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

Elektrophile Substitutionsreaktionen von 2-Aryl-2H-isoindolen mit Trifluoressigsäureanhydrid

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

Electrophilic Substitution Reactions of 2-Aryl-2H-isoindoles with Trifluoroacetic Anhydride

Richard P. Kreher*, Udo Feldhoff und Frank Jelitto

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

Z. Naturforsch. **43b**, 1332–1340 (1988); eingegangen am 17. Mai 1988

2-Aryl-2H-isoindoles, 1-Alkylthio- und 1-Alkoxy-2-aryl-2H-isoindoles, Protonation, Alkylation, Trifluoroacetylation

The reaction of 2-aryl-2H-isoindoles with trifluoroacetic anhydride in pyridine leads to the formation of the corresponding 1-trifluoroacetyl-2-aryl-2H-isoindoles with acceptable yields. 1-Alkylthio-2-aryl-2H-isoindoles can be generated from 3-alkylthio-2-aryl-1H-isoindolium-trifluoromethanesulfonates with pyridine and acylated in the same manner. Protonation occurs at 1-position and yields isolable 1H-isoindolium salts.

Einleitung

Elektrophile Substitutionsreaktionen von 2-Alkyl-2H-isoindolen sind seit den Untersuchungen von Use [3], Kohl [4] und Hildebrand [5] eine chemische Realität; im Gegensatz dazu sind Substitutionsreaktionen von 2-Aryl-2H-isoindolen (**1**) mit Elektrophilen eine Novität [6, 7]. S_E -Reaktionen von mehrfach substituierten 2H-Isoindolen wurden in Einzelfällen untersucht [8].

Elektrophile Substitutionsreaktionen von 2-Aryl-2H-isoindolen

Nach eigenen Befunden [9] sind 2-Aryl-2H-isoindole (**1**) – ebenso wie 2-Alkyl-2H-isoindole [10] – äußerst vorteilhaft durch Acetolyse von 2-Aryl-isoindolin-N-oxiden mit Essigsäureanhydrid/Triethylamin zugänglich. Die N-Oxid-Route wurde inzwischen zu einem praktikablen Herstellungsverfahren entwickelt. Für Reaktivitätsstudien sind vor allem die 2-(2',3'-Dimethylphenyl)-, 2-(2',4'-Dimethylphenyl)- und 2-(2',5'-Dimethylphenyl)-2H-isoindole (**1a**) bis (**1c**) prädestiniert. Die Methylgruppe in 2'-Stellung des Arylrestes ist eine spektroskopische

Sonde für das heterocyclisch konjugierte 10π -System.

Die ausgewählten 2-Aryl-2H-isoindole (**1a**) bis (**1c**) bilden mit Perchlorsäure in Methanol isolierbare und charakterisierbare 1H-Isoindolium-perchlorate **4** ($X = ClO_4$); mit Tetrafluoroborsäure in Ether sind in der Regel die kristallisierbaren 1H-Isoindoliumtetrafluoroborate **4** ($X = BF_4$) erhältlich. Nach den 1H -NMR-Spektren muß die Protonierung der bicyclischen Hetarene **1** in 1-Stellung erfolgen. Die cyclische CH_2 -Gruppe wird durch ein 2H-Dublett bei $\delta = 5,66$ – $5,68$ ppm mit $J = 2$ Hz registriert; für H-3 wird bei $\delta = 9,39$ – $9,43$ ppm durch Kopplung ein 1H-Triplett gefunden. Die 3H-Signale ($\delta = 2,46$ – $2,47$ ppm) für die Methylgruppe in 2'-Stellung fallen durch die Tieffeldlage auf.

- a 2',3'-Dimethylphenyl;
b 2',4'-Dimethylphenyl;
c 2',5'-Dimethylphenyl;
d 4'-Chlorphenyl;
e 4'-Chlor-2',6'-dimethylphenyl;
f 4'-Bromphenyl;
g 4'-Brom-2',6'-dimethylphenyl.

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

Aufgrund der Protonierung in 1-Stellung sind Reaktionen der 2-Aryl-2H-isoindole (**1a**) bis (**1c**) mit Elektrophilen nicht chancenlos. Umsetzungen des substituierten 2H-Isoindols **1a** mit Trialkyloxonium-tetrafluoroboraten liefern tatsächlich kristallisierbare Tetrafluoroborate. Nach den ^1H -NMR-Spektren liegen nicht 1-Alkyl-1H-isoindolium-Ionen **5**, sondern tautomere 3-Alkyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborate (**6**, $\text{X} = \text{BF}_4^-$) vor. Die ^1H -NMR-Signale bei $\delta = 5,42\text{--}5,51$ ppm sind für die cyclische CH_2 -Gruppe beweiskräftig; die Signale für die Alkylgruppe in 3-Stellung findet man im üblichen Bereich. Für das 3H-Singulett der CH_3 -Gruppe in 2'-Stellung ist die Tieffeldlage ($\delta = 2,49\text{--}2,50$ ppm) auffällig.

Der einleitenden Alkylierung schließt sich anscheinend eine 1,3-Protonen-Verschiebung zu den thermodynamisch stabileren Iminiumtetrafluoroboraten **6** ($\text{X} = \text{BF}_4^-$) an. Mit Pyridin gelingt die Deprotonierung und die Generierung von 1-Alkyl-2-aryl-2H-isoindolen. Die vorgelagerte Bildung des kationischen σ -Komplexes **5** ist plausibel, spektroskopisch aber nicht nachweisbar.

Die 2-Aryl-2H-isoindole (**1a**) bis (**1c**) reagieren mit Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin übersichtlich; durch S_E -Reaktion in 1-Stellung entstehen 1-Trifluoracetyl-2-aryl-2H-isoindole (**7a**) bis (**7c**). Das Acylierungspotential ist unter basischen Bedingungen ausreichend, um eine Monoacetylierung der 2-Aryl-2H-isoindole (**1**) zu verwirklichen und undefinierte Folgereaktionen (u.a. Polymerisation) zu vermeiden. Der Nachweis des kationischen σ -Komplexes **5** ist unter den basischen Reaktionsbedingungen aus-

sichtslos. Die Einführung der Trifluoracetyl-Gruppe folgt unmittelbar aus den ^{19}F -NMR-Spektren mit einem Schlüsselsignal bei $\delta = -73,5$ ppm. Die Monosubstitution der 1-Stellung ergibt sich aus dem ^1H -NMR-Signal für H-3 bei $\delta = 7,63\text{--}7,64$ ppm; die Aufspaltung zu einem Dublett ($J = 0,5$ Hz) beruht auf einer Wechselwirkung mit H-7 ($\delta = 8,09\text{--}8,10$ ppm). Das 3H-Singulett für die CH_3 -Gruppe in 2'-Stellung des Arylrestes ($\delta = 1,83\text{--}1,94$ ppm) ist aufgrund der Hochfeldlage ein auffälliges spektroskopisches Merkmal.

