

Heterocyclische 8π -Systeme, 16¹⁾

Eliminierung an 2-Alkoxy-3-hydroxyindolinen

Bernhard Beitzke und Richard R. Schmidt*

Fakultät für Chemie, Universität Konstanz,
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 22. Juni 1984

Heterocyclic 8π -Systems, 16¹⁾

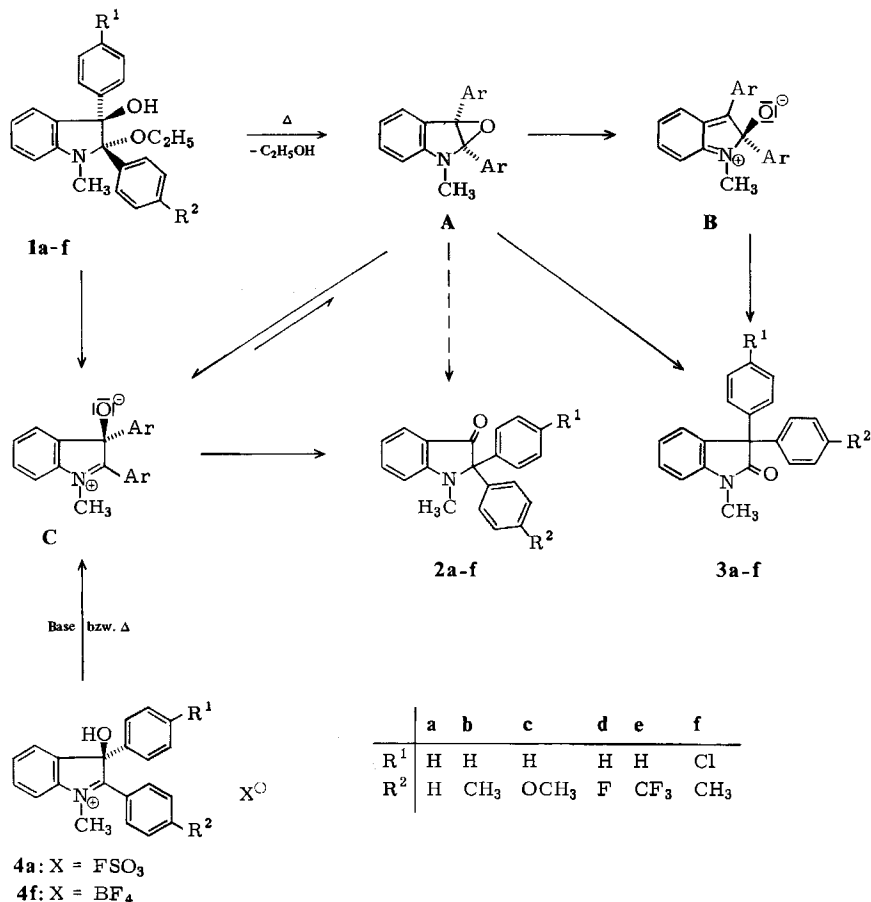
Elimination Reactions of 2-Alkoxy-3-hydroxyindolines

Thermolysis of 2-ethoxy-3-hydroxyindolines **1a–f** affords oxindoles **3a–f** as main products and the corresponding 3-indolinones **2a–f** as by-products. The reaction course via indole 2,3-oxide intermediates is discussed. For this reason rearrangement reactions of 3-hydroxyindoleninium salts **4a, f** are investigated.

Durch intramolekulare Wittig-Umlagerung von 1,2-Dihydro-4*H*-3,1-benzoxazinen wurden die 2-Ethoxy-3-hydroxyindoline **1a–f** hergestellt^{1,2)}. Werden diese Verbindungen entweder in Lösung oder in Substanz im Hochvakuum unterhalb oder oberhalb ihres Schmelzpunktes erhitzt, so wird ein Produktgemisch erhalten, aus dem sich nach säulenchromatographischer Trennung die Oxindole **3a–f** und die 3-Indolinone **2a–f** isolieren lassen. Die Eliminierung verläuft ohne Nebenreaktionen. Das Produktverhältnis ist in Tab. 1 angegeben. Es wurde durch Integration der *N*-Methyl-Signale im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt. Die Verbindungen **2a** und **3a** sind bekannt^{3,4)}. Die Konstitution der weiteren Eliminierungsprodukte wurde spektroskopisch gesichert. Die Oxindole **3** zeigen im ¹H-NMR-Spektrum gegenüber den 3-Indolinonen **2** ein tieffeldverschobenes Methylsignal bei $\delta = 3.25$. Im UV-Spektrum unterscheiden sich die 3-Indolinone **2**, die eine langwellige Absorptionsbande bei 420–423 nm zeigen, deutlich von den Oxindolen, denen diese Bande fehlt. Die Oxindole **3** weisen im IR-Spektrum eine Carbonylbande zwischen 1705 und 1715 cm⁻¹ auf, die 3-Indolinone **2** eine Bande zwischen 1690 und 1700 cm⁻¹.

