

Lilly Capuano, Volker Diehl und Wolfgang Ebner

Neue Reaktionen in der Isatin-Reihe, II¹⁾

Das 2-Hydroxy-1.4-dihydro-chinolinsystem

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Saarbrücken

(Eingegangen am 29. Juni 1972)

Die 3-Dicyanomethylen-oxindole **3a–d** bilden mit Diazomethan *O*-Methylderivate des bisher unbekannten, durch Konjugation stabilisierten 2-Hydroxy-1.4-dihydro-chinolinsystems (**6a–c**). Ähnlich wird aus **3a** und Phenyl Diazomethan das 2-Hydroxy-1.4-dihydro-chinolinderivat **5d** gebildet, das trotz der formalen Tautomeriemöglichkeit praktisch nur als Enol vorliegt. Dagegen liefert **6a** bei saurer Hydrolyse die Carbostyryl-4-essigsäure **7**, für die infolge des Konjugationsverlusts eine stabile Enolstruktur nicht möglich ist.

New Reactions in the Isatin Series, II¹⁾

The 2-Hydroxy-1.4-dihydroquinoline System

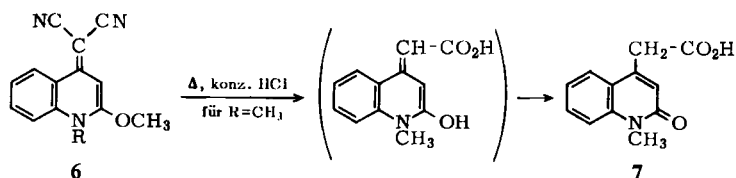
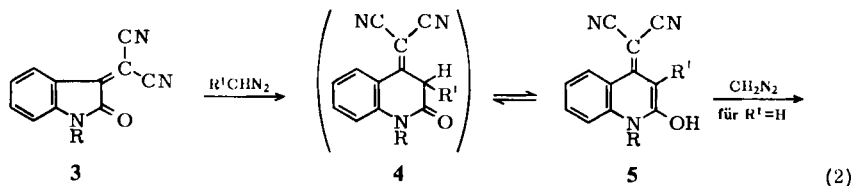
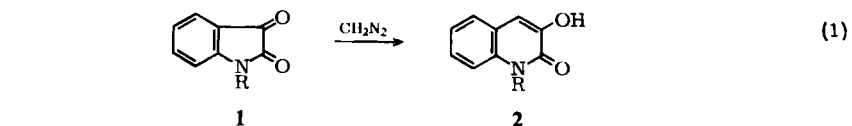
The 3-(dicyanomethylene)oxindoles **3a–d** react with diazomethane to give *O*-methyl derivatives of the hitherto unknown 2-hydroxy-1.4-dihydroquinoline system (**6a–c**); these are stabilized by conjugation. Similarly, **3a** yields with phenyldiazomethane the 2-hydroxy-1.4-dihydroquinoline derivative **5d**, which exists practically entirely in the enol form, although it is formally able to tautomerize. In contrast, **6a** is hydrolyzed by acid to yield carbostyryl-4-acetic acid **7**, for which no stable enolic structure is possible owing to the loss of conjugation.

Bekanntlich reagieren Isatine (**1a–d**) mit Diazomethan vorwiegend unter Ring-erweiterung zu 3-Hydroxy-carbostyrylen **2**: bei dieser Reaktion greift das Diazomethan am C-3 an, und der Diazo-Kohlenstoff wird zwischen das β -Carbonyl und den Benzolkern eingeschoben (Reaktion 1)²⁾.

