3-Substituierte 1-Alkoxyindolin-2-one aus N-Alkoxy-2-phenylglycolamiden und Dicyclohexylcarbodiimid

3-Substituted 1-Alkoxyindolin-2-ones
from N-Alkoxy-2-phenylglycolamides and Dicyclohexylcarbodiimide

Detlef Geffken* und Knuth Strohauer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. G. Zinner, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag

Z. Naturforsch. **40b**, 398–401 (1985); eingegangen am 15. August 1984

N-Alkoxy-2-phenylglycolamides, Dicyclohexylcarbodiimide, 1-Alkoxyindolin-2-ones

The reaction of N-alkoxy-2-phenylglycolamides **2** with dicyclohexylcarbodiimide in boiling tetrachloromethane gives 3-substituted 1-alkoxyindolin-2-ones **3** in good yields.

Während unserer Untersuchungen zur Synthese von N-Alkoxy-2-hydroxycarbonamiden **2** nach der Carbodiimid-Methode [1] haben wir wiederholt beobachten können, daß bei Verwendung überschüssigen Carbodiimids (DCC) die Ausbeute an gewünschtem Produkt **2** vermindert wird, sofern die Reaktionsansätze längere Zeit stehenbleiben.

Da als Ursache für die Produkteinbuße uns eine weitergehende Reaktion des N-Alkoxyamids **2** mit dem Carbodiimid angesichts literaturbekannter Befunde zur Reaktion von 2-Hydroxycarbonsäuren [2] und 2-Hydroxycarbonsäureestern [3] diskutabel schien, interessierten wir uns für das Verhalten einiger 2-substituierter N-Alkoxy-2-phenylglycolsäureamide **2a–j** gegenüber Dicyclohexylcarbodiimid und fanden dabei überraschend eine einfache Herstellungsmethode für 1-Alkoxy-2-indolinone **3**, über die wir nachfolgend berichten möchten.

Bei der orientierenden Umsetzung äquimolarer Mengen N-Methoxybenzilsäureamids **2a** und DCC in wasserfreiem Dichlormethan erfolgte im Verlaufe von 3–4 d allmähliche Abscheidung von Dicyclohexylharnstoff (DCH), dessen Entstehung in Zu-

sammenhang mit einer Kondensationsreaktion gesehen werden mußte. Die infrarotspektroskopische Untersuchung des nach Abtrennung vom Harnstoff verbliebenen Rückstandes ergab neben der für **2a** typischen (C=O)-Strettschwingung bei 1675 cm⁻¹ eine neu hinzugekommene Absorptionsbande bei 1730 cm⁻¹, welche sich gut mit der (C=O)-Bande eines γ -Lactams vereinbaren ließ. Tatsächlich erbrachte die säulenchromatographische Aufarbeitung des Reaktionsansatzes in 55-proz. Ausb. das bekannte [4] 1-Methoxy-3-phenylindolin-2-on **3a**. Führt man die Reaktion in siedendem Tetrachlormethan mit überschüssigem DCC aus, so war die Harnstoffabscheidung bereits nach 8 h vollständig und **3a** konnte in 83% Ausb. gewonnen werden.

2, 3	R¹	R'	Ausb. an 3 [%]
a	C ₆ H ₅	CH ₃	83
b	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	82
c	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	83
d	C ₆ H ₅	C ₅ H ₉ O	86
e	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	79
f	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	80
g	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	78
h	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₂ C ₆ H ₅	82
i	CH ₃	C ₂ H ₅	69
j	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	79

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. D. Geffken.
0340–5087/85/0300–0398/\$ 01.00/0

Nachdem auf entsprechende Weise auch die übrigen *N*-Alkoxybenzilsäureamide **2b–d** glatt in die Oxindolabkömmlinge **3b–d** umgewandelt werden konnten, fanden wir gleiches Reaktionsverhalten auch bei den 2-alkylsubstituierten 2-Phenylglycolsäureamiden **2e–j**, die in Ausbeuten von 69–82% zu den Heterocyclen **3e–j** reagierten. Dieser Befund verdient insofern besondere Beachtung, als im allgemeinen 3-monosubstituierte 2-Indolinone nicht leicht zugänglich sind [5].

Sämtliche dargestellten 1-Alkoxy-2-indolinone **3a–j** sind gut kristallisierende und beständige Verbindungen mit ausgezeichneter Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln. Ihre Konstitution wird durch die elementaranalytischen Daten sowie die IR- und ¹H-NMR-Spektren gesichert: In den IR-Spektren von **3** liegt die (C=O)-Valenzschwingung im Vergleich zu 1-Alkylindolin-2-onen [6] leicht hypsochrom verschoben bei 1710–1740 cm⁻¹ und die ¹H-NMR-Spektren von **3a–j** zeigen das für diese Verbindungskategorie typische Signal des Methinprotons an C-3 zwischen 3,33–4,90 ppm.

