

## GÜNTHER HALLMANN

## Über die Synthese einiger Dioxindol-Derivate

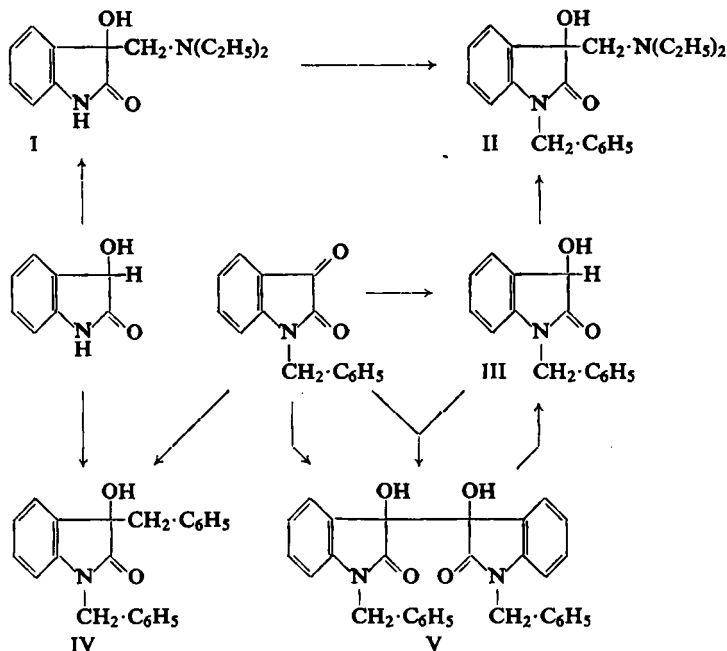
Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München \*)

(Eingegangen am 26. Oktober 1961)

Darstellung und Benzylierung von C-3-substituierten Dioxindol-Derivaten werden beschrieben.

Dioxindol-Verbindungen mit Substituenten am C-Atom 3 sind seit vielen Jahren bekannt. W. C. SUMPTER<sup>1)</sup> hat zusammenfassend über Synthesen solcher Dioxindol-Derivate aus Isatin nach GRIGNARD, nach REFORMATSKY, durch Aldol-Addition und aus Anilin durch Kondensation mit Mesoxalsäure-diäthylester berichtet. Auf letzterem Wege sind der 5.6.7-Trimethoxy-dioxindol-carbonsäure-(3)-äthylester und sein *N*-Benzyl-Derivat<sup>2)</sup> dargestellt worden.

In den Jahren 1951<sup>3)</sup> und 1953<sup>4)</sup> wurden Dioxindol-Mannich-Basen beschrieben und dargelegt, daß sie einer C-Alkylierung mittels CH-aktiver Verbindungen nicht zugänglich sind.



\*) Die in vorliegender Arbeit beschriebenen Verbindungen wurden sämtlich bereits im Jahre 1953 dargestellt, als das Institut noch seinen Sitz in Tübingen hatte.

1) Chem. Reviews 37, 443 [1945].

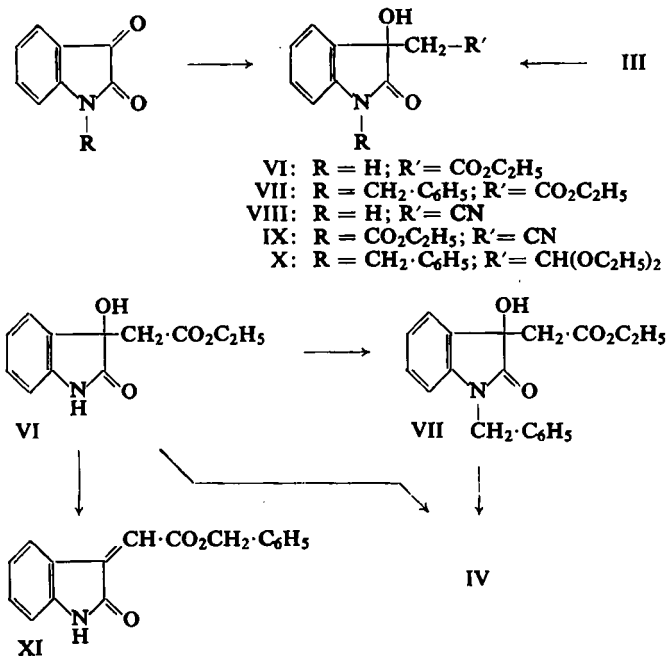
2) F. BENINGTON, R. D. MORIN und L. C. CLARK, J. org. Chemistry 23, 19 [1958].