Nachdem kürzlich gezeigt wurde, daß in der Reihe der 1-Hydroxy-isatin-3-hydrazone infolge verminderter Elektrophilie von C-3 ein Angriff des Diazoalkans in dieser Stellung erschwert ist¹⁾, wurden im folgenden 3-Dicyanomethylen-oxindole (**3a–f**) mit Diazoalkanen umgesetzt: in **3** ist die Elektrophilie von C-3 im Vergleich zu **1** noch gesteigert, und es war daher zu erwarten, daß der Angriff des Diazoalkans in dieser Stellung besonders leicht erfolgen und entweder analog Reaktion (1) zu den Carbostyrylen **8** oder aber durch Insertion des Diazo-Kohlenstoffs zwischen den 2- und 3-ständigen Ringkohlenstoff zu den isomeren Carbostyrylen **4** führen könnte (Reaktion 2). Obwohl die Carbostyryle in der Regel als Lactame vorliegen, könnte für **4** die Möglichkeit der Ausbildung einer — durch die hohe Konjugation stabilisierten — Enolform **5** bestehen und sogar das treibende Moment für die Reaktion (2) sein.

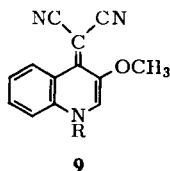
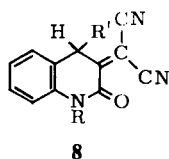
¹⁾ Als 1. Mitteil. soll gelten: L. Capuano und W. Ebner, Chem. Ber. 104, 2221 (1971).

²⁾ B. Eistert, G. Borggreffe und H. Selzer, Liebigs Ann. Chem. 725, 37 (1969).



	R
1, 3a	H
b	OH
c	OCH ₃
d	CH ₃
e	OCOCH ₃
f	OCONHCH ₃

	R	R'
5, 6a	CH ₃	H
b	OCH ₃	H
c	OCOCH ₃	H
5d	H	C ₆ H ₅



Das in 1-Stellung unsubstituierte **3a** war bekannt; die 1-Hydroxy-, 1-Methyl- und 1-Acetoxy-oxindole **3b**, **d**, **e** wurden aus **1b**, **d**, **e** und Malodinitril, das 1-Methylcarbamoyloxy-oxindol **3f** aus **3b** und Methylisocyanat und das 1-Methoxy-oxindol **3c** als Nebenprodukt der im weiteren beschriebenen Reaktion von **3b** mit Diazomethan gewonnen. Sie bilden dunkelweinrote, hochschmelzende Kristalle, die im IR-Spektrum (KBr) durch die CO-Bande bei 1700–1750 und eine scharfe CN-Bande von geringer Intensität bei 2227/cm charakterisiert sind. Bei der Einwirkung von Diazomethan auf **3a** oder **d** entsteht in stürmischer Reaktion ein gelbes, kristallines Produkt, das um 3 bzw. 2 CH₂-Gruppen reicher ist als die Ausgangsstoffe und eine Methoxylgruppe enthält: da in **3a**, **d** nur der Carbonylsauerstoff für O-Methylierung verfügbar ist, besitzt die neue Verbindung keine Lactamgruppe. Auch fehlt die CO-Bande im IR-Spektrum (KBr); dagegen erscheint eine starke, aufgespaltene CN-Bande

Die wichtigsten IR- und NMR-Daten der erstmalig hergestellten Verbindungen

Nr.	CN	IR in KBr [cm ⁻¹]	NH	OH	aromat. H	CH	NMR (τ-Werte) ^{a)} CH ₂ CH ₃	NH	OH
3b	2227	1700		3038	1.74—3.04				um —1.19
c	2227	1725							
d	2227	1723			1.90—3.00		6.83		
e	2227	1750; 1810			1.74—3.20		7.59		
f	2227	1745; 1774	3340		1.90—3.06			1.74	
5d	2141; 2188 ^{b)}		3279	3205	1.48—2.74			6.84	—1.00
6a	2188; 2208 ^{b)}				1.00—2.76	3.64	5.84; 6.22		
b	2188; 2208 ^{b)}				0.88—2.68	3.68	5.82; 5.90		
c	2188; 2208 ^{b)}	1800			1.44—2.74	3.69	5.90; 7.50		
7		1667; 1724		2326—3333	2.24—3.00	3.40	6.26 6.44		—2.20

a) **3e**, **6a** — c in CDCl₃, die anderen in (CD₃)₂SO; Tetramethylsilan als innerer Standard.

b) Spitzen einer aufgespaltenen Bande.