Mechanistische Deutung der Cyclokondensation von **2** zu **3**

Cyclokondensationen von Benzilsäureaniliden [7], α -Chlordiphenylacetaniliden [8] und α -Chlordiphenyllessigsäurehydraziden [9] zu Oxindolabkömmlingen wurden bereits mehrfach in der Literatur beschrieben. Als reaktive Zwischenstufe der Ringschlußreaktionen wird eine Aziridinonstruktur bzw. ein mesomeriestabilisiertes Carbenium-Ion angenommen. Auf der Grundlage dieser Befunde sowie unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei Alky-

lierungsreaktionen mittels *O*-*tert*-Butyl-*N,N'*-dicyclohexylisoharnstoff [10] intermediär ein *tert*-Butylcarbenium-Ion auftritt, ließe sich die Bildung von **3** aus **2** gemäß dem nachfolgenden Reaktionsschema erklären: In Analogie zur Isoharnstoffbildung aus Alkoholen und Carbodiimid [11] erfolgt im ersten Schritt die Ausbildung eines instabilen Addukts **4**. Protonenkatalysierte Abspaltung von Dicyclohexylharnstoff liefert das dipolare Intermediat **5**, aus welchem schließlich durch nucleophilen Angriff des N-Atoms am aromatischen Kern das Oxindolderivat **3** hervorgeht.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mettler FP 61. – IR: Pye Unicam SP 3-200, KBr. – ¹H-NMR: Varian EM 390, TMS als innerer Standard. – Säulenchromatographie: Kieselgel (Silica) Woelm 100–200, Akt. I, Höhe 20 cm, Ø 1,5 cm.

1. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der *N*-Alkoxyglycolsäureamide (**2a–j**)

20 mmol der betreffenden 2-Hydroxycarbonsäure werden in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und unter Rühren langsam mit 22 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung (30 min) fügt man 30 mmol des betreffenden *O*-Alkylhydroxylammoniumchlorids hinzu und schüttelt den verschlossenen Kolben 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend versetzt man mit 100 ml Dichlormethan und extrahiert mit 20 ml 3 N Salzsäure. Die organische Phase wird mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die öligen Kolbenrückstände kristallisieren im Kühlschrank aus Ether + Petrolether.

a) *2-Hydroxy-N-methoxy-2,2-diphenylacetamid* (**2a**): Aus Benzilsäure und O-Methylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 65%. – Schmp. 140 °C (Benzol/Cyclohexan) (Lit. [12] – Schmp. 140–141 °C). – IR: 1675 cm⁻¹ (C=O).

b) *N-Ethoxy-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamid* (**2b**): Aus Benzilsäure und O-Ethylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 63%. – Schmp. 119 °C (Benzol/Cyclohexan). – IR: 1675 cm⁻¹ (C=O).

C₁₆H₁₇NO₃ (271,3)

Ber. C 70,83 H 6,32 N 5,16,

Gef. C 70,99 H 6,25 N 5,02.

c) *N-Benzoyloxy-2-hydroxy-2,2-diphenylacetamid* (**2c**): Aus Benzilsäure und O-Benzylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 68%. – Schmp. 149 °C (Benzol/Petrolether) (Lit. [1] – Schmp. 152–153 °C). – IR: 1665 cm⁻¹ (C=O).

d) *2-Hydroxy-2,2-diphenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-acetamid* (**2d**): Aus Benzilsäure und O-Tetrahydropyranhydroxylamin [13]. Ausb. 76%. – Schmp. 132 °C (Benzol/Cyclohexan) (Lit. [12] – Schmp. 132 °C). – IR: 1660 cm⁻¹ (C=O).

e) *2-Hydroxy-N-methoxy-2,3-diphenylpropanamid* (**2e**): Aus 2-Hydroxy-2,3-diphenylpropansäure [14] und O-Methylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 66%. – Schmp. 163 °C (Benzol). – IR: 1670 cm⁻¹ (C=O).

C₁₆H₁₇NO₃ (271,3)

Ber. C 70,83 H 6,32 N 5,16,

Gef. C 70,63 H 6,14 N 5,11.

f) *N-Benzoyloxy-2-hydroxy-2,3-diphenylpropanamid* (**2f**): Aus 2-Hydroxy-2,3-diphenylpropansäure und O-Benzylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 87%. – Schmp. 177 °C (Benzol/Chloroform). – IR: 1665 cm⁻¹ (C=O).

C₂₂H₂₁NO₃ (347,4)

Ber. C 76,06 H 6,09 N 4,03,

Gef. C 76,27 H 5,65 N 3,72.

g) *2-Hydroxy-N-methoxy-3-methyl-2-phenylbutanamid* (**2g**): Aus 2-Hydroxy-2-phenylisovaleriansäure und O-Methylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 67%. – Schmp. 128 °C (Benzol). – IR: 1675 cm⁻¹ (C=O).