S_E -Reaktionen der 2-Aryl-2H-isoindole (**1a**) bis (**1c**) mit gemischten Carbonsäureanhydriden [11–13] gehören zu den Ausnahmen. Die Cyanoacetylierung [14] gelingt mit Natriumacetat und Methansulfonylchlorid in Acetonitril mit zufriedenstellenden Ausbeuten; die Monosubstitution folgt einwandfrei aus den ^1H -NMR-Spektren.

Nach diesen Ergebnissen lassen sich S_E -Reaktionen von 2-Aryl-2H-isoindolen (**1**) grundsätzlich verwirklichen. Der elektrophile Angriff erfolgt regio-selektiv in Nachbarstellung zum Heteroatom. Hinweise für einen konkurrierenden Angriff von Elektrophilen am Arylrest oder am carbocyclischen Teil gibt es nicht.

Elektrophile Substitutionsreaktionen von 1-Alkylthio- und 1-Alkoxy-2-aryl-2H-isoindolen (**2**) und (**3**)

Durch ein universelles und rationelles Syntheseverfahren [15, 16] für 1-Alkylthio- und 1-Alkoxy-2-aryl-2H-isoindole (**2**) und (**3**) wurden methodische Untersuchungen zum reaktiven Verhalten dieser *o*-chinoiden Hetarene mit Donator-Substituenten am 5-Ring ermöglicht [17, 18]. Aufgrund der Alkylthio- bzw. der Alkoxy-Gruppe sollten die Voraussetzungen für elektrophile Substitutionsreaktionen günstig sein. Die Bildung stabiler 1H-Isoindolium-Salze **8** und **10** mit Protonensäuren ist ein experimentelles Indiz für die nucleophile Reaktivität der Nachbarstellung zum Heteroatom. Diese mechanistische Prognose wird durch experimentelle Untersuchungen bestätigt.

Die kristallinen 3-Alkylthio-2-aryl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonate (**8**) werden mit Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin bei 0 °C umgesetzt; die Basizität des Pyridins ist für die CH-Deprotonierung ausreichend. Nach Hydrolyse und extraktiver Aufarbeitung sind die 1-Alkylthio-2-aryl-3-trifluoracetyl-2H-isoindole (**9**) durch fraktionierende Kristallisation isolierbar und spektroskopisch eindeutig charakterisierbar.

In den ^1H -NMR-Spektren ist das 3H-Singulett bei $\delta = 2,25\text{--}2,37$ ppm für die Methylthio-Gruppe kennzeichnend. Die ^{19}F - und ^{13}C -NMR-Spektren liefern aufschlußreiche Informationen für die Bildung der Substitutionsprodukte. Das Signal bei $\delta = -73$ bis -77 ppm ist ebenso wie das ^{13}C -Signal bei $\delta = 166\text{--}167$ ppm für die Einführung der Trifluoracetyl-Gruppe beweisend. In den Massenspektren ist das Signal für das Molekül-Ion in der Regel der Basispeak. Die UV-Spektren mit einem langwelligsten Absorptionsmaximum bei $\lambda = 392\text{--}397$ nm belegen den Isoindol-Chromophor.

Die Alkylthio-Gruppe am 5-Ring beeinflusst demnach die Reaktivität des heterocyclisch-konjugierten 10π -Systems günstig. Die Balance zwischen der Stabilisierung durch den $-I$ -Effekt und der Aktivierung durch den $+M$ -Effekt des Substituenten ist offensichtlich die strukturelle Voraussetzung für erfolgreiche S_E -Reaktionen mit dem Acylierungsreagenz.

Bei den isoelektronischen 1-Alkoxy-2-aryl-2H-isoindolen (**3**) überwiegt anscheinend die Aktivierung durch den $+M$ -Effekt der Alkoxy-Gruppe; nach orientierenden Befunden ist die Acylierung der 3-Stellung grundsätzlich möglich. Die kristallinen 3-Alkoxy-2-aryl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonate (**10**, $X = \text{CF}_3\text{SO}_3$) [16] müssen mit Lithiumdiisopropylamid in Ether deprotoniert und die in Lösung generierten 2H-Isoindole **3** unmittelbar mit Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin bei 0 °C umgesetzt werden. Nach üblicher Aufarbeitung sind die kristallinen Substitutionsprodukte **11** mit Ausbeuten bis zu 15% isolierbar.

Die extreme Reaktivität der 1-Alkoxy-2-aryl-2H-isoindole (**3**) dürfte die wesentliche Ursache für

das unterschiedliche Verhalten und die geringere Ausbeute sein. Die Acyl-Gruppe bewirkt eine beträchtliche Stabilisierung und ermöglicht erstmals die Isolierung von substituierten 1-Alkoxy-2H-isoindolen in kristalliner Form [19, 20].

Die Konstitution der Substitutionsprodukte **11** ergibt sich aus den analytischen Befunden und wird durch die spektroskopischen Ergebnisse bekräftigt. Für die Methoxy-Gruppe wird in den ^1H -NMR-Spektren ein 3H-Singulett bei $\delta = 4,31\text{--}4,32$ ppm registriert. Die ^{19}F -NMR-Spektren weisen das Schlüsselsignal für die Trifluormethyl-Gruppe bei $\delta = -74,5$ bis $-76,5$ ppm aus; für die CO-Gruppe ist das ^{13}C -Signal bei $\delta = 163,7$ ppm kennzeichnend.

Die unterschiedliche Wirkung der isoelektronischen Donator-Gruppen am 5-Ring [6] und der differenzierte Einfluß der Aryl-Gruppen am Heteroatom sind für die Planung und Durchführung elektrophiler Substitutionsreaktionen u. a. mit Arendiazonium-tetrafluoroboraten ebenso wichtig wie für die Ableitung von Beziehungen zwischen Struktur und Reaktivität.

Experimenteller Teil

Die Arbeiten wurden unter Stickstoff und Ausschluß von Feuchtigkeit ausgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel waren getrocknet und mit Inertgas gesättigt. — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Büchi-Gerät (Büchi 510) und Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Metallblock). — ^1H -NMR (TMS interner Standard): Varian EM 360 A (60 MHz), WH 270 Bruker (270 MHz), AM 300 Bruker (300 MHz). — ^{13}C -NMR: AM 300 Bruker (75 MHz). — ^{19}F -NMR: (CFCl_3 interner Standard): WP 80 Bruker (75 MHz) und AM 300 Bruker (282 MHz). — IR (KBr-Preßlinge): Spektrometer 125 bzw. 457 (Perkin Elmer) und PU 9706 (Philips). — UV-VIS: Cary 17 D (Varian Associates). — MS: CH 7 (Atlas MAT) und MAT 8230 (Finnigan). — Die Analysenproben wurden 24 h bei Raumtemperatur und $5 \cdot 10^{-3}$ Torr über P_2O_5 getrocknet. Die Elementaranalysen wurden an der Technischen Hochschule Darmstadt (Mikroanalytisches Laboratorium) und an der Universität

Dortmund (Gemeinsame Einrichtungen) durchgeführt.