3) H. HELLMANN und E. RENZ, Chem. Ber. 84, 901 [1951].

4) H. HELLMANN, G. HALLMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. 86, 1346 [1953].

Nach der 1953<sup>4)</sup> erschienenen Arbeit soll sich durch Einwirkung von Benzylchlorid und Natriumäthylat auf 3-Diäthylaminomethyl-dioxindol (I) der entsprechende *O*-Benzyläther und durch analoge Reaktion von Dioxindol mit doppelt äquimolaren Mengen gleicher Reaktionspartner 3-*O*-Dibenzyl-dioxindol bilden. Unsere späteren Versuche ergaben jedoch, daß in beiden Fällen die entsprechenden *N*-Benzyl-Derivate II und IV des Dioxindols erhalten werden.

Aus 1-Benzyl-isatin und Benzylmagnesiumbromid entsteht 1.3-Dibenzyl-dioxindol (IV); die Verbindung ist mit dem oben genannten Benzilylierungsprodukt von Dioxindol identisch. 1-Benzyl-dioxindol (III), das durch Reduktion von 1-Benzyl-isatin erhalten wird, läßt sich nach MANNICH in essigsaurer Suspension leicht in die 3-Diäthylaminomethyl-Verbindung II überführen; II ist mit dem Benzilylierungsprodukt der Mannich-Base I identisch. Verwendet man bei der Reduktion von 1-Benzyl-isatin ungenügende Mengen Natriumdithionit oder führt sie in siedendem Wasser an Stelle von Äthanol durch, so erhält man das schwer lösliche 1.1'-Dibenzyl-isatyd (V) als Hauptprodukt. Dieses läßt sich in äthanolischer Lösung zu III reduzieren. Beim Erhitzen äquimolarer Mengen 1-Benzyl-isatin und III in Äthanol und wenigen Tropfen verd. Natronlauge bildet sich unter Entfärbung V. Damit ist gezeigt, daß bei der oben genannten Reduktion V durch Aldol-Addition entsteht. Zur Darstellung weiterer



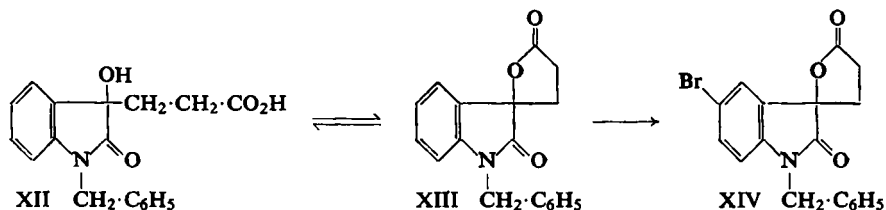
C-3-substituierter Dioxindol-Derivate haben wir Isatin, 1-Benzyl- und 1-Carbäthoxyisatin nach REFORMATSKY umgesetzt. [1-Benzyl-dioxindolyl-(3)]-acetaldehyd-diäthylacetal (X) ist durch Grignard-Reaktion nicht zugänglich. Es wurde durch Kondensation von III mit Bromacetal und Natriumäthylat erhalten.

Dioxindolyl-(3)-essigsäure-äthylester (VI) reagiert ebenfalls mit Benzylchlorid und Natriumäthylat. In Übereinstimmung mit den Reaktionen zur Bildung von II und IV erfolgt auch hierbei keine Verätherung der Hydroxylgruppe. Es bildet sich bei 20° die *N*-Benzylverbindung (VII), die auch durch REFORMATSKY-Reaktion aus *N*-Benzylisatin erhalten wird. Benzyliert man bei 100°, so bleibt eine Verätherung ebenfalls aus. Dagegen wird der Essigester-Rest von VII gegen eine zweite Benzylgruppe ausgetauscht. Es entsteht IV, dessen Konstitution bereits durch die oben beschriebene Reaktionsfolge gesichert ist. Ein Benzylierungsversuch von VI mit Benzylalkohol und katalytischen Mengen Schwefelsäure führte unter Wasserabspaltung und Umesterung zum Isatinyldenessigsäure-benzylester (XI).