Bei der Ethanol-Eliminierung aus **1** wird überwiegend das Oxindol **3** gebildet. Da die Bindungsspaltung der C–O-Bindung in der Ethoxygruppe ausgeschlossen werden kann, muß eine Sauerstoffwanderung des am C-Atom 3 gebundenen Sauerstoffs an das C-Atom 2 stattgefunden haben, die zu den Oxindolen **3** führt. Es ist naheliegend, eine intramolekulare *trans*-Eliminierung anzunehmen. Sie führt zum labilen, nicht isolierbaren Epoxid **A**, das entweder in einer Epoxid-Carbonyl-Umlagerung (synchrone Sauerstoff- und Arylwanderung) in die Oxindole **3** und 3-Indolinone **2** übergehen kann oder das zu den Betainen **B** und **C** öffnet, die dann in einer Wagner-Meerwein-Umlagerung unter Arylwanderung in die Produkte **2** und **3** übergehen. Das in geringerer Menge entstandene 3-Indolinon **2** kann auch ohne Epoxid-Bildung über das Betain **C** entstanden sein, denn die Deprotonierung des 3-Hydroxyindoleniniumsalzes **4a** mit Hünig-Base in Acetonitril oder Dichlormethan bei Raumtemperatur führt zum 3-Indolinon **2a** und wenig Entmethylierungsprodukt. Das Oxindol **3a** wurde dünnschichtchromatographisch nur in Spuren nachgewiesen.

Auch die protonierten Betaine, die 3-Hydroxyindoleniniumsalze **4**¹⁾, gehen beim Erhitzen hauptsächlich in die 3-Indolinone **2** über. Erhitzt man z. B. **4a** in absolutem Ethanol unter Rückfluß, so erhält man vor allem **2a**, das mit wenig entmethyliertem 2,2-Diphenyl-3-indolinon verunreinigt ist. Das Salz **4f** liefert bei 80°C im Vakuum überwiegend das 3-Indolinon **2f** neben wenig Oxindol **3f**, das offensichtlich über das Epoxid **A** gebildet wird.



Die hauptsächliche oder ausschließliche Bildung des Oxindols **3** aus dem Epoxid **A** läßt sich aufgrund der Substituentenatome am Epoxidring erklären. Nach quantenmechanischen Betrachtungen an Aminoethylenoxid⁵⁾ ergibt sich, daß die C(3)–O-Bindung in **A** die schwächste Bindung ist. Das C-Atom 2 ist durch die beiden elektronegativen Heteroatome stark positiviert, so daß der Sauerstoff mit seinem Bindungselektronenpaar an das C-Atom 2 wandern sollte, wobei auch ein stabiles Lactam gebildet wird.

Über Sauerstoffwanderungen am Indolsystem, insbesondere unter Oxindol-Bildung, ist berichtet worden. *Witkop* und *Ek*³⁾ zeigten, daß **2a** durch BF₃ in Ether in guter Ausbeute in **3a** umgewandelt werden kann. 2,2-Dibenzyl-3-indolinon läßt sich ebenso oder über sein Anion in 3,3-Dibenzylloxindol umlagern. Dieselbe Umlagerung wurde auch an 2,2-Diphenyl-3-indolinon beobachtet^{6,7)}. Eine ähnliche Umlagerung findet bei der Alkalischemelze von Phenylglycin-Derivaten

statt³⁾. Danach geht das intermediäre Indol-2,3-oxid bei gleichen Substituenten an den C-Atomen 2 und 3 bevorzugt in das Oxindol über, wie dies bei der Eliminierung an **1** der Fall ist.

Experimenteller Teil

Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Metallblock. — ¹H-NMR-Spektren: Bruker CP 80 CW. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 621. — UV-Spektren: Cary 118 in 1-cm-Quarzküvetten. — Massenspektren: Varian MatCh 7. Direktteinlaß, 70 eV. — Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Macherey & Nagel, Korngröße 0.05–0.2 mm), Lobar-Fertigsäule (Fa. Merck, Größe B, mit Kieselgel LiChroprep Si 60, Korngröße 40 bis 63 µm). — Dünnschichtchromatographie (DC): 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator als Schichtmaterial (Fa. Macherey & Nagel, Polygram SiLG UV₂₅₄), 4 × 8 cm, Fließmittel bei den einzelnen Verbindungen angegeben; Detektion durch Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) bzw. durch Besprühen mit 15proz. Schwefelsäure und Trocknen bei 120°C.