mit Spitzen bei 2188 und 2208/cm, die für das neue System charakteristisch ist (s. Tab.). Das NMR-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)* enthält 3 Singulets bei τ 6.22, 5.84 und 3.64 im Flächenverhältnis 3 : 3 : 1 entsprechend NCH_3 , OCH_3 und einem Methin-H, das in **3** fehlt. Diese Befunde lassen sich mit der Struktur des 2-Methoxy-1-methyl-4-dicyanmethylen-1.4-dihydro-chinolins (**6a**) gut vereinbaren; dieses könnte über das in der OH-Gruppe unsubstituierte Enol **5a** entstanden sein. Gegen eine formal mögliche isomere Struktur **9** spricht das Ergebnis der sauren Hydrolyse: diese führt unter Verseifung der Enoläther- und beider Nitrilgruppen sowie Verlust eines Mols CO_2 zu einer Verbindung, der auf Grund von Elementaranalyse und Spektren die Struktur der 1-Methyl-carbostyryl-4-essigsäure (**7**) zugeordnet wurde. Das IR-Spektrum (KBr) von **7** zeigt eine für die Carboxylgruppe charakteristische breite Bande mit mehreren Spitzen zwischen 3333 und 2326 und zwei Banden bei 1724 und 1667/cm entsprechend Carboxyl- und Amid-CO. Das NMR-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) enthält zwei Signale bei τ 6.26 und 3.40 im Flächenverhältnis 2 : 1, die einer CH_2 - und CH-Gruppe zugeordnet wurden. Offenbar ist die Stabilität des 2-Hydroxy-1.4-dihydro-chinolinsystems nach Verseifung der Nitrilgruppen und Decarboxylierung infolge der verminderten Konjugation dermaßen herabgesetzt, daß die Enolform, nicht mehr als Äther fixiert, in die Lactamform übergeht.

Unter ähnlichen Bedingungen wie **3a** liefert **3b** mit Diazomethan ein Gemisch von **3c** und **6b**, die chromatographisch getrennt wurden. Zum Strukturnachweis dienten die Spektren in Analogie zu **3b** bzw. **6a** (s. Tab.). **6b** wird auch bei der Umsetzung von **3f** mit Diazomethan — möglicherweise nach Abspaltung von Isocyanat über **3b** — erhalten. Dagegen gelang es, **3e** mit Diazomethan in der Kälte unter Feuchtheitsausschluß ohne Verlust der Acetylgruppe in das 1-Acetoxyderivat **6c** umzusetzen, das lichtempfindlich und nur bis 50° stabil ist. Seine Konstitution wurde durch Methoxylwert und Spektren begründet (s. Tab.).

Die bisher beschriebenen 2-Hydroxy-1.4-dihydro-chinolinderivate sind am Ringstickstoff und Hydroxylsauerstoff substituiert und besitzen keine Tautomeriemöglichkeit. Dagegen gelang es durch Anwendung des schwächeren Alkylierungsmittels Phenyldiazomethan, aus **3a** ein in diesen Stellungen unsubstituiertes Ringerweiterungsprodukt zu erhalten, für das formal eine Amid-Enoltautomerie $4 \rightleftharpoons 5$ möglich ist. Die Spektren deuten jedoch auf die Enolstruktur (**5d**) und enthalten keinen Hinweis auf eine isomere Lactamstruktur: Das IR-Spektrum (KBr) zeigt keine Carbonylbande, dagegen zwei Signale bei 3279 und 3205/cm, die der NH- bzw. OH-Gruppe zugeordnet werden könnten, und die für das System **5** charakteristische starke, aufgespaltene CN-Bande bei 2188 und 2141/cm. Im NMR-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) erscheinen zwei Signale bei τ -1.00 und 6.84 (OH bzw. NH), die nach Deuterierung verschwunden sind. Offenbar ist bei Erhaltung der Dicyanmethylengruppe das 2-Hydroxy-1.4-dihydro-chinolinsystem selbst in Anwesenheit von „tautomerem“ Gruppen stabiler als die Lactamform.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung der Arbeit durch Sachmittel. Der *Universität des Saarlandes* danken wir für die Gewährung eines Graduiertenstipendiums an Herrn V. Diehl.