1956 hat P. L. JULIAN<sup>5)</sup>  $\beta$ -Dioxindolyl-(3)-propionsäure durch MICHAEL-Addition von Acrylsäure-äthylester an Tetrahydropyranyl-(2)-dioxindolyl-(3)-äther und Verseifung dargestellt. Die gleiche Verbindung ist von E. C. KENDALL<sup>6,7)</sup> bereits 1926 durch Oxydation von  $\beta$ -Oxindolyl-(3)-propionsäure mit Jod in alkalischer Lösung erhalten worden. In einer weiteren Arbeit veröffentlichte JULIAN<sup>8)</sup> Synthesen von Oxindolyl- und Dioxindolyl-alanin über das gemeinsame Ausgangsprodukt  $\alpha$ -Carboxy- $\beta$ -dioxindolyl-(3)-propionsäure. Sie erhielten diese Verbindung durch Kondensation von Methoxymethylmalonsäure-diäthylester mit dem Natriumsalz des Tetrahydropyranyl-(2)-dioxindolyl-(3)-äthers.

Die weitere Synthese zu den beiden Aminosäuren führte über die Spirolactone von  $\alpha$ -Carboxy- und  $\alpha$ -Oximino- $\beta$ -dioxindolyl-(3)-propionsäure. Außerdem gelang den Autoren die Oxydation des Oxindolylalanins zu Dioxindolylalanin mittels alkalischer Jodlösung. Arbeiten von B. WITKOP<sup>9-13)</sup> beschreiben die Bildung entsprechender Spirolactone durch oxydierende Bromierung von  $\beta$ -Indolyl-(3)-propionsäure-Derivaten mit Bromsuccinimid bzw. *N*-Bromacetamid.

Durch die Anwendung der REFORMATSKY-Reaktion auf 1-Benzylisatin haben wir mittels  $\beta$ -Jod-propionsäure-äthylesters und durch Kupfer oberflächlich legierten Zinks<sup>14)</sup> das Spirolacton XIII und  $\beta$ -[1-Benzyl-dioxindolyl-(3)]-propionsäure (XII) erhalten. Beide Verbindungen können leicht ineinander übergeführt werden.



5) P. L. JULIAN, H. C. PRINTY und E. E. DAILEY, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3501 [1956].

6) E. C. KENDALL, A. E. OSTERBERG und B. F. MC KENZIE, J. Amer. chem. Soc. **48**, 1384 [1926].

7) E. C. KENDALL und A. E. OSTERBERG, J. Amer. chem. Soc. **49**, 2047 [1927].

8) P. L. JULIAN, E. E. DAILEY, H. C. PRINTY, H. L. COHEN und S. HAMASHIGE, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3503 [1956].

9) A. PATSCHORNIK, W. B. LAWSON und B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4747/8 [1958].

10) L. K. RAMACHANDRAN und B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4028 [1959].

11) W. B. LAWSON und B. WITKOP, J. org. Chemistry **26**, 263 [1961].

12) A. PATSCHORNIK, W. B. LAWSON, E. GROSS und B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5923 [1960].

13) W. B. LAWSON, A. PATSCHORNIK und B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5918 [1960].

14) F. L. BREUSCH und F. BAYKUT, Chem. Ber. **86**, 684 [1953].

Das Spirolacton XIII läßt sich in Eisessig bei 100° unter Belichtung mit Brom zum  $\beta$ -[1-Benzyl-5-brom-dioxindolyl-(3)]-propionsäure-lacton (XIV) vom Schmp. 175 bis 176° umsetzen. B. WITKOP<sup>9,11</sup>) erhielt die entsprechende benzylfreie Verbindung vom Schmp. 199.5—200.5°.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor BUTENANDT, danke ich für die Anregung und Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Dr. WALTER STEIDLE für die Aufnahme und Interpretation der IR-Spektren.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

*1.3-Dibenzyl-dioxindol (IV)*: Einer Lösung von *Benzylmagnesiumbromid* (bereitet aus 1.3 g Magnesium (0.055 Mol), 8.6 g Benzylbromid (0.05 Mol) und etwa 200 ccm absol. Äther) läßt man unter Kühlung und Schütteln eine Lösung von 11.9 g (0.05 Mol) *1-Benzyl-isatin* in etwa 250 ccm absol. Tetrahydrofuran langsam zufließen. Hierbei werden etwa  $\frac{2}{3}$  der hellroten Lösung entfärbt. Zum Schluß kocht man 15 Min. unter Rückfluß, entfernt den größten Teil des Lösungsmittels i. Vak. und fügt Eiswasser, Äther und dann vorsichtig halbkonz. Salzsäure hinzu. Die äther. Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol erhält man 8 g (50% d. Th.) *IV* vom Schmp. 176—177°. Aus der Mutterlauge lassen sich neben Benzyl-isatin noch weitere Mengen *IV* erhalten. Der Misch-Schmp. mit dem Benzylierungsprodukt<sup>4)</sup> des Dioxindols zeigt keine Depression.

