-NMR-Signale bei δ = 1,52 (s; 9H, (CH₃)₃C), 4,36 (s; 2H, H-3), 7,35–7,50 (m; 3H, H-4 bis H-6), 7,70 (d; 1H, H-7) ppm können dem 2-*tert*-Butyl-isoindolin-1-on (**5.4**) zugeordnet werden: 1-Methoxy-2-*tert*-butyl-2H-isoindol:2-*tert*-Butyl-isoindolin-1-on = 8:1.

Umsetzungen der 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (4) mit Maleinsäure-N-R-imiden (R = Alkyl, Aryl)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode N)

0,01 mol 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (**7**, X = BF₄) werden unter Stickstoff in 25 ml Ether suspendiert und rasch mit 100 ml eiskalter 2 N NaOH versetzt. Das zweiphasige Gemisch wird geschüttelt, bis das Tetrafluoroborat in Lösung geht; die etherische Phase färbt sich dabei gelblich. Nach dem Abtrennen der organischen Phase extrahiert man die alkalisch wäßrige Lösung mit zweimal 25 ml Ether und trocknet die vereinigte etherische Phase in einer Stickstoff-Fritte über Natriumsulfat. Die etherische Lösung der 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole (**4**) wird mit Stickstoff in eine etherische Lösung von 0,02 mol Maleinsäure-N-methyl- bzw. -N-phenylimid gedrückt. Nach 48 h bei R.T. wird der Ether i. Vak. bei R.T. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 10 ml 2-Propanol versetzt sowie 10 min unter Rückfluß erhitzt. Die schwerlöslichen

1:2-Addukte **13** kristallisieren aus und werden abgeseigt; Ausb. 15–45%. Zur Reinigung der 1:2-Addukte **13** des Maleinsäure-N-methylimids ist Umkristallisieren aus 2-Propanol/Wasser geeignet; die 1:2-Addukte **13** des Maleinsäure-N-phenylimids kristallisiert man aus Dimethylformamid/Ethanol/Wasser um.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Methode P)

5,0 mmol 3-Alkoxy-2-alkyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7**, X = CF₃SO₃) suspendiert man unter Schutzgas in 15 ml absolutem Ether und versetzt mit 20 ml kalter 2 N NaOH; die Reaktionsmischung färbt sich dabei orange. Nach 5 min intensivem Rühren bei R.T. überführt man die organische Phase mit Stickstoff durch eine flexible Stahlnadel in eine Schutzgasfritte, die zum Trocknen mit einer Schicht Natriumsulfat gefüllt ist. Die wäßrige Phase wird mit dreimal 10 ml absolutem Ether extrahiert und die organische Phase ebenfalls in die Fritte mit der Natriumsulfat-Schicht gedrückt. Nach dem Trocknen überführt man die etherische Phase mit Schutzgas in eine Vorlage mit 1,11 g (10,0 mmol) Maleinsäure-N-methylimid und rührt 2 d bei R.T.

endo-1,4-N-tert-Butylimino-1-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-N-methylimid (10.4a) mit R = Methyl

(Methode P): 1,06 g (3,0 mmol) 3-Methoxy-2-tert-butyl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**7.4**, X = CF₃SO₃) werden mit 2 N NaOH versetzt und mit 0,34 g (3,0 mmol) Maleinsäure-N-methylimid 40 h umgesetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der ölig-kristalline Rückstand aus 6 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 0,36 g (38%) 1:1-Addukt **10.4a**, farblose Kristalle mit Schmp. 116–117 °C.

C₁₈H₂₂N₂O₃ (314,38)

Ber. C 68,77 H 7,05 N 8,91,
Gef. C 68,47 H 7,05 N 8,73.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 224 (sh, 3,71), 259 (3,57), 270 (3,52) nm. – IR (KBr): ν̄ = 2960, 1695, 1430, 1375, 1290, 1245, 1120, 1060, 860, 775 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0,88 (s; 9H, (CH₃)₃C), 2,25 (s; 3H, NCH₃), 3,82 (s; 3H, OCH₃), ABM-Signal^a (δ_A = 3,57, J_{AB} = 8,3 Hz; J_{AM} = 5,7 Hz; 1H, H-3. – δ_B = 3,85, J_{BM} = 0 Hz; 1H, H-2. – δ_M = 4,76; 1H, H-4), 7,09–7,22 (m; 4H, H-5 bis H-8) ppm. – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 23,64 (q, NCH₃), 29,75 (q, (CH₃)₃C), 46,06, 47,26 (d, C-2, C-3), 53,56 (s; (CH₃)₃C), 54,62 (q, OCH₃), 59,48 (d, C-4), 103,55 (s, C-1), 120,81, 121,16, 127,69, 127,97 (d, C-5 bis C-8), 140,42, 142,15 (s, C-4a, C-8a),