C₁₂H₁₇NO₃ (223,3)

Ber. C 64,55 H 7,67 N 6,27,

Gef. C 64,54 H 7,80 N 6,21.

h) *N-Benzoyloxy-2-hydroxy-3-methyl-2-phenylbutanamid* (**2h**): Aus 2-Hydroxy-2-phenylisovaleriansäure und O-Benzylhydroxylammoniumchlorid.

Ausb. 67%. – Schmp. 136 °C (Benzol). – IR: 1675 cm⁻¹ (C=O).

C₁₈H₂₁NO₃ (299,4)

Ber. C 72,23 H 7,07 N 4,68,

Gef. C 72,24 H 7,12 N 4,46.

i) *N-Ethoxy-2-hydroxy-2-phenylpropanamid* (**2i**): Aus Atrolactinsäure und O-Ethylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 67%. – Schmp. 77 °C (Ether/Petrolether). – IR: 1655 cm⁻¹ (C=O).

C₁₁H₁₅NO₃ (209,3)

Ber. C 63,14 H 7,23 N 6,69,

Gef. C 63,23 H 7,21 N 6,60.

j) *N-Benzoyloxy-2-hydroxy-2-phenylpropanamid* (**2j**): Aus Atrolactinsäure und O-Benzylhydroxylammoniumchlorid. Ausb. 64%. – Schmp. 110 °C (Benzol/Petrolether) (Lit. [1] – Schmp. 108–110 °C). – IR: 1660 cm⁻¹ (C=O).

2. Allgemeine Vorschrift

zur Umwandlung der *N*-Alkoxyglycolsäureamide **2** in die 1-Alkoxyindolin-2-one **3**

10 mmol **2** und 3,0 g Dicyclohexylcarbodiimid werden in 60 ml wasserfreiem Tetrachlormethan 8 h rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung wird vom ausgefallenen Harnstoff abgetrennt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird chromatographiert. Man eluiert mit 250 ml Dichlormethan, dampft i. Vak. ein und versetzt den Rückstand mit 30 ml Tetrachlormethan + 20 ml Petrolether und etwas Aktivkohle. Nach Filtration wird die Lösung auf die Hälfte eingeeengt und zur Kristallisation mehrere Tage bei –15 °C aufbewahrt.

a) *1-Methoxy-3-phenylindolin-2-on* (**3a**): Aus **2a**. Ausb. 83%. – Schmp. 94 °C (CCl₄/*n*-Hexan) (Lit. [4] – Schmp. 93–95 °C). – IR: 1730 und 1712 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3,96 (s, OCH₃), 4,90 (s, CH), 7,0–7,57 (m, 9 arom. H).

b) *1-Ethoxy-3-phenylindolin-2-on* (**3b**): Aus **2b**. Ausb. 82%. – Schmp. 88 °C (Petrolether) (Lit. [15] – Schmp. 84–86 °C). – IR: 1725 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,42 (t, CH₃), 4,27 (q, OCH₂), 4,56 (s, CH), 6,95–7,53 (m, 9 arom. H).

c) *1-Benzoyloxy-3-phenylindolin-2-on* (**3c**): Aus **2c**. Ausb. 83%. – Schmp. 105 °C (Chloroform/*n*-Hexan) (Lit. [15] – Schmp. 105–107 °C). – IR: 1720 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 4,88 (s, CH), 5,18 (s, OCH₂), 6,90–7,60 (m, 14 arom. H).

d) *3-Phenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-indolin-2-on* (**3d**): Aus **2d**. Ausb. 86%. – Schmp. 113 °C (Ether/Petrolether). – IR: 1740 cm⁻¹

(C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,50–2,15 (m, 6H, CH_2), 3,40–4,52 (m, 2H, OCH_2), 4,55 (s, CH), 5,35–5,55 (m, 1H, O-CH-O), 7,00–7,50 (m, 9 arom. H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (309,4)

Ber. C 73,77 H 6,19 N 4,53,

Gef. C 73,88 H 6,37 N 4,45.

e) 3-Benzyl-1-methoxyindolin-2-on (**3e**): Aus **2e**. Ausb. 79%. – Schmp. 33 °C (Petrolether). – IR: 1725 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,90–3,85 (m, 3H, CH_2Ph und CH), 3,80 (s, OCH_3), 6,85–7,35 (m, 9 arom. H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (253,3)

Ber. C 75,87 H 5,97 N 5,53,

Gef. C 75,56 H 5,93 N 5,35.

