

AMINYLOXIDE (NITROXIDE)—XXI¹UNTERSCHIEDLICHES VERHALTEN VON N-HYDROXYISATIN
UND ISATINYL-N-OXID BEI REAKTIONEN MIT N-NUCLEOPHILENH. G. AURICH* und W. WEISS²

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg, D-3550 Marburg/Lahn, Lahnberge, Germany

(Received in Germany 10 April 1975; Received in the UK for publication 19 August 1975)

Abstract—Isatinyln-N-oxide (2) reacts with primary aliphatic amines at 2-position yielding radicals 5 whereas the parent compound N-hydroxyisatin is attacked at 3-position by N-nucleophiles. Alternative structures to 5 were excluded by comparison of ESR coupling constants with those of several model compounds.

N-Hydroxy-isatin (1) und sein Oxidationsprodukt, das Isatinyln-N-oxid (2) zeigen überraschenderweise gegenüber Nucleophilen ein unterschiedliches Verhalten. So wird 1 wie auch Isatin selbst¹ von N-Nucleophilen wie Anilin oder Phenylhydroxylamin in der 3-Stellung unter Bildung der Verbindungen 3 angegriffen. (Auch bei der Umsetzung von 1 mit Phenylhydrazin tritt Reaktion in 3-Stellung ein⁴). Die Produkte 3 können in benzolischer Lösung mit Bleidioxid zu den entsprechenden Aminyloxiden 4 oxidiert werden. In der gleichen Weise erhält man das Isatinyln-N-oxid (2) aus 1. Diese Radikale sind relativ wenig stabil, ihre Halbwertszeit in Lösung beträgt ungefähr vier Stunden.

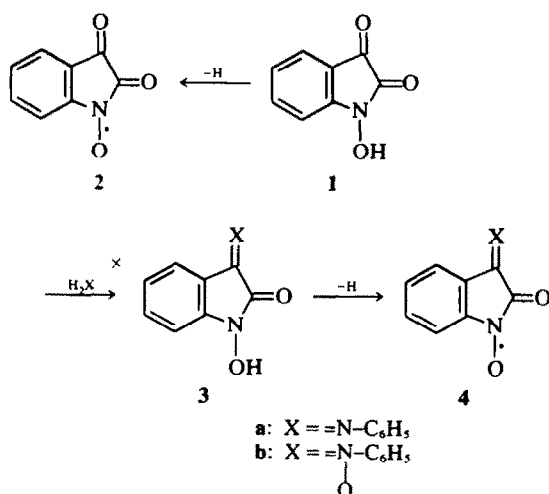


Tabelle 1. Kopplungskonstanten von 2 und 4 in Gauss

	a_{NO}^{N}	$a_{\text{aerom}}^{\text{H}}$				a_3^{N}
2	5.20	2.45	2.15	0.75	0.55	—
4a	5.35	2.51	2.28	0.80	0.55	0.23
4b	5.30	2.45	2.28	0.80	0.58	0.24

Die sehr ähnlichen Kopplungskonstanten von 2 und 4 zeigen eindeutig, dass bei 4 die Carbonylgruppe in 2-Stellung erhalten geblieben ist. Aus den überraschend kleinen Kopplungskonstanten a_3^{N} kann geschlossen werden, dass in der 3-Stellung die Spindichte sehr gering ist. (Für 2 wurde von Russell und Mitarbeitern⁵ in Dimethyl-

sulfoxid ein um etwa 1 Gauss grösserer Wert von a_{NO}^{N} gefunden, während sich die Werte für a^{H} nur geringfügig unterscheiden. Diese Diskrepanz ist ganz sicher auf den Einfluss des Lösungsmittels zurückzuführen.)

Wird dagegen das Radikal 2 in benzolischer Lösung mit primären aliphatischen Aminen (*tert*-Butylamin, Isopropylamin) umgesetzt, so erhält man Radikale (Halbwertszeit ~30 Min), denen wir auf Grund ihrer Kopplungskonstanten die Struktur 5 zuschreiben.