174,72, 175,81 (s, 2×CO) ppm. – MS (70 eV, 65 °C): m/z (%) = 314 (<1, M⁺), 299 (2, M⁺–CH₃), 204 (5), 203 (36, M⁺–C₅H₅NO₂), 188 (5), 147 (27, M⁺–C₅H₅NO₂, –C₄H₈), 132 (100, M⁺–C₅H₅NO₂, –C₄H₈, –CH₃), 111 (12, C₅H₅NO₂), 77 (8), 57 (9), 54 (14).

1,4-N-Alkylimino-1-alkoxy-4-(N-R-succinimido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-N-R-imide (13)

endo-1,4-N-Methylimino-1-methoxy-4-(N-methylsuccinimido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-N-methylimid (13.1a) mit R = Methyl

Ausb. 30%, Schmp. 230 °C.

C₂₀H₂₁N₃O₅ (383,40)

Ber. C 62,65 H 5,51 N 10,96,
Gef. C 62,62 H 5,61 N 10,61.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 248 (2,78), 254 (2,72), 262 (2,67), 268 (2,52) nm. – IR (KBr): ν̄ = 2950, 1770, 1695, 1435, 1380, 1305 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 2,02 (s, breit; 3H, N(1)–CH₃), 2,24 (s; 3H, N(2)–CH₃), ABM-Signal^b (δ_A = 2,87, J_{AB} = 18,3 Hz; J_{AM} nicht bestimmbar; 1H, CH_AH_BCO. – δ_B = 3,00, J_{BM} = 9,5 Hz; 1H, CH_BH_ACO. – δ_M = 4,05; 1H, CHCO), 3,10 (s; 3H, N(3)–CH₃), 3,59 (s; 3H, OCH₃), AB-Signal (δ_A = 3,62, J_{AB} = 8,9 Hz; 1H, H-2. – δ_B = 4,89, breit; 1H, H-3), 7,26–7,29 (m; 4H, H-5 bis H-8) ppm.

endo-1,4-N-Methylimino-1-ethoxy-4-(N-methylsuccinimido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-N-methylimid (13.1b) mit R = Methyl

Ausb. 41%, Schmp. 216 °C.

C₂₁H₂₃N₃O₅ (397,43)

Ber. C 63,47 H 5,83 N 10,57,
Gef. C 63,32 H 5,89 N 10,47.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 226 (2,44), 248 (3,03), 256 (3,03), 262 (3,02), 268 (2,92) nm. – IR (KBr): ν̄ = 2950, 1770, 1695, 1430, 1385, 1310, 1285 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, T = 45 °C): δ = A₃BC-Signal (δ_A = 1,38; 3H, OCH₂CH₃. – δ_B = 3,80, breit; 1H, OCH_BH_CCH₃. – δ_C = 3,90; 1H, OCH_CH_BCH₃), 2,00 (s, breit; 3H, N(1)–CH₃), 2,22 (s; 3H, N(2)–CH₃), ABM-Signal (δ_A = 2,86, breit, J_{AB} = 18,3 Hz; J_{AM} = 5,3 Hz; 1H, CH_AH_BCO. – δ_B = 3,02, J_{BM} = 9,5 Hz; 1H,

^a Nach Einstrahlen bei δ = 4,76 ppm resultiert ein AB-Signal.

^b Nach Einstrahlen bei δ = 4,05 ppm erhält man ein AB-Signal.