Umsetzungen von 2-Aryl-2H-isoindolen

Umsetzungen mit Protonensäuren

2-(2',5'-Dimethylphenyl)-1H-isoindolium-perchlorat (**4c**) mit X = ClO₄

2,21 g (10,0 mmol) 2-(2',5'-Dimethylphenyl)-2H-isoindol (**1c**) werden in 40 ml absol. Methanol mit 5,0 ml (60 mmol) 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Nach 1 h saugt man den kristallinen Niederschlag ab, löst diesen in 20 ml Aceton und fällt mit 50 ml Ether (Zusatz: 0,1 ml 70-proz. Perchlorsäure). Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit zweimal absol. Ether gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet; Ausb. 2,40 g (75%) 1H-Isoindolium-perchlorat (**4c**) (X = ClO₄) mit Schmp. 214 °C (Zers.).

C₁₆H₁₆ClNO₄ (321,76)

Ber. C 59,73 H 5,01 N 4,35,

Gef. C 58,91 H 4,83 N 4,14.

¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 2,40, 2,43 (s; 6H, CH₃-2', CH₃-5'), 6,00 (d, J_{1,3} = 2,0 Hz; 2H, H-1), 7,30–8,50 (m; 7H, Aromaten-H), 9,98 (t, J_{3,1} = 2,0 Hz; 1H, H-3) ppm. – ¹³C-NMR ([D₆]Aceton, 75 MHz; BB, DEPT): δ = 17,4 (CH₃-2'), 20,7 (CH₃-5'), 66,8 (C-1), 124,4 (C-7), 127,0 (C-6'), 129,7 (C-2'), 130,7, 132,6 (C-4, C-5, C-3', C-4'), 134,6 (C-3a), 137,3, 137,7 (C-1', C-5'), 138,6 (C-6), 148,7 (C-7a), 173,6 (C-3) ppm. – MS (70 eV, 220 °C): m/z (%) = 222 (15, M⁺), 221 (89), 220 (100), 205 (18), 204 (14), 178 (10), 113 (10), 112 (11), 111 (10), 103 (28), 77 (12).

2-(2',5'-Dimethylphenyl)-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (**4c**) (X = BF₄)

2,21 g (10,0 mmol) 2-(2',5'-Dimethylphenyl)-2H-isoindol (**1c**) werden in 30 ml absol. Ether mit 4 ml (30 mmol) HBF₄-Diethylether-Komplex 1 h bei 0 °C umgesetzt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit zweimal 10 ml Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Zur Reinigung fällt man aus 20 ml Aceton/0,2 ml HBF₄-Diethylether mit 100 ml Ether/*n*-Hexan (1:1) um; Ausb. 1,76 g (57%) substituiertes 1H-Isoindolium-tetrafluoroborat (**4c**) (X = BF₄), rosafarbene Kristalle mit Schmp. 214 °C (Zers.).

C₁₆H₁₆BF₄N (309,11)

Ber. C 62,17 H 5,22 N 4,53,

Gef. C 62,08 H 5,12 N 4,54.

IR (KBr): ν = 1610, 1560, 1205, 1145, 1125, 810, 750, 700, 615 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 2,40 (s; 6H, CH₃-2', CH₃-5'), 6,00 (d, J_{1,3} = 2,0 Hz; 2H, H-1), 7,40–8,50 (m; 7H, Aromaten-H), 9,90 (t, J_{3,1} = 2,0 Hz; 1H, H-3) ppm. – ¹³C-NMR (CF₃COOD, 75 MHz; BB, DEPT): δ = 17,4 (CH₃-2'), 21,1 (CH₃-5'), 67,4 (C-1), 125,2 (C-7), 126,9 (C-6'), 130,6 (C-4), 131,0 (C-2'), 132,7 (C-5), 134,2 (C-4'), 134,8 (C-3a), 134,9 (C-3'), 137,9 (C-5'), 139,6 (C-6), 141,2 (C-1'), 148,7 (C-7a), 173,6 (C-3) ppm. – MS (70 eV, 150 °C): m/z (%) = 222 (15, M⁺), 221 (93), 220 (100), 205 (19), 204 (17), 111 (13), 103 (18), 77 (18), 49 (18).

Umsetzungen mit Trialkyloxonium-tetrafluoroboraten

2-(2',3'-Dimethylphenyl)-3-methyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (**6a**) (R = CH₃, X = BF₄)

1,10 g (5,0 mmol) 2-(2',3'-Dimethylphenyl)-2H-isoindol (**1a**) werden in 15 ml absol. Dichlormethan mit 2,22 g (15,0 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat unter Schutzgas 7 d bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Zugabe von 10 ml Methanol rührt man 10 min nach und fällt mit 40 ml *n*-Hexan. Die Suspension wird auf 30 ml konzentriert und der abgesaugte Niederschlag mit zweimal 10 ml Ether gewaschen sowie i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 1,32 g (85%) 3-Methyl-1H-isoindolium-Salz (**6a**), farblose Kristalle mit Schmp. 231–233 °C (Zers.).

¹H-NMR (CF₃COOD, 300 MHz): δ = 2,16 (s; 3H, CH₃-3'), 2,49 (s; 3H, CH₃-2'), 2,80 (t, ⁵J_{CH₃,H-1} = 2,4 Hz; 3H, CH₃-3), 5,51 (q, ³J_{H-1,CH₃} = 2,4 Hz; 2H, H-1), 8,23 (d; 1H, H-4) ppm. – ¹³C-NMR (CF₃COOD, 75 MHz): δ = 67,4 (CH₂; C-1), 185,6 [C(CH₃); C-3] ppm.

2-(2',3'-Dimethylphenyl)-3-ethyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (**6a**) (R = Ethyl, X = BF₄)

1,10 g (5,0 mmol) 2-(2',3'-Dimethylphenyl)-2H-isoindol (**1a**) und 1,90 g (10,0 mmol) säurefreies Triethyloxonium-tetrafluoroborat, das mit dreimal 20 ml absol. Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet wurde, setzt man in 20 ml absol. Dichlormethan 3 d bei Raumtemperatur um. Nach Zugabe von 5 ml Methanol wird 10 min nachgerührt und mit 100 ml *n*-Pentan gefällt; Ausb. 1,38 g 1H-Isoindolium-Salz (**5a**) und 3-Ethyl-1H-isoindolium-Salz (**6a**) im Verhältnis 3:7. Zur Reinigung löst man in 100 ml Dichlormethan und fügt 50 ml Ether in 30 min unter Rühren zu. Ausb. 0,32 g (21%) 1H-Isoindolium-

tetrafluoroborat (**5a**) mit Schmp. 245–247 °C als farblose Kristalle. Das Filtrat wird mit 350 ml *n*-Pentan versetzt, der Niederschlag abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Ausb. 0,98 g (58%) 3-Ethyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (**6a**) als farblose Kristalle mit Schmp. 221 °C (Zers.).

¹H-NMR (CF₃COOD, 270 MHz): δ = 1,48 (t, ³J = 7,0 Hz; 3H, CH₂–CH₃), 2,19 (s; 3H, CH₃–3'), 2,50 (s; 3H, CH₃–2'), 3,04 und 3,27 (dq, ³J = 7,0 Hz, ²J = 14,0 Hz, 2H, CH₂–CH₃), 5,42 (s; 2H, H-1), 8,26 (d; 1H, H-4) ppm. – ¹³C-NMR (CF₃COOD, 75 MHz): δ = 67,5 (CH₂, C-1), 189,4 [C(CH₂CH₃); C-3] ppm.