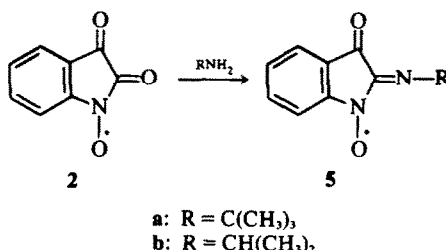
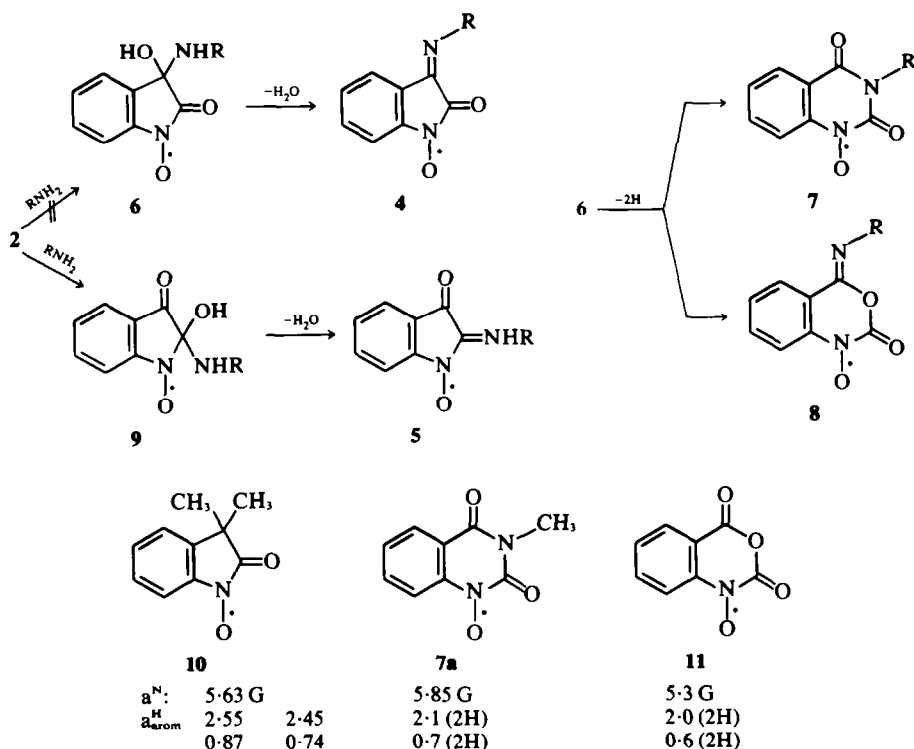


Tabelle 2. Kopplungskonstanten von 5 in Gauss (in Benzol)

	a_{NO}^{N}	$a_{\text{aerom}}^{\text{H}}$			a^{N}	a_{R}^{H}
5a	7.85	2.80	2.55	0.55	0.25	1.18
5b	7.80	2.85	2.60	0.55	0.20	1.0
						0.65 (1H)

Diese Strukturzuordnung beruht auf Vergleichen der ESR-Kopplungskonstanten mit denen von Modellsystemen für verschiedene potentielle Reaktionsprodukte.

Bei einem Angriff des Amins in der 3-Position würde zunächst eine Zwischenstufe 6 gebildet, die unter Wasserabspaltung in 4 übergehen könnte. Schliesslich muss auch noch die Möglichkeit einer oxidativen Ringerweiterung von 6 zu 7 oder 8 in Betracht gezogen werden. Als geeignete Modellschubstanz für 6 lässt sich 10 heranziehen.⁶ Das Radikal 7a ($\text{R}=\text{CH}_3$) konnten wir durch Oxidation des 1-Hydroxy-3-methyl-2,4-chinazolidions mit Bleidioxid darstellen. (Neben den angegebenen Kopplungskonstanten ist noch zusätzlich eine Aufspaltung von 0.35 G für 1N und 3H zu beobachten: NCH_3 -Gruppe). Katritzky⁷ hat von 7a ($\text{R}=\text{CH}_3$) ein wesentlich weniger aufgelöstes Spektrum erhalten, in dem nur die Aufspaltung des Stickstoffatoms und zweier Wasserstoffatome sichtbar ist. 11 als Vergleichsschubstanz für 8 wurde durch Umsetzung von 2-Hydroxyamino-



benzoesäure mit Phosgen und anschließende Oxidation des Reaktionsproduktes mit Bleidioxid erhalten.⁸

Ein Vergleich der Kopplungskonstanten der Modellsubstanzen 7a, 10 und 11 mit denen des Produkts der Umsetzung von 2 mit primären Aminen zeigt eindeutig, dass keine der Strukturen 6-8 in Frage kommen kann, ebenso wenig wie Struktur 4 (siehe 4a-4b). Dabei fällt weiterhin auf, dass die doch erheblichen strukturellen Veränderungen (vergl. 2, 4, 7a, 10 und 11) besonders a_{NO} nur unwesentlich verändern, so lange die Acylaminyloxidgruppierung zusammen mit dem ankondensierten Phenylkern erhalten bleibt.