*) Tetramethylsilan als innerer Standard.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach *Walisch*³⁾, die IR-Spektren mit dem Gerät Beckman IR 4 und die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 erhalten.

1-Hydroxy-3-dicyanmethylen-oxindol (3b): 1.63 g 1-Hydroxy-isatin (**1b**) wurden mit der Lösung von 0.79 g Malodinitril in 20 ccm Äther und 5 ccm Methanol kurz aufgekocht. Nach 15 min. Stehenlassen wurde die tief weinrote Lösung von einem geringen Rückstand abfiltriert und einige Stdn. in Eis gekühlt. Es hatten sich dann 1.64 g (77%) derbe braunrote Kristalle vom Schmp. 172° (aus Äthanol) gebildet.

$C_{11}H_5N_3O_2$ (211.2) Ber. C 62.56 H 2.39 N 19.90 Gef. C 62.2 H 2.48 N 20.0

1-Methyl-3-dicyanmethylen-oxindol (3d): 1.61 g 1-Methyl-isatin (**1d**) wurden mit 0.79 g Malodinitril in 5 ccm Methanol ca. 1 Min. geschüttelt, wobei sich ein dunkelroter Kristallbrei bildete. Nach 15 Min. wurde das Reaktionsgemisch in 10 ccm Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 2.00 g (95%) **3d** vom Schmp. 235° (aus Dioxan).

$C_{12}H_7N_3O$ (209.2) Ber. C 68.89 H 3.37 N 20.09 Gef. C 68.8 H 3.28 N 20.2

1-Acetoxy-3-dicyanmethylen-oxindol (3e): Analog **3d** aus 1.03 g 1-Acetoxy-isatin (**1e**) und 0.66 g Malodinitril. Ausb. 1.12 g (88%) violette Kristalle vom Schmp. 170° (aus Essigester).

$C_{13}H_7N_3O_3$ (253.2) Ber. C 61.66 H 2.79 N 16.60 Gef. C 61.7 H 2.99 N 16.4

1-Methylcarbamoxyloxy-3-dicyanmethylen-oxindol (3f): Zur Suspension von 1.05 g **3b** in 20 ccm Petroläther wurden unter Rühren 0.57 g Methylisocyanat gegeben und noch 15 Min. weitergerührt. Es hatten sich dann 0.96 g (71%) weinrote Kristalle gebildet, die abgesaugt und mit Petroläther gewaschen wurden. Schmp. 205° (aus Benzol).

$C_{13}H_8N_4O_3$ (268.2) Ber. C 58.21 H 3.01 N 20.89 Gef. C 58.1 H 3.06 N 20.9

2-Methoxy-1-methyl-4-dicyanmethylen-1,4-dihydro-chinolin (**6a**)

a) Zu 0.98 g 3-Dicyanmethylen-oxindol (**3a**) in 30 ccm Äther wurde eine äther. Diazomethan-Lösung aus 3 g Nitrosomethylharnstoff⁴⁾ gegeben. Die Reaktion setzte unter heftiger Gasentwicklung ein. Nach 2 Stdn. hatten sich 0.7 g (59%) eines neuen, gelben Niederschlags gebildet, die abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden. Lange gelbe Nadeln vom Schmp. 239° (aus Dimethylformamid).

$C_{14}H_{11}N_3O$ (237.3) Ber. C 70.87 H 4.67 N 17.71 $IOCH_3$ 13.08
Gef. C 70.4 H 4.66 N 17.3 OCH_3 13.3

b) Bei Wiederholung von Vers. a) mit 1.05 g **3d** anstelle von **3a** wurden 0.96 g (81%) **6a** erhalten, die auf Grund von Schmp. (aus Dimethylformamid) und Misch-Schmp. 239° sowie der Identität der IR-Spektren mit dem oben beschriebenen identisch sind.

Hydrolyse zu 1-Methyl-carbostyryl-4-essigsäure (2-Oxo-1-methyl-1,2-dihydro-chinolin-4-essigsäure) (7): 1.19 g **6a** wurden mit 50 ccm halbkonz. Salzsäure 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrmals mit siedendem Aceton extrahiert. Aus den vereinigten Extrakten hinterblieben nach Abdampfen i. Vak. 0.41 g (37%) Rückstand, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 155° bildeten.