CH_BH_ACO. – $\delta_M = 4,06$, breit; 1H, CHCO), 3,09 (s; 3H, N(3)–CH₃), AB-Signal ($\delta_A = 3,62$, $J_{AB} = 8,4$ Hz; 1H, H-2. – $\delta_B = 4,71$, sehr breit; 1H, H-3), 7,22–7,28 (m; 4H, H-5 bis H-8) ppm. – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 15,52$ (q, OCH₂CH₃), 23,79 (q, N(2)–CH₃), 25,12 (q, N(3)–CH₃), 29,68 (q, N(1)–CH₃), 31,90 (t, CH₂CO), 38,83 (d^c, CHCO), 48,20 (d, C-2), 49,25 (d^c, C-3), 61,82 (t, OCH₂CH₃), 71,56 (s, C-4), 102,59 (s, C-1), 121,67, 127,96, 128,12 (d, C-5 bis C-8), 174,56, 175,51, 176,85 (s, 4×CO) ppm. – MS (70 eV, 160 °C): m/z (%) = 397 (1, M⁺), 368 (1, M⁺–C₂H₅), 286 (26, M⁺–C₅NO₂), 258 (15), 257 (85, M⁺–C₂H₅, –C₅H₅NO₂), 173 (22), 172 (100, M⁺–C₂H₅, –C₅H₅NO₂, –CH₃NCO, –CO), 147 (21), 143 (16), 125 (32), 111 (15, C₅H₅NO₂), 91 (12), 82 (13), 77 (13), 57 (29), 55 (71), 54 (23), 41 (31).

endo-1,4-N-Methylimino-1-ethoxy-4-(N-phenylsuccinimido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (13.1a) mit R = Phenyl

Ausb. 15%, Schmp. 212–215 °C.

C₃₀H₂₅N₃O₅ (507,55)

Ber. C 71,01 H 4,97 N 8,27,

Gef. C 70,30 H 5,05 N 8,41.

IR (KBr): $\bar{\nu} = 1775$, 1720–1700, 1590, 1495, 1390–1375, 1310, 1180, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]-Dimethylsulfoxid): $\delta = 2,09$ (s; 3H, N(1)–CH₃), 2,73–2,90 (d; 1H, CH₂CO), 3,30 (s; 3H, OCH₃), 3,54 (s; 1H, CH₂CO), 3,85–3,99 (d; 1H, H-2), 4,19–4,51 (m; 1H, CHCO), 4,71–4,87 (m; 1H, H-3),

6,31–6,51 (m; 2H, Aromaten-H), 7,24–7,57 (m; 12H, Aromaten-H) ppm.

endo-1,4-N-Methylimino-1-ethoxy-4-(N-phenylsuccinimido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (13.1b) mit R = Phenyl

Ausb. 41%, Schmp. 219–220 °C.

C₃₁H₂₇N₃O₅ (521,58)

Ber. C 71,38 H 5,32 N 8,06,

Gef. C 71,11 H 5,27 N 8,08.

IR (KBr): $\bar{\nu} = 1778$, 1720–1700, 1595, 1495, 1390–1375, 1310, 1180, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1,28$ –1,51 (t; 3H, CH₃–CH₂), 2,19 (s; 3H, N(1)–CH₃), 3,09–3,31 (m; 2H, CH₂CO), 3,44–4,51 (m; 4H, CHCO, CH₂CH₂, H-2), 4,71–4,88 (m; 1H, H-3), 6,39–6,58 (m; 2H, Aromaten-H), 7,20–7,60 (m; 12H, Aromaten-H) ppm.

endo-1,4-N-Ethylimino-1-ethoxy-4-(N-phenylsuccinimido)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (13.2b) mit R = Phenyl

Ausb. 35%, Schmp. 205–206 °C.

C₃₂H₂₉N₃O₅ (535,60)

Ber. C 71,75 H 5,46 N 7,84,

Gef. C 71,39 H 5,53 N 7,85.

IR (KBr): $\bar{\nu} = 1773$, 1715–1695, 1595, 1495, 1390–1375, 1310, 1180, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]-Dimethylsulfoxid): $\delta = 0,93$ –1,17 (t; 3H, NCH₂CH₃), 1,18–1,42 (t; 3H, OCH₂CH₃), 2,84–3,17 (m; 4H, CH₂CO, NCH₂CH₃), 3,64–4,07 (m; 3H, OCH₂CH₃, H-2), 4,28–4,55 (m; 1H, CHCO), 4,62–5,00 (m; 1H, H-3), 6,31–6,51 (m; 2H, Aromaten-H), 7,25–7,70 (m; 12H, Aromaten-H) ppm.