Allgemeine Vorschrift zur Ethanol-Eliminierung aus 1a–f und Bildung der 2-Indolinone 3a–f und 3-Indolinone 2a–f: 500 mg **1a–f** werden in einer Trockenpistole im Feinvakuum (0.01 Torr) oder in Lösung wie in Tab. 1 angegeben erhitzt. Das Mengenverhältnis aus 2- und 3-Indolinon (evtl. noch Edukt) wird ¹H-NMR-spektroskopisch über die Integrale der NCH₃-Gruppen bestimmt. Die 2-Indolinone **3a–f** und die 3-Indolinone **2a–f** werden nach Chromatographie an Kieselgel mit Petroleumbenzin/Essigsäure-ethylester (4:1) über eine kurze Säule (10 cm) erhalten und aus Ethanol oder Methanol umkristallisiert. Schmelzpunkte und Elementaranalysen s. Tab. 2, spektroskopische Daten Tab. 3.

Tab. 1. Thermolyse der Indoline **1a–f**, Reaktionsbedingungen und Ergebnis

Verbindung	Temp. [°C]	Reaktionsbedingungen		Produktverhältnis [%]		
		Zeit [h]	Medium	1	3	2
1a	70	72	i. Vak.	0	85	15
1b	100	22.5	i. Vak.	45	48	7
1c	80	8	Cyclohexan	0	95	<5
1d	80	8	EtOH	0	95	5
1e	110	32	i. Vak.	0	94	6
1f	84	18	i. Vak.	7	76	17

1,2-Dihydro-1-methyl-2-(4-methylphenyl)-2-phenyl-3 H-indol-3-on (2b) und 2-(4-Fluorphenyl)-1,2-dihydro-1-methyl-2-phenyl-3 H-indol-3-on (2d) wurden durch MS- (s. u.) und ¹H-NMR-Daten (s. Tab. 3) nachgewiesen. MS: **2b** (Molmasse 313.4) (70 eV, 75°C): *m/e* = 313 (M⁺, 21%), 284 (40), 285 (15), 208 (14), 194 (16), 77 (7), 33 (30), 28 (100), 314 (7); **2d** (Molmasse 317.4) (70 eV, 75°C): *m/e* = 317 (M⁺, 30%), 288 (47), 226 (47), 195 (100).

1,2-Dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-phenyl-3 H-indol-3-on (2c) konnte lediglich dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel, Petroleumbenzin/Essigsäure-ethylester 4:1, R_F = 0.6) nachgewiesen werden.

2a aus 3-Hydroxy-1-methyl-2,3-diphenyl-3 H-indolium-fluorsulfonat (**4a**): Zu 68.3 mg (0.17 mmol) **4a**¹⁾ in 30 ml absol. Dichlormethan wurden mit einer Spritze unter Stickstoff bei 20°C