f) 3-Benzyl-1-benzyloxyindolin-2-on (**3f**): Aus **2f**. Ausb. 80%. – Schmp. 61 °C (Petrolether). – IR: 1720 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = ABX-System ($\delta_X = 3,71$, $\delta_A = 3,50$, $\delta_B = 3,15$, $J_{AX} = 5,3\text{ Hz}$, $J_{BX} = 9,7\text{ Hz}$, $J_{AB} = 13,5\text{ Hz}$), AB-System ($\delta_A = 4,88$, $\delta_B = 5,02$, $J_{AB} = 12,3\text{ Hz}$), 6,60–7,40 (m, 14 arom. H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (329,4)

Ber. C 80,22 H 5,81 N 4,25,

Gef. C 80,19 H 5,87 N 4,17.

g) 3-Isopropyl-1-methoxyindolin-2-on (**3g**): Aus **2g**. Ausb. 78%. – Schmp. 34 °C (Petrolether). – IR: 1725 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,00 (dd, 6H, CH_3 , $J = 8/6\text{ Hz}$), 2,32–2,70 (m, CH), 3,33 (d, CH), 4,00 (s, OCH_3), 6,90–7,40 (m, 4 arom. H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205,3)

Ber. C 70,22 H 7,37 N 6,82,

Gef. C 70,62 H 7,57 N 6,93.

h) 1-Benzyl-3-isopropylindolin-2-on (**3h**): Aus **3h**. Ausb. 82%. – Schmp. 71 °C (Petrolether). – IR: 1715 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,02 (dd, 6H, CH_3 , $J = 7/4\text{ Hz}$), 2,32–2,80 (m, CH), 3,33 (d, CH), 5,18 (s, OCH_2), 6,75–7,63 (m, 9 arom. H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (281,4)

Ber. C 76,84 H 6,81 N 4,98,

Gef. C 76,98 H 6,84 N 4,96.

i) 1-Ethoxy-3-methylindolin-2-on (**3i**): Aus **2i**. Ausb. 69%. – Schmp. 36 °C (Petrolether). – IR: 1735 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,40 (t, CH_3), 1,50 (d, CH_3), 3,40 (q, CH), 4,26 (q, O-CH_2), 6,90–7,43 (m, 4 arom. H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191,2)

Ber. C 69,02 H 6,85 N 7,32,

Gef. C 68,92 H 6,84 N 7,29.

j) 1-Benzyl-3-methylindolin-2-on (**3j**): Aus **2j**. Ausb. 79%. – Schmp. 70 °C (Petrolether). – IR: 1710 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,50 (d, CH_3), 3,40 (q, CH), 5,18 (s, OCH_2), 6,74–7,61 (m, 9 arom. H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (253,3)

Ber. C 75,87 H 5,97 N 5,53,

Gef. C 76,22 H 6,06 N 5,52.

- [1] D. Geffken, Chemiker-Ztg. **103**, 299 (1979).
- [2] M. Robba und D. Maume, C. R. Acad. Sci. Ser. C **272**, 475 (1971).
- [3] E. Schmidt und W. Carl, Liebigs Ann. Chem. **639**, 24 (1961).
- [4] R. C. Bertelson und K. D. Glanz, J. Org. Chem. **37**, 2207 (1972).
- [5] R. J. Sundberg in The Chemistry of Indoles, S. 341, Academic Press, New York–London 1970.
- [6] A. H. Beckett, R. W. Daisley und J. Walker, Tetrahedron **24**, 6093 (1968).
- [7] P. A. Petyunin und V. S. Shklyayev, Zh. Obshch. Khim. **27**, 731 (1957); Chem. Abstr. **51**, 15523 (1957); M. W. Barker und H. S. Sung, J. Heterocycl. Chem. **14**, 521 (1977).
- [8] J. C. Sheehan und J. W. Frankenfeld, J. Am. Chem. Soc. **83**, 4792 (1961); S. Sarel, J. T. Klug, E. Brearer und F. Angel, Tetrahedron Lett. **1964**, 1553.

- [9] R. F. Meyer, J. Org. Chem. **30**, 3451 (1965); V. A. Glushkov und I. S. Berdinskii, Khim. Geterosikl. Soedin. **1981**, 488; V. B. Avdeev, I. S. Berdinskii und Z. D. Belykh, Khim. Geterosikl. Soedin. **1983**, 524.
- [10] E. Vowinkel, Chem. Ber. **100**, 16 (1967).
- [11] E. Däbritz, Angew. Chem. **78**, 483 (1966); L. J. Mathias, Synthesis **1979**, 561.
- [12] D. Geffken, Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 817 (1980).
- [13] R. N. Warrener und E. N. Cain, Angew. Chem. **78**, 491 (1966).
- [14] S. Gosh, S. N. Pardo und R. G. Salomon, J. Org. Chem. **47**, 4692 (1982).
- [15] K. Ogino, S. Itoh und S. Kozuka, Mem. Fac. Eng. Osaka City Univ. **18**, 95 (1977).