2-(2',3'-Dimethylphenyl)-1-ethyl-2H-isoindol

1,01 g (3,0 mmol) 2-(2',3'-Dimethylphenyl)-3-ethyl-1H-isoindolium-tetrafluoroborat (**6a**, X = BF₄) löst man bei 0 °C in 20 ml Dichlormethan, fügt 30 ml Pyridin zu und rührt 5 min unter Schutzgas. Nach Hydrolyse mit 40 ml Wasser wird mit dreimal 50 ml Dichlormethan extrahiert und die kombinierte organische Phase mit 10 ml 30-proz. K₂CO₃-Lösung gewaschen sowie mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Filtrat wird i. Hochvak. vollständig eingeeengt und der Rückstand aus Methanol – 0,97 g aus 10 ml – durch Abkühlen auf –70 °C umkristallisiert. Ausb. 0,66 g (88%) substituiertes 1-Ethyl-2H-isoindol, farblose Kristalle mit Schmp. 48 °C (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{max} (lg ε) = 228 (4,63), 270 (3,63), 283 (3,37), 297 (3,29), 327 (3,59), 340 (3,65), 355 nm (3,51). – ¹H-NMR ([D₅]Pyridin, 270 MHz): δ = 1,03 (t, ³J = 7,5 Hz; 3H, CH₂–CH₃), 1,73 (s; 3H, CH₃–2'), 2,23 (s; 3H, CH₃–3'), 2,64 und 2,84 (d, ³J = 7,5 Hz, ²J = 15,0 Hz; 2H, CH₂–CH₃), 7,06–7,75 (m; 8H, Aromaten-H) ppm. – MS (70 eV, 50 °C): *m/z* (%) = 249 (52, M⁺).

Umsetzungen mit Trifluoressigsäureanhydrid

1-Trifluoracetyl-2-aryl-2H-isoindole (**7**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 2,0 mmol 2-Aryl-2H-isoindol (**1**) werden in 5 ml absol. Pyridin unter Schutzgas gelöst und bei 0 °C mit 0,45 ml (3,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach 15 min bei 0 °C hydrolysiert man mit 20 ml Wasser und extrahiert mit zweimal 40 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Hochvak. vollständig eingeeengt. Den öligen Rückstand löst man in Ether und filtriert adsorptiv (Al₂O₃, Aktivität II–III). Das Filtrat wird konzentriert und das Rohprodukt aus 10 ml Methanol umkristallisiert. Ausb. 65–88% substituiertes 1-Trifluoracetyl-2H-isoindol (**7**), gelbe Kristalle.

2-(2',3'-Dimethylphenyl)-1-trifluoracetyl-2H-isoindol (**7a**)

0,44 g (2,0 mmol) 2-(2',3'-Dimethylphenyl)-2H-isoindol (**1a**) werden in 5 ml absol. Pyridin mit 0,45 ml (3,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt. Ausb. 0,56 g (88%) substituiertes 1-Trifluoracetyl-2H-isoindol (**7a**), gelbe Kristalle mit Schmp. 118 °C.

C₁₈H₁₄F₃NO (317,31)

Ber. C 68,13 H 4,45 N 4,41,

Gef. C 68,05 H 4,69 N 4,57.

UV (CH₃OH): λ_{max} (lg ε) = 238 (3,97), 259 (3,99), 275 (4,04), 296 (3,87), 307 (3,66), 368 (4,20), 380 nm (4,24). – IR (KBr): ν = 1622, 1475, 1450, 1415, 1280, 1197, 1178, 1136, 929, 782, 762 cm^{–1}. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1,83 (s; 3H, CH₃–2'), 2,36 (s; 3H, CH₃–3'), 7,25 (ddd, *J*_{5,7} = 0,5 Hz, *J*_{5,6} = 6,7 Hz, *J*_{5,4} = 8,4 Hz; 1H, H-5), 7,48 (ddd, *J*_{6,4} = 0,9 Hz, *J*_{6,5} = 6,7 Hz, *J*_{6,7} = 8,7 Hz; 1H, H-6), 7,63 (d, *J*_{3,7} = 0,5 Hz; 1H, H-3), 7,76 (dt, *J*_{4,6} = 0,9 Hz, *J*_{4,7} = 1,1 Hz, *J*_{4,5} = 8,4 Hz; 1H, H-4), 8,10 (db, *J*_{7,6} = 8,7 Hz; 1H, H-7) ppm. – ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz; BB, DEPT): δ = 13,7 (CH₃–2'), 20,3 (CH₃–3'), 117,5 (q, ¹J_{CF} = 289 Hz; CF₃), 117,8 (C-1), 120,0 (q, ⁵J_{CF} = 6,0 Hz; C-7), 121,5 (C-4), 123,5 (C-6'), 123,6 (C-5), 125,5 (C-3a), 125,8 (C-5'), 128,5 (C-6), 130,0 (C-7a), 130,1 (C-3), 130,6 (C-4'), 133,0 (C-2'), 138,0 (C-3'), 140,3 (C-1'), 166,5 (q, ²J_{CF} = 37 Hz; C=O) ppm. – MS (70 eV, 100 °C): *m/z* (%) = 317 (68, M⁺), 248 (50), 220 (100), 205 (17), 204 (21).

2-(2',4'-Dimethylphenyl)-1-trifluoracetyl-2H-isoindol (**7b**)

0,44 g (2,0 mmol) 2-(2',4'-Dimethylphenyl)-2H-isoindol (**1b**) werden in 5 ml absol. Pyridin mit 0,45 ml (3,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt. Ausb. 0,46 g (73%) substituiertes 1-Trifluoracetyl-2H-isoindol (**7b**), gelbe Kristalle mit Schmp. 78 °C.

C₁₈H₁₄F₃NO (317,31)

Ber. C 68,13 H 4,45 N 4,41,

Gef. C 67,90 H 4,33 N 4,45.

UV (CH₃OH): λ_{max} (lg ε) = 240 (4,00), 258 (3,99), 275 (4,04), 298 (3,83), 310 (3,66), 368 (4,18), 380 nm (4,22). – IR (KBr): ν = 1619, 1460, 1422, 1358, 1277, 1195, 1175, 1142, 926, 755 cm^{–1}. – ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1,94 (s; 3H, CH₃–2'), 2,41 (s; 3H, CH₃–4'), 7,27 (ddd, *J*_{5,7} = 0,7 Hz, *J*_{5,6} = 6,8 Hz, *J*_{5,4} = 8,3 Hz; 1H, H-5), 7,48 (ddd, *J*_{6,4} = 1,1 Hz, *J*_{6,5} = 6,8 Hz, *J*_{6,7} = 8,8 Hz; 1H, H-6), 7,63 (d, *J*_{3,7} = 0,7 Hz; 1H, H-3), 7,76 (dt, *J*_{4,7} = *J*_{4,6} = 1,0 Hz, *J*_{4,5} = 8,4 Hz; 1H, H-4), 8,09 (db, *J*_{7,6} =

8,8 Hz; 1H, H-7) ppm. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$, 300 MHz): δ = 1,96 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-2'}$), 2,24 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-4'}$), 7,88 (dt, $J_{4,7}$ = 0,9 Hz, $J_{4,6}$ = 1,1 Hz, $J_{4,5}$ = 8,3 Hz; 1H, H-4), 7,98 (d, $J_{3,7}$ = 0,6 Hz; 1H, H-3), 8,21 (db, $J_{7,6}$ = 8,8 Hz; 1H, H-7) ppm. – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -73,5 (CF_3) ppm. – MS (70 eV, 80 °C): m/z (%) = 317 (62, M^+), 248 (69), 220 (100), 205 (20), 204 (28), 77 (26), 39 (21).