Tab. 2. Schmelzpunkte und Elementaranalysen von **3a–f** und **2a, b, f**

Produkt	Schmp. (°C)	Summenformel (Molmasse)		C	Analyse		Cl
					H	N	
1,3-Dihydro-1-methyl-3,3-diphenyl-2 <i>H</i> -indol-2-on (3a)	177 ^{a)}	C ₂₁ H ₁₇ NO (299.4)					
1,3-Dihydro-1-methyl-3-(4-methylphenyl)-3-phenyl-2 <i>H</i> -indol-2-on (3b)	141	C ₂₂ H ₁₉ NO (313.4)	Ber. Gef.	84.31 84.14	6.11 5.98	4.47 4.35	
1,3-Dihydro-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-3-phenyl-2 <i>H</i> -indol-2-on (3c)	134	C ₂₂ H ₁₉ NO ₂ (329.4)	Ber. Gef.	80.22 80.15	5.81 5.78	4.25 4.00	
3-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-3-phenyl-2 <i>H</i> -indol-2-on (3d)	118	C ₂₁ H ₁₆ NOF (317.4)	Ber. Gef.	79.48 80.25	5.08 5.17	4.41 4.48	
1,3-Dihydro-1-methyl-3-phenyl-3-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2 <i>H</i> -indol-2-on (3e)	Öl	C ₂₂ H ₁₆ NOF ₃ (367.4)	Ber. Gef.	71.93 71.66	4.39 4.36	3.81 3.77	
3-(4-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-3-(4-methylphenyl)-2 <i>H</i> -indol-2-on (3f)	106	C ₂₂ H ₁₈ NOCl (347.9)	Ber. Gef.	75.97 75.92	5.22 5.31	4.03 4.27	10.19 10.21
1,2-Dihydro-1-methyl-2,2-diphenyl-3 <i>H</i> -indol-3-on (2a)	164 – 166 ^{b)}	C ₂₁ H ₁₇ NO (299.4)					
1,2-Dihydro-1-methyl-2-phenyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3 <i>H</i> -indol-3-on (2e)	130	C ₂₂ H ₁₆ NOF ₃ (367.4)	Ber. Gef.	71.93 71.94	4.39 4.50	3.81 3.74	
2-(4-Chlorphenyl)-1,2-dihydro-1-methyl-2-(4-methylphenyl)-3 <i>H</i> -indol-3-on (2f)	130	C ₂₂ H ₁₈ NOCl (347.9)	Ber. Gef.	75.97 76.19	5.22 5.35	4.03 3.76	10.19 10.07

a) Lit.⁴⁾ 176 – 177.5°C. – b) Lit.³⁾ 168 – 170°C.

0.59 ml einer 5 Vol.-proz. Lösung von Ethyldiisopropylamin (0.17 mmol) in absol. Dichlormethan gegeben. Die Suspension wurde 1 min gerührt. Ein Dünnschichtchromatogramm (SiO₂, mit Hünig-Base imprägniert, Laufmittel Petroleumbenzin 60 – 80°C/Ethylacetat 4:1) der überstehenden Lösung zeigte Startfleck, 2,3-Diphenyl-3*H*-indol-3-ol, **2a** und **3a** (schwach). Eine Kieselgel-Mitteldrucksäule Lobar B (Merck) wurde mit 100 ml Hünig-Base 2 h gespült, dann mit dem Elutionsmittel Petroleumbenzin/Ethylacetat (4:1) konditioniert. Der filtrierte Ansatz wurde auf 15 ml eingeeengt, auf die Säule gegeben und mit o. g. Fließmittel eluiert. Es wurden Fraktionen zu je 20 ml aufgefangen. Fraktion 6 und 7 enthielt 20 mg (39 mol-%) **2a** (identifiziert durch IR- und UV-Spektrum), Fraktion 12 und 13 7 mg 2,3-Diphenyl-3*H*-indol-3-ol, charakterisiert durch DC-Vergleich (R_F = 0.36) und UV-Spektrum [λ_{\max} (log ϵ) = 245 (4.18), 320 (4.08) nm].

2a durch Alkylierung von 2,3-Diphenyl-3*H*-indol-3-ol zu **4a** und Umlagerung in Ethanol: Zu einer Lösung von 1.0 g (3.51 mmol) 2,3-Diphenyl-3*H*-indol-3-ol in 80 ml CH₂Cl₂ und 10 ml Methyljodid tropft man bei 0°C unter Rühren und unter Stickstoff die Lösung von 0.40 g (3.51

mmol) Fluorsulfonsäure-methylester (0.28 ml) in 20 ml CH_2Cl_2 . Die klare, hellgrüne Lösung wird 12 h gerührt, dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 100 ml Ethanol aufgenommen und die Lösung 15 min unter Rückfluß gekocht. Dabei scheiden sich zitronengelbe Kristalle mit Schmp. 161°C ab, die noch mit 2,2-Diphenyl-3-indolinon verunreinigt sind. Nochmaliges Umkristallisieren aus Ethanol erhöht den Schmp. auf $164 - 166^\circ\text{C}$ (Lit.³⁾ $168 - 170^\circ\text{C}$. Ausb. 600 mg (57%).