^c Die Signale sind stark verbreitert.

- [1] XXXIV. Mitt.: R. P. Kreher und G. Use, Chem. Ber. **122**, 337 (1989).
- [2] a) XXXIII. Mitt.: R. P. Kreher und M. Konrad, Chemiker-Ztg. **112**, 335 (1988);
b) XXXII. Mitt.: R. P. Kreher, U. Feldhoff und F. Jelitto, Z. Naturforsch. **43b**, 1332 (1988).
- [3] R. P. Kreher und G. Use, Chem. Ber. **121**, 927 (1988).
- [4] R. P. Kreher, U. Feldhoff, J. Seubert und D. Schmitt, Chemiker-Ztg. **111**, 155 (1987).
- [5] R. P. Kreher, J. Seubert, D. Schmitt, G. Use und N. Kohl, Chemiker-Ztg. **112**, 85 (1988).
- [6] R. P. Kreher und M. R. Konrad, Chemiker-Ztg. **110**, 363 (1986).
- [7] Übersichten: a) R. Livingstone, in S. Coffey (ed.): Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2. Aufl. Bd. IV/A, S. 470ff., Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam–London–New York (1973);
b) R. T. Brown, J. A. Joule und P. G. Sammes, in D. Barton, W. D. Ollis und P. G. Sammes (ed.): Comprehensive Organic Chemistry, Bd. **4**, S. 477, Pergamon Press, Oxford–New York–Toronto–Sydney–Paris–Frankfurt (1979);
c) R. Bonnett und S. A. North, Adv. Heterocycl. Chem. **29**, 341 (1981);
d) F. S. Babichev, V. A. Kovtunenکو und A. K. Tyltin, Usp. Khim. **50**, 2073 (1981); Russ. Chem. Rev. **50**, 1087 (1981).
- [8] R. Kreher und G. Use, Chemiker-Ztg. **106**, 143 (1982).
- [9] 1-Alkoxy-2-R-2H-isoindole (R = Alkyl, Aryl):
a) R. Kreher und H. Hennige, Tetrahedron Lett. **1973**, 1911;
b) M. R. Konrad, Dissertation, Universität Dortmund (1985).
- [10] Die Umsetzung von Phthaldialdehyd mit einem primären Alkylamin und einem Mercaptan ist ein spezifi-

