

Hans Günter Aurich und Wolfram Weiss¹⁾

Nitroxide, XI²⁾

Darstellung und Umwandlung von 3-Oxo-3*H*-indolyl-(2)-nitroxiden

Aus dem Fachbereich Chemie der Philipps-Universität, D-3550 Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 23. März 1972)

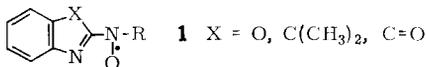
Durch Oxydation der Nitrone **6** und **7** wurden die 3-Oxo-3*H*-indolyl-(2)-nitroxide **8** und **9** dargestellt. Die Radikale **8** lassen sich mit Hydroxid-Ionen in die Nitroxide **13** umwandeln. **13a** konnte auf unabhängigem Wege synthetisiert werden. Mit verschiedenen Nucleophilen tritt eine Ringöffnung von **13** ein, die zu den Carbamoyl-nitroxiden **17–21** führt.

Nitroxides, XI²⁾

Preparation and Reactions of 3-Oxo-3*H*-2-indolynitroxides

The 3-oxo-3*H*-2-indolynitroxides **8** and **9** are prepared by oxidation of the nitrones **6** and **7**. Hydroxide ions convert the radicals **8** into the nitroxides **13**. **13a** was synthesized independently. Ring opening of **13** by attack of certain nucleophiles leads to the formation of the carbamoylnitroxides **17–21**.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Azomethin-nitroxide (-aminylroxide) synthetisierten wir Radikale **1**, in denen die Azomethingruppe Teil eines Ringsystems ist. Wir berichten hier gesondert über Darstellung und Eigenschaften von 3-Oxo-3*H*-indolyl-(2)-nitroxiden **1**, X = CO, weil diese Radikale ein besonderes Verhalten zeigen.

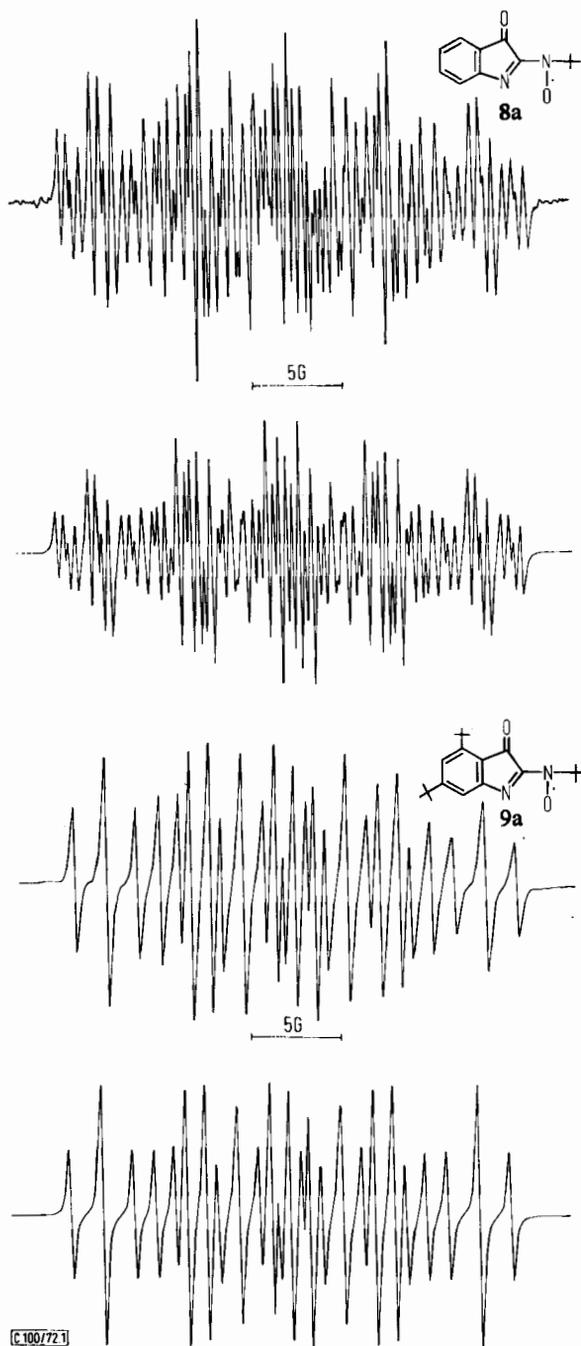


Darstellung der 3-Oxo-3*H*-indolyl-(2)-nitroxide

Zur Darstellung der Nitroxide **8** bzw. **9** gingen wir von den Isatinen **2** bzw. **3** aus, deren Silbersalze wir mit Methyljodid in die *O*-Methyl-isatine **4** bzw. **5** überführten. Umsetzung mit tert.-Butyl-, Isopropyl- oder Phenylhydroxylamin in benzolischer Lösung ergab dann die 3-Oxo-indolinimin-*N*-oxide **6** bzw. **7**, die sich entweder elektrolytisch in Acetonitril oder mit Oxydationsmitteln wie Bleidioxid, Bleitetraacetat und Persäuren in Benzol zu den Nitroxiden **8** bzw. **9** oxydieren ließen, die ESR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnten. Insbesondere durch die elektrolytische Oxydation wurde sichergestellt, daß die auf diese Weise erhaltenen Radikale tatsächlich die Primärprodukte der Oxydation darstellen und ihnen somit die Struktur **8** bzw. **9** zukommt.

¹⁾ Teil der Diplomarbeit *W. Weiss*, Univ. Marburg 1971.