$C_{12}H_{11}NO_3$ (217.2) Ber. C 66.35 H 5.10 N 6.45 Gef. C 66.3 H 4.85 N 6.1

³⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

⁴⁾ *F. Arndt*, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 165 (1943).

1.2-Dimethoxy-4-dicyanmethylen-1.4-dihydro-chinolin (6b)

a) Zu 1.34 g **3f** in 20 ccm Äther wurde innerhalb 15 Min. eine äther. Diazomethan-Lösung aus 3 g Nitrosomethylharnstoff getropft. Nach beendeter Reaktion wurde der neue, schmutziggelbe Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 1.16 g (91 %) gelbe Kristalle vom Zers.-P. 165–170° (aus Benzol/Petroläther, dann aus Äthanol).

$C_{14}H_{11}N_3O_2$ (253.3) Ber. C 66.39 H 4.38 N 16.59 2 OCH₃ 24.50
Gef. C 66.6 H 4.28 N 16.6 OCH₃ 24.0

b) *1-Methoxy-3-dicyanmethylen-oxindol (3c)*: Zu 1.06 g **3b** in 30 ccm Äther wurde unter Eiskühlung und Rühren eine vorgekühlte äther. Diazomethan-Lösung aus 3 g Nitrosomethylharnstoff getropft. Nach 2stdg. Weiterrühren bei Raumtemp. hatten sich 0.81 g Kristalle ausgeschieden, die abgesaugt, in Chloroform gelöst und über eine Kieselgelsäule fraktioniert wurden. Aus den ersten Fraktionen hinterblieben nach Eindampfen i. Vak. 20 mg (17%) rote Kristalle von **3c** vom Schmp. 170° (aus Methanol).

$C_{12}H_7N_3O_2$ (225.2) Ber. C 64.00 H 3.13 N 18.66 Gef. C 64.0 H 3.06 N 18.4

Aus den letzten Fraktionen erhielt man nach Abdampfen i. Vak. 300–400 mg (26–35%) gelbe Kristalle von **6b**, die mit dem oben beschriebenen IR-identisch waren.

2-Methoxy-1-acetoxy-4-dicyanmethylen-1.4-dihydro-chinolin (6c): Zu 1.26 g **3e** in 20 ccm Äther wurde unter Eiskühlung und Rühren die äther. Diazomethan-Lösung aus 3 g Nitrosomethylharnstoff getropft. Nach Reaktionsende wurde die gelbe Suspension noch 1/2 Stde. weitergerührt, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 0.8 g (57%) gelbe Kristalle vom Schmp. 218–220° nach Zers. Für die Analyse wurde eine Probe in Essigester bei 40° gelöst und mit Petroläther ausgefällt.

$C_{15}H_{11}N_3O_3$ (281.3) Ber. C 64.05 H 3.94 N 14.94 1 OCH₃ 11.03
Gef. C 64.2 H 3.96 N 14.7 OCH₃ 11.1

2-Hydroxy-3-phenyl-4-dicyanmethylen-1.4-dihydro-chinolin (5d): Zu 0.98 g **3a** wurde unter Rühren eine 10proz. äther. Lösung von 3.8 g Phenyl Diazomethan⁵⁾ gegeben. Die langsam einsetzende Reaktion kann durch Zusatz von wenig Methanol beschleunigt werden. Nach ca. 2stdg. Rühren war die Gasentwicklung beendet, und es hatten sich 0.9 g (63%) eines neuen Niederschlags gebildet, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wurden. Aus Dimethylformamid/Benzol bei –20° hellgelbe Kristalle, die bis 350° nicht schmolzen.

$C_{18}H_{11}N_3O$ (285.3) Ber. C 75.78 H 3.89 N 14.73 Gef. C 75.7 H 4.04 N 14.4

⁵⁾ W. Eifler in *Houben-Weyl-Müller*, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. X/4, S. 543, Verlag G. Thieme, Stuttgart 1968.