2-(2',5'-Dimethylphenyl)-1-trifluoracetyl-2H-isoindol (**7c**)

0,44 g (2,0 mmol) 2-(2',5'-Dimethylphenyl)-2H-isoindol (**1c**) werden mit 0,45 ml (3,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid in 5 ml absol. Pyridin umgesetzt. Ausb. 0,48 g (76%) substituiertes 1-Trifluoracetyl-2H-isoindol (**7c**), gelbe Kristalle mit Schmp. 116 °C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}$ (317,31)

Ber. C 68,13 H 4,45 N 4,41,

Gef. C 68,16 H 4,49 N 4,42.

UV (CH_3OH): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$ = 240 (3,96), 260 (3,98), 276 (4,04), 297 (3,82), 308 (3,49), 369 (4,18), 380 nm (4,22). – IR (KBr): ν = 1632, 1500, 1460, 1422, 1270, 1218, 1195, 1172, 1135, 930, 918, 760, 740, 732 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1,93 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-2'}$), 2,37 (s; 3H, $\text{CH}_3\text{-5'}$), 7,27 (ddd, $J_{5,7}$ = 0,6 Hz, $J_{5,6}$ = 6,7 Hz, $J_{5,4}$ = 8,4 Hz; 1H, H-5), 7,48 (ddd, $J_{6,4}$ = 1,1 Hz, $J_{6,5}$ = 6,8 Hz, $J_{6,7}$ = 8,8 Hz; 1H, H-6), 7,64 (d, $J_{3,7}$ = 0,7 Hz; 1H, H-3), 7,76 (dt, $J_{4,6}$ = $J_{4,7}$ = 1,0 Hz, $J_{4,5}$ = 8,4 Hz; 1H, H-4), 8,09 (db, $J_{7,6}$ = 8,8 Hz; 1H, H-7) ppm. – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -73,5 (CF_3) ppm. – MS (70 eV, 120 °C): m/z (%) = 317 (80, M^+), 248 (78), 220 (100), 205 (19), 204 (24).

Umsetzungen von 1-Alkylthio-2-aryl-2H-isoindolen (**2**) [15]

Umsetzungen mit Trifluoressigsäureanhydrid

1-Alkylthio-2-aryl-3-trifluoracetyl-2H-isoindole (**9**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 2,0 mmol 3-Alkylthio-2-aryl-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**8**, $\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$) versetzt man unter Schutzgas mit 8–10 ml absol. Pyridin und fügt bei 0 °C 0,45 ml (3,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zu; die Reaktionslösung färbt sich dabei dunkelrot. Nach 15 min bei 0 °C hydrolysiert man mit 20 ml Wasser und extrahiert mit zweimal 40 ml Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Den ölig-kristallinen Rückstand löst man in 10 ml Dichlormethan und filtriert adsorptiv (30 g SiO_2 /

100–150 ml Dichlormethan). Das Filtrat wird eingengt und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert; Ausb. 40–68% analysenreines substituiertes 3-Trifluoracetyl-2H-isoindol (**9**) als gelbe Kristalle.

1-Methylthio-2-(4'-chlorphenyl)-3-trifluoracetyl-2H-isoindol (**9d**)

0,85 g (2,0 mmol) 3-Methylthio-2-(4'-chlorphenyl)-1H-isoindoliumtrifluormethansulfonat (**8d**, $\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$) werden mit 8 ml absol. Pyridin deprotoniert und bei 0 °C mit 0,45 ml (3,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt. Nach adsorptiver Filtration wird der Rückstand aus 50 ml Methanol umkristallisiert. Ausb. 0,50 g (68%) substituiertes 3-Trifluoracetyl-2H-isoindol (**9d**), gelbe Kristalle mit Schmp. 168–169 °C; R_f = 0,59 (Kieselgel/Dichlormethan).

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NOS}$ (369,79)

Ber. C 55,22 H 3,00 N 3,79,

Gef. C 55,16 H 3,05 N 3,82.

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\lg \epsilon)$ = 219 (sh, 4,46), 252 (4,15), 282 (4,07), 310 (sh, 3,71), 393 nm (4,29). – IR (KBr): ν = 1625, 1490, 1450, 1425, 1280, 1210, 1180, 1130, 930, 765 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 2,25 (s; 3H, SCH_3), AA'BB'-Signal ($\delta_{\text{AA}'} = 7,19$; 2H, H-3', H-5'. – $\delta_{\text{BB}'} = 7,49$; 2H, H-2', H-6'), 7,30–7,33, 7,43–7,53 (m; 2H, H-5, H-6), 7,93 (d, J = 8,4 Hz; 1H, H-7), 8,06 (db, $J_{4,5}$ = 8,7 Hz; 1H, H-4) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 19,55 (q, SCH_3), 117,32 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,9$ Hz, CF_3), 119,60 (s, C-3), 120,13 (db, C-4), 121,18 (d, C-7), 124,24 (d, C-6), 128,42 (d, C-2', C-6'), 128,75 (s, C-7a), 129,09 (d, C-5), 129,20 (d, C-3', C-5'), 129,77 (s, C-3a), 135,13 (s, C-4'), 135,60 (s, C-1), 137,77 (s, C-1'), 166,40 (q, $^2J_{\text{CF}} = 37,0$ Hz, CO) ppm. – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = -77,42 (CF_3) ppm. – MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 372/370 (8/30, $\text{M}^+ + \text{H}$), 371/369 (36/100, M^+), 356/354 (14/38, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 319 (19, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$, -Cl), 302/300 (29/70, $\text{M}^+ - \text{CF}_3$), 274/272 (7/20, $\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{CO}$), 259/257 (14/36, $\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{CO}$, - CH_3), 250 (39), 222 (31), 146 (60), 120 (30), 75 (23), 69 (32, CF_3).

1-Methylthio-2-(2',6'-dimethyl-4'-chlorphenyl)-3-trifluoracetyl-2H-isoindol (**9e**)

0,90 (2,0 mmol) 3-Methylthio-2-(2',6'-dimethyl-4'-chlorphenyl)-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**8e**, $\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$) werden mit 8 ml absol. Pyridin deprotoniert und mit 0,45 ml (3,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt. Nach adsorptiver Filtration wird der Rückstand aus 8 ml Methanol umkristallisiert. Ausb. 0,40 g (50%) substituiertes 3-Trifluoracetyl-2H-isoindol (**9e**), ockergelbe

Kristalle mit Schmp. 113–114 °C; $R_f = 0,66$ (Kieselgel/Dichlormethan).

