

Heterocyclische 8π -Systeme, 16¹⁾

Eliminierung an 2-Alkoxy-3-hydroxyindolinien

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⁾

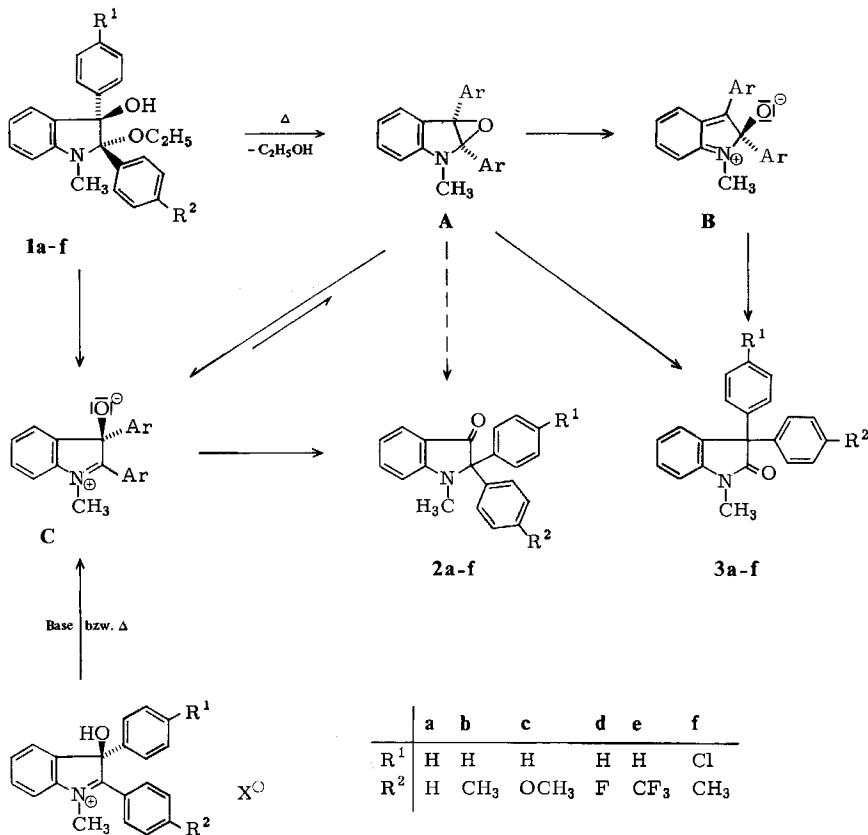
Elimination Reactions of 2-Alkoxy-3-hydroxyindolines

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-4H-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 Methyldoppelpeak 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 dünnenschichtchromatographisch 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.



4a: $\text{X} = \text{FSO}_3$

4f: $\text{X} = \text{BF}_4$

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 BF_3 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 Alkalischmelze 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. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker CP 80 CW. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 621. — UV-Spektren: Cary 118 in 1-cm-Quarzküvetten. — Massenspektren: Varian MatCh 7. Direkteinlaß, 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 \times 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 $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch über die Integrale der NCH_3 -Gruppen bestimmt. Die 2-Indolinone **3a – f** und die 3-Indolinone **2a – f** werden nach Chromatographic 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

| Verbin- dung | Temp. [°C] | Reaktionsbedingungen | | | Produkt- verhältnis [%] | | |
|-----------------|---------------|----------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------|----|--|
| | | 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 | Cyclo- hexan | 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-3H-indol-3-on (2b) und 2-(4-Fluorophenyl)-1,2-dihydro-1-methyl-2-phenyl-3H-indol-3-on (2d) wurden durch MS- (s. u.) und $^1\text{H-NMR}$ -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-3H-indol-3-on (2c) konnte lediglich dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Petroleumbenzin/Essigsäure-ethylester 4:1, R_F = 0.6) nachgewiesen werden.

2a aus 3-Hydroxy-1-methyl-2,3-diphenyl-3H-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 | H | N | Cl | |
|--|-------------------------|---|--------------|----------------|--------------|--------------|----------------|
| 1,3-Dihydro-1-methyl-3,3-diphenyl-2H-indol-2-on (3a) | 177 ^{a)} | C ₂₁ H ₁₇ NO (299.4) | | | | | |
| 1,3-Dihydro-1-methyl-3-(4-methylphenyl)-3-phenyl-2H-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-2H-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-Fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-3-phenyl-2H-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-(trifluoromethyl)phenyl]-2H-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-Chlorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-3-(4-methylphenyl)-2H-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-3H-indol-3-on (2a) | 164 – 166 ^{b)} | C ₂₁ H ₁₇ NO (299.4) | | | | | |
| 1,2-Dihydro-1-methyl-2-phenyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3H-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-Chlorophenyl)-1,2-dihydro-1-methyl-2-(4-methylphenyl)-3H-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 Dünnsschichtchromatogramm (SiO₂, mit Hünig-Base imprägniert, Laufmittel Petroleumbenzin 60 – 80 °C/Ethylacetat 4:1) der überstehenden Lösung zeigte Startfleck, 2,3-Diphenyl-3H-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-3H-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-3H-indol-3-ol zu 4a und Umlagerung in Ethanol: Zu einer Lösung von 1.0 g (3.51 mmol) 2,3-Diphenyl-3H-indol-3-ol in 80 ml CH₂Cl₂ und 10 ml Methyliodid 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 °C (Lit.³⁾ 168 – 170 °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] ($\log \epsilon$) |
|------------|--|--|---|
| 3a | 3.25 (s, 3 H, NCH_3), 6.8 – 7.45 (m, 14 H, ArH) | 1715 (C=O) und 1706; 1605 (Ar); 1480, 1455 | 251 (3.9) (Ethanol) |
| 3b | 3.25 (s, 3 H, NCH_3), 6.5 – 7.5 (m, 13 H, ArH), 2.3 (s, 3 H, 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, 3 H, NCH_3), 3.7 (s, 3 H, OCH_3), 6.67 – 7.4 (m, 13 H, 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, 3 H, NCH_3), 6.8 – 7.25 (m, 13 H, 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, 3 H, NCH_3), 6.8 – 7.7 (m, 13 H, 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, 3 H, NCH_3), 2.3 (s, 3 H, CH_3), 6.75 – 7.5 (m, 12 H, 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, 3 H, NCH_3), 6.5 – 7.6 (m, 14 H, 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, 3 H, CH_3), 2.85 (s, 3 H, NCH_3), 6.6 – 7.8 (m, 13 H, ArH) | | |
| 2d | 2.80 (s, 3 H, NCH_3), 6.6 – 7.75 (m, 13 H, ArH) | (NaCl): 1700 (C=O); 1610, 1580 (Ar); 1490, 1505, 1370, 1320, 1230, 985, 750, 695 | |
| 2e | 2.90 (s, 3 H, NCH_3), 6.8 – 7.8 (m, 13 H, ArH) | | 285 (sh, 3.96), 423.5 (3.53) (Ethanol) |
| 2f | 2.35 (s, 3 H, CH_3), 2.85 (s, 3 H, NCH_3), 6.6 – 7.75 (m, 12 H, 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. Mitteil.: *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]