Modellsubstanzen für die durch Angriff des primären Amins an der Carbonylgruppe in 2-Stellung möglichen Radikale 9 und 5 wurden nach der Methode der oxidativen Kupplung⁹ durch Umsetzungen von entsprechenden cyclischen Nitronen mit Aminen in Gegenwart von Bleidioxid gewonnen.

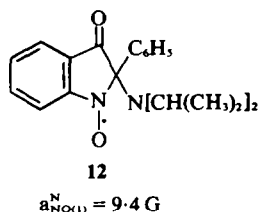
So wurde aus Phenylisatogen und Diisopropylamin mit Bleidioxid das Radikal 12 erhalten, aus dessen ESR-

†Ueber die ESR-Spektren der Radikale 13 und 14 wird später in anderem Zusammenhang ausführlicher berichtet werden.

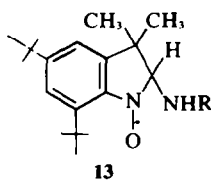
‡Wir danken Herrn Prof. Dr. D. Döpp vielmals für die freundliche Ueberlassung dieses Nitrons.

Spektrum sich nur $a_{\text{NO(1)}}$ eindeutig ermitteln liess. Eine weitere Vergleichsmöglichkeit für die mögliche Struktur 9 stellen die Radikale 13† dar, die durch oxidative Kupplung von 5,7-Di-*tert*-butyl-3,3-dimethyl-3H-indol-1-oxid‡ mit primären Aminen gewonnen wurden. Die deutlich grösseren Kopplungskonstanten von 12 und 13 lassen die Struktur 9 als wenig wahrscheinlich erscheinen. Für die durch längere Einwirkung von Bleidioxid auf das Reaktionsgemisch über die Zwischenstufe 13 entstandenen Radikale 14 mit semicyclischer Amidinyl-N-oxid-Gruppierung wurden Werte für $a_{\text{NO(1)}}$ gefunden, die recht gut mit denen der Produkte aus 2 und den primären Aminen übereinstimmen. Andererseits liegt aber bei diesen Radikalen $a_{\text{NO(1)}}$ mit 1.0-1.2 G wesentlich unter dem Wert für 14 ($a_{\text{NO(1)}} = 2.95-3.0$ G). Der besonders starke Effekt einer Carbonylgruppe in 3-Stellung von solchen semicyclischen Amidinyl-N-oxiden, durch den die Spinaus einem Vergleich der Kopplungskonstanten von 15 und dichte in der 2-exo-Position drastisch reduziert wird, geht 16 hervor.¹⁰ Unter diesem Gesichtspunkt erscheint auch ein Wert von 1.0-1.2 G für $a_{\text{NO(1)}}$ für eine Struktur 5 durchaus vernünftig.

Wir ordnen aufgrund dieser Fakten dem Produkt aus 2 und primären Aminen die Struktur 5 zu. Das unterschiedliche Verhalten von N-Hydroxyisatin (1) und seinem



$a_{\text{NO(1)}}^N = 9.4$ G

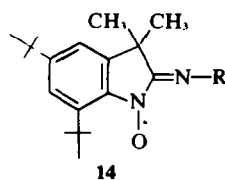


R = CH₃, *i*-C₄H₉, oder *tert*-C₄H₉.

$a_{\text{NO(1)}}^N = 10.7-11.5$ G

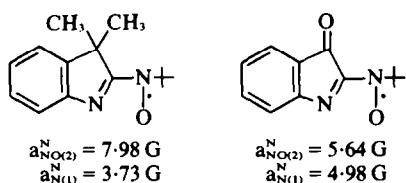
$a_{\text{NO(1)}}^H = 11.5-15.8$ G

($a_{\text{NO(1)}}$ nicht aufgelöst)



$a_{\text{NO(1)}}^N = 7.6-7.7$ G

$a_{\text{NO(1)}}^H = 2.95-3.0$ G



Oxidationsprodukt, dem Isatinylnitroxid (2), gegenüber N-Nucleophilen ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die im Vergleich zur Hydroxylaminogruppierung stärker polare Aminyloxidgruppierung durch ihren induktiven Einfluss die benachbarte 2-Carbonylgruppe so stark aktiviert, dass eine Umpolung der Reaktivität der beiden Carbonylgruppen erfolgt.