IR-Spektrum (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *c* = 20 mg/ccm): 3534/cm (freies OH), 3367/cm (gebund. OH).

*1-Benzyl-dioxindol (III)*: 53 g (0.22 Mol) *1-Benzyl-isatin* werden in 350 ccm Äthanol gelöst und in der Siedehitze nach Zugabe von etwas Wasser mit insgesamt 100 g (0.63 Mol) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> anteilweise versetzt. Nach 1stdg. Kochen wird abgekühlt und das Reaktionsgut in viel Wasser gegossen. Hierbei kristallisiert *III* aus. Durch schonendes Umkristallisieren erhält man *III* vom Schmp. 138.5—139°, das sich an der Luft leicht unter Gelbfärbung oxydiert. Der Konstitutionsbeweis wurde durch die Umsetzung zu *II* und *X* erbracht. Ausb. 40 g (75% d. Th.).

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (239.3) Ber. C 75.28 H 5.48 N 5.86 Gef. C 75.30 H 5.63 N 5.90

IR-Spektrum (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *c* = 20 mg/ccm): 3584/cm (freies OH), 3378/cm (gebund. OH).

*1.1'-Dibenzyl-isatyd (V)*

a) Wenn man bei der Reduktion von *1-Benzyl-isatin* Wasser als Lösungsmittel verwendet, oder in Äthanol mit ungenügenden Mengen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> arbeitet, erhält man hauptsächlich *V* vom Schmp. 162—164°. *V* kann in siedendem Äthanol mit dem gleichen Reduktionsmittel zu *III* weiter reduziert werden.

C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (476.5) Ber. C 75.61 H 5.08 N 5.88 Gef. C 75.68 H 5.26 N 5.99

b) Je 1.5 g *1-Benzyl-isatin* und *III* werden in etwa 50 ccm heißem Äthanol gelöst und nach Zugabe von 3 Tropfen 2*n* NaOH 15 Min. erhitzt, wobei ein Teil des Äthanols abdestilliert. Aus der gelben Lösung kristallisiert *V* vom Schmp. 163—167° (unscharf). Der Misch-Schmp. mit dem nach a) hergestellten Produkt ist ohne Depression. Ausb. 2.9 g (95% d. Th.).

*1-Benzyl-3-diäthylaminomethyl-dioxindol (II)*: Die Suspension von 12 g *III* (0.05 Mol) in 12 ccm 60-proz. Essigsäure wird unter Eiskühlung und Rühren gleichzeitig mit 6 ccm 40-proz. wäßrigem Formaldehyd und 5 g Diäthylamin versetzt und dann wenige Min. im Wasserbad von etwa 60° erwärmt. Nach 12stdg. Verweilen bei 20° wird vom Ungelösten

abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Farblose Kristalle vom Schmp. 129° (aus Äthanol). Aus der wäßrigen Lösung des Rohproduktes lassen sich durch Alkalisierung in der Kälte, Extrahieren mit Essigester und übliche Aufarbeitung weitere Mengen II isolieren. Gesamtausb. 14.5 g (90% d. Th.). Der Misch-Schmp. mit dem Benzylierungsprodukt<sup>4)</sup> der Mannich-Base I zeigt keine Depression.