Tab. 3. Spektroskopische Daten der Verbindungen 2 und 3

Verbindung	$^1\text{H-NMR}$, δ -Werte (CDCl_3 , 80 MHz, TMS_{int})	IR (KBr-Preßling) [cm^{-1}]	UV (20°C) λ [nm] (log ϵ)
3a	3.25 (s, 3H, NCH_3), 6.8–7.45 (m, 14H, ArH)	1715 (C=O) und 1706; 1605 (Ar); 1480, 1455	251 (3.9) (Ethanol)
3b	3.25 (s, 3H, NCH_3), 6.5–7.5 (m, 13H, ArH), 2.3 (s, 3H, CH_3)	1705 (C=O); 1610, 1495 (Ar); 1350, 1370, 1260, 800, 775, 760, 748, 705, 690	229 (2.24), 259 (3.87), 285 (sh, 3.25) (Acetonitril)
3c	3.25 (s, 3H, NCH_3), 3.7 (s, 3H, OCH_3), 6.67–7.4 (m, 13H, ArH)	1705 (C=O); 1600, 1490 (Ar); 1465, 1340, 1250, 1185, 750, 695	230 (4.26), 255 (sh, 3.94), 280.5 (sh, 3.47) (Acetonitril)
3d	3.25 (s, 3H, NCH_3), 6.8–7.25 (m, 13H, ArH)	1715 (C=O); 1610, 1505, 1490 (Ar); 1470, 1360, 1345, 1230, 740, 690	234 (3.88), 260 (3.80), 282 (3.11) (Acetonitril)
3e	3.25 (s, 3H, NCH_3), 6.8–7.7 (m, 13H, ArH)	(NaCl): 3050, 2930 (CH); 1710 (C=O); 1610, 1490, 1470, 1410, 1320, 1255, 1160, 1120, 1020, 995, 850, 835, 815, 750	
3f	3.3 (s, 3H, NCH_3), 2.3 (s, 3H, CH_3), 6.75–7.5 (m, 12H, ArH)	1715 (C=O); 1610, 1515, 1495, 1470, 1350, 1260, 1130, 1090, 1095, 1015, 820, 800, 760, 745	257 (3.84), 267 (sh), 280 (sh) (Methanol)
2a	2.80 (s, 3H, NCH_3), 6.5–7.6 (m, 14H, ArH)	(KBr): 1690 (C=O); 1610, 1495 (Ar); 1320, 750, 700, 600	274 (3.76), 266 (sh, 3.92), 420 (3.51) (Dichlormethan)
2b	2.35 (s, 3H, CH_3), 2.85 (s, 3H, NCH_3), 6.6–7.8 (m, 13H, ArH)		
2d	2.80 (s, 3H, NCH_3), 6.6–7.75 (m, 13H, ArH)	(NaCl): 1700 (C=O); 1610, 1580 (Ar); 1490, 1505, 1370, 1320, 1230, 985, 750, 695	
2e	2.90 (s, 3H, NCH_3), 6.8–7.8 (m, 13H, ArH)		285 (sh, 3.96), 423.5 (3.53) (Ethanol)
2f	2.35 (s, 3H, CH_3), 2.85 (s, 3H, NCH_3), 6.6–7.75 (m, 12H, ArH)	(KBr): 1700 (C=O); 1610, 1490 (Ar); 1320, 1160, 1090, 1015, 985, 875, 800, 750, 500	235 (4.52), 260 (sh), 423 (3.59) (Methanol)

3f und **2f** durch thermische Behandlung von **4f**: 30 mg **4f**¹⁾ wurden 12 h bei 80°C bei 0.01 Torr erhitzt. Ein ¹H-NMR-Spektrum des Produkts zeigte neben **4f** die Produkte **2f** und **3f** im Verhältnis **2f**/**3f** = 4:1 (bestimmt durch Integration der *N*-Methyl-Signale von **2f** bei 2.9 und von **3f** bei 3.25 ppm).

¹⁾ 15. Mittel.: R. R. Schmidt und B. Beitzke, Chem. Ber. **116**, 2115 (1983).

²⁾ B. Beitzke, Dissertation, Univ. Konstanz 1981.

³⁾ B. Witkop und A. Ek, J. Am. Chem. Soc. **73**, 5664 (1951).

⁴⁾ P. A. Petyunin, A. K. Sukhomlinov und N. G. Panferova, Khim. Geterotsikl. Soedin. **4**, 1033 (1968) (engl.) [Chem. Abstr. **70**, 68045ü (1969)].

⁵⁾ E. G. Furman und A. P. Meleshevich, Teor. Eksp. Khim. **13**, 328 (1977) [Chem. Abstr. **87**, 167379p (1977)].

⁶⁾ S. Sarel und J. T. Klug, Isr. J. Chem. **2**, 143 (1964).

⁷⁾ J. C. S. Sheeman und J. W. Frankenfeld, J. Am. Chem. Soc. **83**, 4792 (1961). Der hier angegebene Schmp. für das 3-Indolinon (213 – 214°C) stimmt allerdings nicht mit den Literaturwerten überein.

[202/84]