- sches Herstellungsverfahren für 1-Alkylthio-2-alkyl-2H-isoindole. Die N-Komponente ist ebenso wie die S-Komponente in einem begrenzten Ausmaß austauschbar.
- a) S. S. Simons (Jr.) und D. F. Johnson, *J. Org. Chem.* **43**, 2886 (1978);
b) S. S. Simons (Jr.) und D. F. Johnson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 374;
c) S. S. Simons (Jr.) und D. F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 7098 (1976);
d) S. S. Simons (Jr.), H. L. Ammon, R. Doherty und D. F. Johnson, *J. Org. Chem.* **46**, 4739 (1981);
e) J. F. Stobaugh, A. J. Repta und L. A. Sternson, *J. Org. Chem.* **49**, 4306 (1984).
- [11] Nach diesem Herstellungsverfahren sind 1-Ethylthio-2-R-isoindole (R = Methyl, Aryl) zugänglich: A. V. Kovtunenko, T. T. Dobrenko, Z. V. Voitenko, A. K. Tyltin und F. S. Babichev, *Khim. Geterotsykl. Soedin* **1984**, 1200; *Chem. Heterocycl. Comp.* **20**, 978 (1984).
- [12] Für 1-Alkylthio-2-R-2H-isoindole (R = Alkyl, Aryl) wurde von M. Konrad [12a] und F. Jelitto [12b] ein effizientes und flexibles Herstellungsverfahren entwickelt und erprobt.
- a) M. R. Konrad, Dissertation, Universität Dortmund (1985);
b) F. Jelitto, Dissertation, Universität Dortmund (1989).
- [13] 1-N,N-Dimethylamino-2-R-2H-isoindole (R = Alkyl, Aryl) sind aus 3-Imino-2-R-1H-isoindolium-Salzen durch sukzessive N-Methylierung und Deprotonierung zugänglich.
- a) F. S. Babichev und A. K. Tyltin, *Ukr. Khim. Zh.* **36**, 62 (1970); vgl. *Chem. Abstr.* **72**, 132428s (1970);
b) F. S. Babichev und A. K. Tyltin, *Ukr. Khim. Zh.* **37**, 453 (1971); vgl. *Chem. Abstr.* **75**, 63540v (1971);
c) F. S. Babichev, A. K. Tyltin und L. I. Shevchuk, *Ukr. Khim. Zh.* **37**, 916 (1971); vgl. *Chem. Abstr.* **76**, 153482c (1972).
- [14] Synthesemöglichkeiten für substituierte Isoindolin-1-one:
- a) P. S. Anderson, M. E. Christy, C. D. Colton, W. Halczenko, G. S. Ponticello und K. L. Shepard, *J. Org. Chem.* **44**, 1519 (1979): (r_1) Cyclisierung von 2-Alkyl-benzoesäurealkylestern durch laterale Bromierung und Umsetzung mit primären Alkylaminen; (r_2) Cyclisierung von 2-Acyl-benzoesäuren durch reduktive Aminierung mit primären Alkylaminen und NaBH_4 ; (r_3) Cyclisierung von substituierten Benzoesäuren durch Amidoalkylierung mit N-Hydroxymethylphthalsäureimid; (r_4) Selektive Reduktion von N-Alkylphthalsäureimiden mit Zink/Essigsäure;
b) J. H. Brewster, A. M. Fusco, L. E. Carosino und B. G. Corman, *J. Org. Chem.* **28**, 498 (1963): Reduktion von 2-Alkyl-phthalsäureimiden mit Zink/Essigsäure.
- [15] Spezifische Herstellungsverfahren für 2-Alkyl-isoindolin-1-one aus 1,2-bifunktionellen Arenen.
- a) R. Grigg, H. O. N. Gunaratne und V. Sridharan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1183;
b) T. Kajimoto und J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **48**, 1685 (1983);
c) P. S. Anderson, M. E. Christy, E. D. Colton und K. L. Shepard, *J. Org. Chem.* **43**, 3719 (1978).
- [16] H. Hennige, R. P. Kreher, M. Konrad und F. Jelitto, *Chem. Ber.* **121**, 243 (1988).
- [17] H. Hennige, J. Uhrig und R. Kreher, *Synthesis* **1982**, 842.
- [18] Carbonsäureamide sind ambifunktionelle Verbindungen; Alkylierungsmittel reagieren in Abhängigkeit von der Austrittsgruppe und den Bedingungen mit dem Sauerstoff oder Stickstoff der Carbonsäureamid-Gruppe.
- a) S. Hünig, *Angew. Chem.* **76**, 400 (1964);
b) R. Gompper, *Angew. Chem.* **76**, 412 (1964);
c) R. Gompper, *Chem. Future, Proc. IUPAC Congr.*, 29th **1983** (Pub. 1984) 193–198.
- [19] Trialkyloxonium-tetrafluoroborate sind aufgrund der Reaktivität und Selektivität ausgezeichnete Alkylierungsmittel für ambifunktionelle Verbindungen.
- a) H. Meerwein, in Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. **6/3**, S. 325ff., Thieme (1965);
b) V. G. Granik, B. M. Pyatin und R. B. Glushkov, *Russ. Chem. Rev.* **40**, 747 (1971).
- [20] Trifluormethansulfonsäuremethylester ist aufgrund der Löslichkeit und der Reaktivität ein vorteilhaftes Alkylierungsmittel für ambifunktionelle Verbindungen.
- Übersichten: a) P. J. Stang, M. Hanack und L. R. Subramanian, *Syntheses* **1982**, 85;
b) R. D. Howells und J. D. McCown, *Chem. Rev.* **77**, 83 (1977).
- [21] R. P. Kreher und G. Dyker, *Z. Naturforsch.* **42b**, 473 (1983).
- [22] a) J. Gloede, L. Haase und H. Gross, *Z. Chem.* **9**, 201 (1969). – Amidacetale, Darstellung und Verwendung;
b) R. H. de Wolfe, in A. T. Blomquist (ed.): *Organic Chemistry, A Series of Monographs*, **14**, S. 420ff., Academic Press, New York–London (1970). – Carboxylic Ortho Acid Derivatives;
c) R. Feinauer, *Synthesis* **1971**, 16. – Bicyclic Amide Acetals; Synthesis and Reactions.
- [23] R. P. Kreher, U. Feldhoff und F. Jelitto, *Z. Naturforsch.* **43b**, 1332 (1988).
- [24] W. Theilacker und W. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **597**, 95 (1955).
- [25] H. Preut, F. Jelitto und R. Kreher, *Acta Crystallogr.* **C45**, 964 (1989).
- [26] R. Kreher, *Habilitationsschrift*, Techn. Hochschule Darmstadt (1967).
- [27] a) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2870 (1963); *J. Chem. Phys.* **30**, 111 (1959);
b) H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 113, Thieme Verlag, Stuttgart (1973);
c) P. Sohár, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Bd. **1**, S. 60ff., CRC Press, Boca Raton, Florida (1983).
- [28] R. P. Kreher, J. Seubert, D. Schmitt, G. Use, N. Kohl und T. Muleta, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [29] a) H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning und E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.* **147**, 257 (1937); *Organic Syntheses*, Bd. **V**, S. 1080, Wiley, New York (1973);
b) H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrodtt und J. Spille, *Chem. Ber.* **89**, 2071 (1956); *Organic Syntheses*, Bd. **V**, S. 1096, Wiley, New York (1973).
- [30] G. Vanags, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75**, 719 (1942).
- [31] F. Sachs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **31**, 1225 (1898).
- [32] C. Graebe und A. Pictet, *Liebigs Ann. Chem.* **247**, 302 (1888).