*Dioxindolyl-(3)-essigsäure-äthylester (VI)*: 7.4 g (0.05 Mol) feingepulvertes *Isatin*, 35 g (0.2 Mol) *Bromessigsäure-äthylester* und 10 g (0.15 Mol) Zink, welches vorher durch Erhitzen mit Jod angeätzt und anschließend mit Bromessigester in siedendem absol. Benzol behandelt wurde, werden in einem Gemisch von 100 ccm absol. Tetrahydrofuran und 300 ccm absol. Benzol auf dem Wasserbad unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Eine hierbei vorübergehend auftretende Dunkelrotfärbung ist nach etwa 3 Stdn. fast völlig verschwunden. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen, mit 4*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und anschließend mit Essigester extrahiert. Der Auszug wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit MgSO<sub>4</sub> i. Vak. eingeengt. Nach Zusatz von wenig Benzol zum öligen Rückstand erfolgt Kristallisation. Die erhaltenen Kristalle lassen sich mit eiskaltem Äther farblos waschen. Aus Benzol oder Essigester kommt VI in farblosen Kristallen vom Schmp. 102° Ausb. 9 g (75% d. Th.).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (235.2) Ber. C 61.27 H 5.57 N 5.96 Gef. C 61.44 H 5.65 N 6.26

IR-Spektrum (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *c* = 20 mg/ccm): 3534/cm (freies OH), 3425/cm (freies NH).

Über die analog dargestellten Dioxindol-Derivate VII–IX vgl. Tab. 1.

Tab. 1. Dioxindol-Derivate VII–IX

	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen						
			C	Ber. H	N	C	Gef. H	N	
VII *)	R = CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R' = CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	138–139°	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> (325.3)	70.14	5.89	4.31	70.23	5.77	4.71
VIII	R = H R' = CN	162–163°	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (188.2)	63.85	4.29	14.89	64.02	4.39	14.57
IX	R = CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> R' = CN	138–139°	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (260.2)	59.99	4.65	10.77	60.01	4.71	10.08

\*) IR-Spektrum (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *c* = 20 mg/ccm): 3534/cm (freies OH), 3448/cm (gebund. OH).

[1-Benzyl-dioxindolyl-(3)]-acetaldehyd-diäthylacetal (*X*): 36 g (0.15 Mol) III werden zusammen mit 40 g (0.2 Mol) Bromacetaldehyd-diäthylacetal in 250 ccm absol. benzolischer Natriumäthylat-Suspension (bereitet aus 14 g (0.6 Mol) Natrium) 2½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Zusammengeben der Reaktionspartner wird die Lösung tiefblau; im Verlaufe des Erhitzens verblaßt sie unter Abscheidung von Natriumbromid bis zu Hellrot. Nach Aufarbeiten analog der Darstellung von VI und Umkristallisieren aus Benzol/Essigester erhält man 32 g *X* in farblosen Kristallen. Ausb. 60% d. Th., Schmp. 131–132°.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (355.4) Ber. C 70.96 H 7.09 N 3.94 Gef. C 70.98 H 7.09 N 4.45

#### Benzylierung von Dioxindolyl-(3)-essigsäure-äthylester (VI)

a) Zu einer Lösung von 4.6 g (0.2 Mol) Natrium in etwa 200 ccm absol. Äthanol gibt man eine absol. äthanol. Lösung von 11.8 g (0.05 Mol) VI und wenig feingepulvertes Kaliumjodid. Nach Zugabe von 25.2 g (0.2 Mol) Benzylchlorid zur warmen Lösung läßt man das Reaktionsgemisch 2 Stdn. bei 20° unter Stickstoff stehen und kocht dann 3 Stunden unter Rückfluß. Es wird heiß vom abgeschiedenen Natriumchlorid filtriert. Beim Erkalten kristallisiert 1.3-Dibenzyl-dioxindol (IV) in farblosen Nadeln vom Schmp. 176–177°. Aus der Mutterlauge

lassen sich weitere Mengen IV gewinnen. Gesamtausbeute 9 g (55% d. Th.). Der Misch-Schmp. mit IV, hergestellt aus 1-Benzyl-isatin nach GRIGNARD, zeigt keine Depression.

b) Die unter a) beschriebene Benzilylierung wird mit gleichen Mengen VI, Natriumäthylat und Benzylchlorid sowie Kaliumjodid, jedoch durch 12stdg. Aufbewahren unter Stickstoff bei 20° wiederholt und aufgearbeitet. Man erhält nach Umkristallisieren aus Benzol [*1-Benzyl-dioxindolyl-(3)]-essigsäure-äthylester* (VII) vom Schmp. 138–139°. Ausb. 11 g (68% d. Th.). Der Misch-Schmp. mit VII, hergestellt aus 1-Benzyl-isatin nach REFORMATSKY zeigt keine Depression.

c) 1.2 g (0.005 Mol) VI werden in 10 ccm Benzylalkohol gelöst und nach Zugabe von 1 Tropfen konz. Schwefelsäure und 3 Tropfen Wasser 8 Stdn. i. Vak. auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend wird ausgeäthert und nach dem Neutralwaschen der Ätherphase und Abdampfen des Äthers der überschüss. Benzylalkohol im Ölpumpen-Vak. entfernt. Beim Abkühlen des öligen Restes kristallisiert *Isatinyldenessigsäure-benzylester* (XI). Schmp. 203° (aus Benzol).