$C_{19}H_{15}ClF_3NOS$ (397,85)

Ber. C 57,36 H 3,80 N 3,52,
Gef. C 57,49 H 4,10 N 3,57.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 225$ (sh, 4,36), 251 (4,15), 283 (4,08), 3,96 nm (4,32). – IR (KBr): $\nu = 1635, 1490, 1470, 1420, 1280, 1260, 1230, 1205, 1175, 1125, 990, 935, 880, 760 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1,85$ (s; 6H, CH_3 -2', CH_3 -6'), 2,37 (s; 3H, SCH_3), 7,21 (s; 2H, H-3', H-5'), 7,32–7,37, 7,50–7,55 (m; 2H, H-5, H-6), 7,96 (d, $J_{6,7} = 8,4 \text{ Hz}$; 1H, H-7), 8,11 (db, $J_{4,5} = 8,4 \text{ Hz}$; 1H, H-4) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 17,49$ (q, CH_3 -2', CH_3 -6'), 18,80 (q, SCH_3), 117,35 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,0 \text{ Hz}$, CF_3), 118,06 (s, C-3), 120,49 (q, $^5J_{\text{CF}} = 6,4 \text{ Hz}$, C-4), 121,31 (d, C-7), 124,04 (d, C-6), 128,23 (d, C-3', C-5'), 128,62 (s, C-7a), 128,99 (d, C-5), 129,82 (s, C-3a), 134,39, 134,46 (s, C-1, C-4'), 136,39 (s, C-2', C-6'), 136,92 (s, C-1'), 165,97 (q, $^2J_{\text{CF}} = 37,0 \text{ Hz}$, CO) ppm. – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = -73,32$ (CF_3) ppm. – MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 399/397 (43/100, M^+), 384/382 (14/35, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 353/350 (13/44, $\text{M}^+ - \text{SCH}_3$), 330/328 (27/77, $\text{M}^+ - \text{CF}_3$), 287/285 (16/51, CF_3CO , $-\text{CH}_3$), 286 (31), 284 (33), 255/253 (28/64, $\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{CO}$, $-\text{SCH}_3$), 254 (34), 252 (77), 250 (27), 218 (58), 217 (33), 146 (80), 124 (20), 109 (25), 103 (39), 102 (32), 77 (79), 69 (36, CF_3), 63 (20), 52 (42).

1-Methylthio-2-(4'-bromphenyl)-
3-trifluoracetyl-2H-isoindol (**9f**)

0,94 g (2,0 mmol) 3-Methylthio-2-(4'-bromphenyl)-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**8f**, $\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$) werden mit 8 ml absol. Pyridin deprotoniert und bei 0 °C mit 0,45 ml (3,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt. Nach adsorptiver Filtration wird der Rückstand aus 40 ml Methanol umkristallisiert. Ausb. 0,52 g (63%) substituiertes 3-Trifluoracetyl-2H-isoindol (**9f**), gelbe Nadeln mit Schmp. 158–159 °C; $R_f = 0,59$ (Kieselgel/Dichlormethan).

$C_{17}H_{11}BrF_3NOS$ (414,24)

Ber. C 49,29 H 2,68 N 3,38,
Gef. C 49,53 H 2,84 N 3,46.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 220$ (sh, 4,41), 252 (4,12), 281 (4,03), 310 (sh, 3,69), 392 nm (4,25). – IR (KBr): $\nu = 1625, 1485, 1450, 1280, 1210, 1175, 1130, 930, 765 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2,26$ (s; 3H, SCH_3), AA'BB'-Signal ($\delta_{\text{AA}'} = 7,13$; 2H, H-3', H-5'. – $\delta_{\text{BB}'} = 7,66$; 2H, H-2', H-6'), 7,31–7,36, 7,48–7,53 (m; 2H, H-5, H-6),

7,93 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$; 1H, H-7), 8,07 (db, $J_{4,5} = 8,4 \text{ Hz}$; 1H, H-4) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 19,56$ (q, SCH_3), 117,33 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,7 \text{ Hz}$, CF_3), 119,59 (s, C-3), 120,12 (q, $^5J_{\text{CF}} = 6,0 \text{ Hz}$, C-4), 121,20 (d, C-7), 123,23 (s, C-4'), 124,28 (d, C-6), 128,74 (d, C-2', C-6'), 128,79 (s, C-7a), 129,13 (d, C-5), 129,79 (s, C-3a), 132,21 (d, C-3', C-5'), 135,55 (s, C-1), 138,31 (s, C-1'), 166,43 (q, $^2J_{\text{CF}} = 36,8 \text{ Hz}$, CO) ppm. – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = -77,39$ (CF_3) ppm. – MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 415/413 (98/100, M^+), 400/398 (30/30, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 346/344 (55/58, $\text{M}^+ - \text{CF}_3$), 319 (24), 318/316 (17/17, $\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{CO}$), 303/301 (28/25, $\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{CO}$, $-\text{CH}_3$), 250 (73), 222 (44), 167 (26), 146 (76), 121 (20), 120 (43), 76 (23), 69 (30, CF_3).

1-Methylthio-2-(2',6'-dimethyl-4'-bromphenyl)-3-trifluoracetyl-2H-isoindol (**9g**)

0,99 g (2,0 mmol) 3-Methylthio-2-(2',6'-dimethyl-4'-bromphenyl)-1H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**8g**, $\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$) werden mit 8 ml absol. Pyridin deprotoniert und bei 0 °C mit 0,45 ml (3,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt. Nach adsorptiver Filtration wird der Rückstand zweimal aus 10 ml Methanol umkristallisiert. Ausb. 0,40 g (45%) substituiertes 3-Trifluoracetyl-2H-isoindol (**9g**), gelbe Kristalle mit Schmp. 114–115 °C; $R_f = 0,61$ (Kieselgel/Dichlormethan).

$C_{19}H_{15}BrF_3NOS$ (442,30)

Ber. C 51,60 H 3,42 N 3,17,
Gef. C 51,69 H 3,47 N 3,23.

UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 225$ (sh, 4,43), 247 (sh, 4,20), 278 (4,09), 397 nm (4,18). – IR (KBr): $\nu = 1615, 1600, 1460, 1420, 1270, 1250, 1200, 1180, 1140, 1130, 930 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1,85$ (s; 6H, CH_3 -2', CH_3 -6'), 2,37 (s; 3H, SCH_3), 7,32–7,39, 7,49–7,55 (m; 4H, H-3', H-5', H-5, H-6), 7,96 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$; 1H, H-7), 8,11 (db, $J = 8,7 \text{ Hz}$; 1H, H-4) ppm. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 17,40$ (q, CH_3 -2', CH_3 -6'), 18,82 (q, SCH_3), 117,33 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288,5 \text{ Hz}$, CF_3), 118,03 (s, C-3), 120,49 (q, $^5J_{\text{CF}} = 5,9 \text{ Hz}$, C-4), 121,30 (d, C-7), 122,77 (s, C-4'), 124,04 (d, C-6), 128,64 (s, C-7a), 128,98 (d, C-5), 129,81 (s, C-3a), 131,18 (d, C-3', C-5'), 134,26 (s, C-1), 136,65 (s, C-2', C-6'), 137,48 (s, C-1'), 165,99 (q, $^2J_{\text{CF}} = 36,9 \text{ Hz}$, CO) ppm. – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = -73,17$ (CF_3) ppm. – MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 443/441 (26/29, M^+), 428/426 (9/12, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 396/394 (11/12, $\text{M}^+ - \text{SCH}_3$), 374/372 (25/22, $\text{M}^+ - \text{CF}_3$), 331 (23), 329 (12), 328 (11), 298 (21), 296 (17), 250 (23, $\text{M}^+ - \text{CF}_3\text{CO}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{Br}$), 228 (68), 146 (36), 77 (43), 69 (100, CF_3), 52 (28).

*Umsetzungen von 1-Alkoxy-2-aryl-2 H-isoindolen (3) [16]**Umsetzungen mit Trifluoressigsäureanhydrid**1-Alkoxy-2-aryl-3-trifluoracetyl-2 H-isoindole (11)*

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 2,0 mmol 3-Alkoxy-2-aryl-1 H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**10**, $X = CF_3SO_3$) suspendiert man unter Schutzgas in 10 ml absol. Ether und fügt Lithiumdiisopropylamid (*ca.* 3–5 ml 10-proz. Suspension in *n*-Hexan) bis zur vollständigen Auflösung des Salzes zu; die Reaktionsmischung färbt sich dabei gelb bis orange. Nach *ca.* 5 min Rühren bei R.T. setzt man 5 ml Wasser zu und überführt die organische Phase mit Stickstoff durch eine flexible Edelstahlnadel in eine Schutzgasfritte; diese ist zum Trocknen mit einer Schicht Natriumsulfat gefüllt. Die wäßrige Phase wird mit dreimal 5 ml peroxidfreiem Ether extrahiert und die organische Phase gleichfalls in die Fritte gedrückt. Nach dem Trocknen überführt man die etherische Phase mit Schutzgas in eine Vorlage mit 5 ml absol. Pyridin, kühlt auf 0 °C und versetzt mit 0,60 ml (4,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid. Nach 15 min bei 0 °C hydrolysiert man mit 25 ml Wasser und extrahiert mit dreimal 25 ml Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Den öligen Rückstand löst man in 10 ml Dichlormethan und filtriert adsorptiv (30 g $SiO_2/100$ ml Dichlormethan). Das Filtrat wird eingengt und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert; Ausb. 12–13% analysenreines substituiertes 3-Trifluoracetyl-2 H-isoindol (**11**).

1-Methoxy-2-(2',6'-dimethyl-4'-chlorphenyl)-3-trifluoracetyl-2 H-isoindol (11e)

0,87 g (2,0 mmol) 3-Methoxy-2-(2',6'-dimethyl-4'-chlorphenyl)-1 H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**10e**, $X = CF_3SO_3$) werden mit Lithiumdiisopropylamid versetzt und bei 0 °C mit 0,60 ml (4,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt. Nach adsorptiver Filtration wird der Rückstand aus 10 ml Methanol umkristallisiert; Ausb. 0,10 g (13%) substituiertes 3-Trifluoracetyl-2 H-isoindol (**11e**), hellgelbe Kristalle mit Schmp. 150–151 °C; $R_f = 0,47$ (Kieselgel/Dichlormethan).

$C_{19}H_{15}ClF_3NO_2$ (381,78)

Ber. C 59,77 H 3,96 N 3,67,

Gef. C 59,66 H 4,10 N 3,94.

UV (Methanol): $\lambda_{max}(lg\epsilon) = 211$ (sh, 4,73), 275 (4,16), 310 (sh, 3,62), 320 (sh, 3,50), 382 (4,34), 402 nm (4,45). – IR (KBr): $\nu = 1620, 1610, 1515$,

1480, 1445, 1275, 1260, 1235, 1130, 935 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 1,91$ (s; 6H, CH_3 -2', CH_3 -6'), 4,32 (s; 3H, OCH_3), 7,16 (s; 2H, H-3', H-5'), 7,17–7,25, 7,45–7,48 (t; 2H, H-5, H-6), 7,96 (d*, $J_{6,7} = 8,6$ Hz; 1H, H-7), 8,06 (db*, $J_{4,5} = 8,7$ Hz; 1H, H-4) ppm; *weitere Kopplungen sind nicht aufgelöst. – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): $\delta = 17,45$ (q, CH_3 -2', CH_3 -6'), 61,23 (q, OCH_3), 109,0 (s, C-1), 112,10 (s, C-3), 117,92 (q, $^1J_{CF} = 288,0$ Hz, CF_3), 120,50 (q, $^5J_{CF} = 6,0$ Hz, C-4), 120,91 (d, C-7), 122,56 (d, C-6), 128,07 (d, C-3', C-5'), 129,50 (d, C-5), 131,30 (s, C-7a), 134,15 (s, C-4'), 134,69 (s, C-3a), 136,36 (s, C-2', C-6'), 149,18 (s, C-1'), 163,71 (q, $^2J_{CF} = 36,0$ Hz, CO) ppm. – ^{19}F -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): $\delta = -76,63$ (CF_3) ppm. – MS (70 eV, 85 °C): m/z (%) = 384/382 (7/21, $M^+ + H$), 383/381 (34/100, M^+), 369/367 (6/20, $M^+ + H$, $-CH_3$), 368/366 (32/97, $M^+ - CH_3$), 331 (7, $M^+ - CH_3$, $-Cl$), 314/312 (8/21, $M^+ - CF_3$), 286/284 (5/15, $M^+ - CF_3CO$), 271/269 (13/39, $M^+ - CF_3CO$, $-CH_3$), 268 (28), 206 (23).

1-Methoxy-2-(2',6'-dimethyl-4'-bromphenyl)-3-trifluoracetyl-2 H-isoindol (11g)

0,96 g (2,0 mmol) 3-Methoxy-2-(2',6'-dimethyl-4'-bromphenyl)-1 H-isoindolium-trifluormethansulfonat (**10g**, $X = CF_3SO_3$) werden mit Lithiumdiisopropylamid umgesetzt und bei 0 °C mit 0,60 ml (4,0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach adsorptiver Filtration wird der Rückstand aus 5 ml Methanol umkristallisiert; Ausb. 0,10 g (12%) substituiertes 3-Trifluoracetyl-2 H-isoindol (**11g**), gelbliche Kristalle mit Schmp. 167 °C; $R_f = 0,42$ (Kieselgel/Dichlormethan).

$C_{19}H_{15}BrF_3NO_2$ (426,23)

Ber. C 53,54 H 3,55 N 3,29,

Gef. C 53,46 H 3,69 N 3,23.