EXPERIMENTELLER TEIL

N-[1-Hydroxy-2-oxo-indolinyliden-(3)]-anilin (3a)

Eine Lösung von 320 mg (20 mmol) N-Hydroxy-isatin (1) in 20 ml heissem Äthanol wurde mit 2 ml Anilin versetzt und 15 Min unter Rückfluss erhitzt. Die beim Erkalten ausgefallenen gelben Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 320 mg (70%); Schmp. 215°; IR (KBr): 1720 cm^{-1} (C=O), 1660 cm^{-1} (C=N); MS: $m/e = 238$ (M^+); $C_{14}H_{10}N_2O_2$ (238.2) Ber. C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76; Gef. C, 70.33; H, 4.11; N, 11.68.

N-[1-Hydroxy-2-oxo-indolinyliden-(3)]-anilin-N-oxid (3b)

Eine heisse Lösung von 320 mg (20 mmol) N-Hydroxy-isatin (1) in 20 ml Äthanol wurde mit 210 mg (20 mmol) Phenylhydroxylamin versetzt und stand ca. 1 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss. Nach Einengen der Lösung auf ca. 10 ml fiel ein oranger Niederschlag aus, der nicht weiter gereinigt werden konnte. Ausb. 200 mg (40%); Schmp. 185° (Zers.); IR (KBr): 1685 cm^{-1} (C=O), 1660 cm^{-1} (C=N); MS: $m/e = 254$ (M^+).

Die Radikale 2 bzw. 4 wurden durch Oxidation benzolischer Lösungen von 1 bzw. 3 mit Bleidioxid erhalten und in der üblichen Weise ESR-spektroskopisch vermessen. In der gleichen Weise

wurde auch 7a aus 1-Hydroxy-3-methyl-2,4-chinazolidin¹¹ erzeugt.

Umsetzung von 2 mit primären Aminen

Eine benzolische Lösung von 2 und eine benzolische Lösung von *tert*-Butylamin bzw. Isopropylamin wurden in einem ESR-Doppelrohr zunächst getrennt entgast und unmittelbar nach dem Vermischen ESR-spektroskopisch vermessen.

Oxidative Kupplung von Nitronen mit Aminen

*Eine Aufschlammung von Phenylisatogen in Benzol wurde mit Diisopropylamin und Bleidioxid versetzt und nach dem Entgasen kräftig geschüttelt. Das Radikal 12 konnte nach Absitzen der Feststoffe vermessen werden. *Lösungen von 5,7-Di-*tert*-butyl-3,3-dimethyl-3H-indol-1-oxid in Benzol wurden in Gegenwart eines Ueberschusses an primären Aminen und Bleidioxid intensiv geschüttelt. Nach kurzer Reaktionszeit konnten die Radikale 13, bei längerer Reaktionsdauer die Radikale 14 nachgewiesen werden.

Danksagung—Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATUR

- ¹XX. Mitteil.: H. G. Aurich und K. Stork, *Chem. Ber.* **108**, 2764 (1975).
- ²Teil der Dissertation W. Weiss, Univ. Marburg (1973).
- ³W. C. Sumpter, *Chem. Rev.* **34**, 393 (1944).
- ⁴L. Capuano und W. Ebner, *Chem. Ber.* **104**, 2221 (1971).
- ⁵G. A. Russell, C. L. Myers, P. Bruni, F. A. Neugebauer und R. Blankespoor, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2762 (1970).
- ⁶A. T. Balaban, H. G. Aurich, J. Trösken, E. Brugger, D. Döpp und K. H. Sailer, *Tetrahedron* **30**, 739 (1974).
- ⁷R. W. Baldock, P. Hudson, A. R. Katritzky und F. Soti, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1422 (1974).
- ⁸H. G. Aurich und K. Stork, unveröffentlichte Versuche.
- ⁹H. G. Aurich und P. Höhle, *Tetrahedron Letters*, 279 (1974).
- ¹⁰H. G. Aurich, A. Lotz und W. Weiss, *Chem. Ber.* **106**, 2845 (1973).
- ¹¹T. W. M. Spence und G. Tennant, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 97 (1972).