$C_{17}H_{13}NO_3$  (279.3) Ber. C 73.13 H 4.69 N 5.02 Gef. C 73.12 H 4.73 N 5.33

$\beta$ -[*1-Benzyl-dioxindolyl-(3)]-propionsäure* (XII) und  $\beta$ -[*1-Benzyl-dioxindolyl-(3)]-propionsäure-lacton* (XIII): 7 g (0.11 Mol) Zink werden nach Aktivierung mit Jod mit 0.7 g Kupferpulver solange erhitzt, bis die rote Farbe des Kupfers verschwunden ist und die Zinkgranula schwarz geworden sind. Nach Zugabe von 23 g (0.1 Mol)  $\beta$ -Jod-propionsäure-äthylester, 10 ccm Toluol und 2.5 ccm Essigester erhitzt man das Gemisch vorsichtig auf freier Flamme, bis die Reaktion in Gang kommt. Von Zeit zu Zeit muß die Reaktion durch vorsichtiges Fächeln mit freier Flamme in Gang gehalten werden. Nachdem sich der größte Teil des Zinks gelöst hat, gibt man bei 20° eine Lösung von 12 g (0.05 Mol) 1-Benzyl-isatin, in 250 ccm absol. Tetrahydrofuran teilweise hinzu, kocht 30 Min. unter Rückfluß, kühlt das Reaktionsgut ab und gießt es unter Rühren auf Eis. Nach Aufarbeitung wie bei VI und fraktionierter Kristallisation aus Essigester oder Benzol erhält man 0.9 g XII (6.5% d. Th.) und 3.8 g XIII (25.2% d. Th.) in analysenreiner Form. Außerdem lassen sich etwa 4 g 1-Benzyl-isatin aus den Mutterlaugen gewinnen.

XII: Schmp. 152–153°.

$C_{18}H_{17}NO_4$  (311.3) Ber. C 69.44 H 5.50 N 4.50 Gef. C 69.72 H 5.65 N 4.63

IR-Spektrum (in  $CH_2Cl_2$ ;  $c = 5$  mg/ccm): 3677/cm (freies OH).

XIII: Schmp. 117.5–118°.

$C_{18}H_{15}NO_3$  (293.3) Ber. C 73.70 H 5.16 N 4.78 Gef. C 73.82 H 5.19 N 4.96

IR-Spektrum (in  $CH_2Cl_2$ ;  $c = 20$  mg/ccm): 1789/cm ( $C=O$  des Fünfringlactons).

Zur Umwandlung der Hydroxycarbonsäure XII in das Lacton XIII erhitzt man XII 3 Stdn. in Eisessig auf siedendem Wasserbad. Beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich XIII als flockiger Niederschlag ab. Die Überführung von XIII in XII gelingt durch 3stdg. Erwärmen von XIII in 1 *n* NaOH und Ansäuern der eisgekühlten alkalischen Lösung.

$\beta$ -[*1-Benzyl-5-brom-dioxindolyl-(3)]-propionsäure-lacton* (XIV): Die Lösung von 100 mg ( $3.42 \cdot 10^{-4}$  Mol) XIII in 10 ccm Eisessig wird auf dem Wasserbad unter Belichtung mit einer 200-Watt-Lampe mit 56 mg ( $3.5 \cdot 10^{-4}$  Mol) Brom in 3 ccm Eisessig versetzt. Man erhitzt noch 30 Min. und gießt dann die hellgelbe Lösung nach Abkühlung in Eiswasser. Es scheidet sich ein gelbes, zähes Öl ab, das beim Verreiben mit Äthanol fest wird. Farblose lange Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 175–176°.

$C_{17}H_{14}BrNO_3$  (372.2) Ber. C 58.08 H 3.79 N 3.76 Gef. C 58.17 H 3.77 N 3.69

IR-Spektrum (in KBr): 1770/cm ( $C=O$  des Fünfringlactons).