UV (Methanol): $\lambda_{max}(lg\epsilon) = 234$ (4,15), 268 (sh, 3,55), 278 (sh, 3,45), 382 (4,32), 400 nm (4,43). – IR (KBr): $\nu = 1620, 1610, 1515, 1475, 1450, 1280, 1260, 1235, 1220, 1130, 935, 860, 680$ cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 1,91$ (s; 6H, CH_3 -2', CH_3 -6'), 4,31 (s; 3H, OCH_3), 7,18–7,24 (m; 1H, H-6), 7,31 (s; 2H, H-3', H-5'), 7,45–7,50 (m; 1H, H-5), 7,95 (d, $J_{6,7} = 8,6$ Hz; 1H, H-7), 8,06 (d, $J_{4,5} = 8,80$ Hz; 1H, H-4) ppm. – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): $\delta = 17,36$ (q, CH_3 -2', CH_3 -6'), 61,23 (q, OCH_3), 108,99 (s, C-1), 112,14 (s, C-3), 117,93 (q, $^1J_{CF} = 288,0$ Hz, CF_3), 120,50 (breit, C-4), 120,90 (d, C-6), 122,59 (s, C-4), 129,53 (d, C-5), 131,01 (d, C-3', C-5'), 131,34, 135,25 (s, C-7a, C-3a), 136,63 (s, C-2', C-6'), 149,17 (s, C-1'), 163,70 (q, $^2J_{CF} = 36,6$ Hz, CO) ppm. – ^{19}F -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): $\delta =$

–74,58 (CF₃) ppm. – MS (70 eV, 110 °C): m/z (%) = 428/426 (61/39, M⁺ + H), 427/425 (100/88, M⁺), 413/411 (42/29, M⁺ + H, –CH₃), 412/410 (73/66, M⁺ – CH₃), 358/356 (29/18, M⁺ – CF₃), 331 (24, M⁺ – CH₃, –Br), 330/328 (13/13, M⁺ – CF₃CO), 315/313 (28/27,

M⁺ – CF₃CO, –CH₃), 287 (18), 285 (18), 263 (12), 262 (27), 234 (22), 233 (21), 206 (31).

Diese Untersuchungen wurden vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

- [1] XXXI. Mitt.: R. P. Kreher und K. J. Herd, Chem. Ber. **121**, 1827 (1988).
- [2] XXX. Mitt.: R. P. Kreher, J. Seubert, D. Schmitt, G. Use und N. Kohl, Chemiker-Ztg. **112**, 85 (1988).
- [3] R. P. Kreher und G. Use, Angew. Chem. **92**, 309 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 320 (1980).
- [4] R. P. Kreher und N. Kohl, Chemiker-Ztg. **110**, 299 (1986).
- [5] R. P. Kreher und T. Hildebrand, Chem. Ber. **121**, 81 (1988).
- [6] S_E-Reaktionen von 1-Dimethylamino-2-aryl-2H-isoindolen sind bekannt; die aktivierte 3-Stellung ist mit elektrophilen Acylierungsmitteln (Essigsäureanhydrid, Benzoylchlorid) substituierbar. Phenylisocyanat und Phenylisothiocyanat reagieren ähnlich. – F. S. Babichev und A. K. Tyltin, Ukr. Khim. Zh. **37**, 453 (1971). – Vgl. C. A. **75**, 63540 (1971).
- [7] S_E-Reaktionen des 1-Phenyl-2H-isoindols wurden exemplarisch untersucht; durch Reaktion mit *p*-Toluoldiazoniumchlorid wird das isolierbare 1-[4'-Methylphenyldiazanyl]-3-phenyl-2H-isoindol gebildet. Die Nitrosierung mit Natriumnitrit in Essigsäure verläuft ebenso wie die Dimethylaminomethylierung mit Dimethylaminomethyliden nicht einheitlich. – R. Bonnett, S. A. North, R. F. Newton und D. I. C. Scopes, Tetrahedron **39**, 1401 (1983).
- [8] 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 (eds): 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).
- [9] R. P. Kreher, U. Feldhoff, J. Seubert und D. Schmitt, Chemiker-Ztg. **111**, 155 (1987).
- [10] R. P. Kreher, J. Seubert, D. Schmitt, G. Use und N. Kohl, Chemiker-Ztg. **112**, 85 (1987).
- [11] F. Effenberger, Angew. Chem. **92**, 147 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 151 (1980).
- [12] F. Effenberger, E. Sohn und G. Epple, Chem. Ber. **116**, 1195 (1983).
- [13] F. Effenberger und D. Steegmüller, Chem. Ber. **121**, 117 (1988).
- [14] R. P. Kreher und P. H. Wagner, Chem. Ber. **113**, 3675 (1980).
- [15] Ein allgemeines und abwandlungsfähiges Syntheseverfahren wurde von M. Konrad [15a] und F. Jelitto [15b] entwickelt und erprobt. Die wesentlichen Reaktionsschritte sind die S-Alkylierung von 2-Alkyl- oder 2-Aryl-isoindolin-1-thionen mit Trifluormethansulfonsäuremethylester und die CH-Deprotonierung der 3-Alkylthio-1H-isoindolium-trifluormethansulfonate. a) M. Konrad, Dissertation, Universität Dortmund (1985); b) F. Jelitto, Teil der Dissertation, Universität Dortmund.
- [16] Ein allgemeines und abwandlungsfähiges Herstellungsverfahren wurde für 1-Alkoxy-2-alkyl-2H-isoindole entwickelt und verbessert. a) R. P. Kreher und H. Hennige, Tetrahedron Lett. **1973**, 1911; b) M. R. Konrad, Dissertation, Universität Dortmund (1985); c) R. P. Kreher und M. R. Konrad, Chemiker-Ztg. **110**, 363 (1986). – 1,3-Dimethoxy-2-alkyl-2H-isoindole sind nach dem gleichen Syntheseverfahren zugänglich.
- [17] Die Existenz von 1-Alkylthio-2-alkyl-2H-isoindolen wurde durch Untersuchungen von Simons *et al.* gesichert. 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**, 375; 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).
- [18] A. V. Kovtunenکو, T. T. Dobrenko, Z. V. Voitenko, A. K. Tyltin und F. S. Babichev, Khim. Geterotsikl. Soedin **9**, 1200 (1984); Chem. Heterocycl. Comp. **20**, 978 (1984). – Nach diesem Herstellungsverfahren sind 1-Ethylthio-2-R-isoindole (R = Methyl, Aryl) zugänglich.
- [19] R. P. Kreher und G. Dyker, Z. Naturforsch. **42b**, 473 (1987). 2-*tert*-Butyl-1-methoxy-4-methyl-2,4-dihydropyrrolo[3,4-b]indol (Schmp. 89 °C) und 2-*tert*-Butyl-3-methoxy-4-methyl-2,4-dihydropyrrolo[3,4-b]indol (Schmp. 70–71 °C) sind thermisch bemerkenswert stabile tricyclische N,N-Hetarene.
- [20] H. Götte, Diplomarbeit, Universität Dortmund (1988). 2-*tert*-Butyl-3-methoxy-2H-benzo[*b*]thieno[2,3-*c*]pyrrol (Sdp. 175 °C/0,08 Torr) ist ein thermisch stabiles tricyclisches N,S-Hetaren.