- [33] R. Wegeler und W. Frank, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70**, 1279 (1937).
- [34] Spezifische Herstellungsverfahren für N-Alkyl-phthalsäureimide:
- a) J. A. Andrés und C. Palomo, Bull. Soc. Chim. Fr. **1982**, 369;
 - b) G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser und R. J. F. Nivard, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **79**, 688 (1960);
 - c) G. H. L. Nefkens, Nature **185**, 309 (1965);
 - d) A. K. Bose, F. Greer und C. C. Price, J. Org. Chem. **23**, 1335 (1958); vgl. Literatur-Hinweise und Methoden-Vergleich;
 - e) B. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub und J. H. Williams, J. Org. Chem. **19**, 1786 (1954);
 - f) W. Grassmann und E. Schulte-Uebbing, Chem. Ber. **83**, 244 (1950).
- [35] Physikalische Daten von N-Alkyl-phthalsäureimiden: Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl., 3./4. Ergänzungswerk, Springer-Verlag, Berlin–New York (1979).
- a) Bd. **21**, S. 5030: R = Methyl;
 - b) Bd. **21**, S. 5032: R = Ethyl;
 - c) Bd. **21**, S. 462; vgl. Hauptwerk: R = *n*-Propyl;
 - d) Bd. **21**, S. 5036: R = *tert*-Butyl;
 - e) Bd. **21**, S. 5053: R = Benzyl;
 - f) Bd. **21**, S. 5056; vgl. 1. Ergänzungswerk, Bd. **21**, S. 366: R = β -Phenylethyl;
 - g) Bd. **21**, S. 5045: R = Cyclohexyl.
- [36] W. Theilacker und H. Kalenda, Liebigs Ann. Chem. **584**, 87 (1953).
- [37] C. A. Graebe und A. Pictet, Liebigs Ann. Chem. **247**, 302 (1888).
- [38] S. Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **45**, 724 (1912).
- [39] L. I. Smith und O. H. Emerson, Org. Synth. **III**, S. 151, Wiley, New York (1955).
- [40] Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl. Hauptwerk, Bd. **9**, S. 463, Verlag Springer, Berlin (1926); vgl. P. N. Raikow und P. Tischkow, Chemiker-Ztg. **29**, 1269 (1905).
- [41] E. L. Eliel und D. E. Rivard, J. Org. Chem. **17**, 1252 (1952).