²⁾ X. Mittel.: *H. G. Aurich, G. Blinne* und *W. Dersch*, Liebigs Ann. Chem., in Vorbereitung.



Abbild. 1. ESR-Spektren mit Rekonstruktionen von 8a und 9a

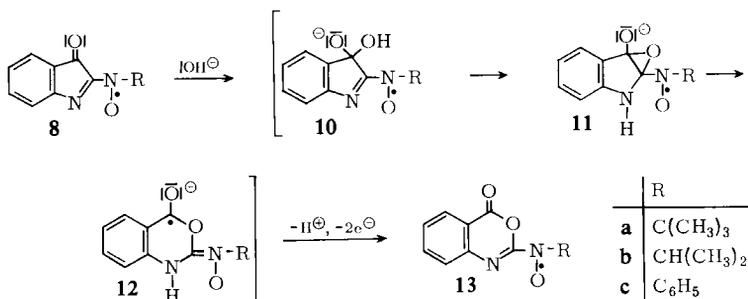
C=O (siehe Tab. 2) zeigt, daß diese Aussage auch hier zutrifft. Unter diesem Gesichtspunkt erscheinen die für Azomethin-nitroxide ungewöhnlichen Stickstoff-Kopplungskonstanten von **8** und **9** durchaus plausibel.

Tab. 2. Kopplungskonstanten der Radikale **1**, R = C(CH₃)₃

X	a_{NO}^{N} (G)	$a_{\text{Azom.}}^{\text{N}}$ (G)
O ⁵⁾	8.9	2.6
C(CH ₃) ₂ ⁶⁾	8.0	3.7
C=O	5.6	4.9

Umwandlung der Radikale **8** mit Hydroxid-Ionen

Die Nitroxide **8** lassen sich in benzolischer Lösung durch Schütteln mit Natronlauge oder Kalilauge unter Erhaltung der Nitroxidfunktion umwandeln. Besonders glatt bilden sich die neuen Radikale, für die wir die Struktur **13** durch unabhängige Synthese beweisen konnten, wenn man Hydroxid-Ionen in Gegenwart eines Oxydationsmittels einwirken läßt, z. B. beim Schütteln mit gesättigter alkalischer Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung. Auf diese Weise kann man sogar die Nitrone **6** direkt in **13** überführen.



Wir diskutieren für diese Radikalumwandlung den hier wiedergegebenen Reaktionsverlauf auf Grund folgender Argumente:

1. Eine entsprechende Umwandlung der di-tert.-butylierten Nitroxide **9** unter den gleichen Reaktionsbedingungen gelingt nicht, so liefert z. B. auch die Oxydation von **7** mit alkalischer Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung nur **9** und nicht ein zu **13** analoges 4-Oxo-4H-3,1-benzoxazinyll-(2)-nitroxid. Wir schließen daraus, daß die Umwandlung von **8** mit einem nucleophilen Angriff des Hydroxid-Ions an der Carbonylgruppe beginnt, der bei **9** infolge sterischer Abschirmung durch die benachbarte tert.-Butylgruppe verhindert wird.

2. Eine Ringerweiterung unter vorübergehender Ringöffnung von **10** und Bildung des Anions eines *o*-Carboxy-phenyliminomethyl-nitroxids läßt sich ausschließen, da diese potentielle Zwischenstufe (dargestellt durch Hydrolyse der entsprechenden

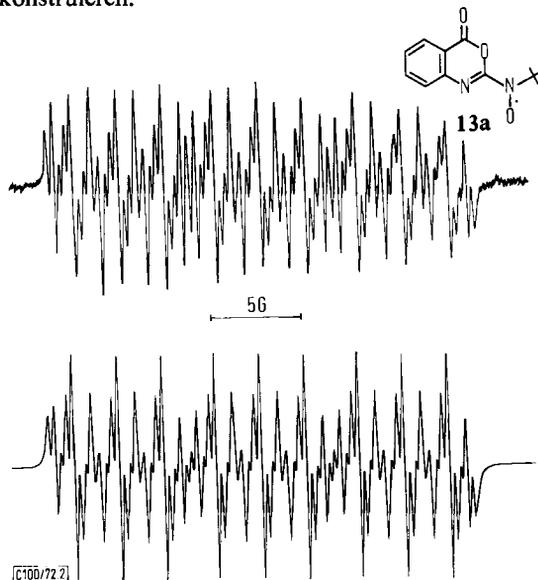
⁵⁾ H. G. Aurich und K. Kabs, Angew. Chem. **82**, 634 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. **9**, 636 (1970).

⁶⁾ W. Weiss, unveröffentlichte Versuche.

o-Methoxycarbonylverbindung⁷⁾) unter den Reaktionsbedingungen nicht zu **13** weiterreagiert. Damit wird die Ringerweiterung über die Oxiran-Zwischenstufe **11** sehr wahrscheinlich.

3. Wird die Umwandlung von **8** in **13** ohne Zusatz eines Oxydationsmittels durchgeführt, so ist die Intensität des ESR-Signals von **13** etwa drei- bis viermal kleiner als nach der Umwandlung in Gegenwart eines Oxydationsmittels. Das deutet darauf hin, daß die Reaktion einen Redox-Prozeß einschließt, in dem ein Teil von **8** die Funktion des Oxydationsmittels übernehmen kann.

Die ESR-Spektren von **13a**–**c** lassen sich mit den Kopplungskonstanten in Tab. 3 befriedigend rekonstruieren.



Abbild. 2. ESR-Spektrum von **13a** mit Rekonstruktion

Tab. 3. Kopplungskonstanten der Nitroxide **13**

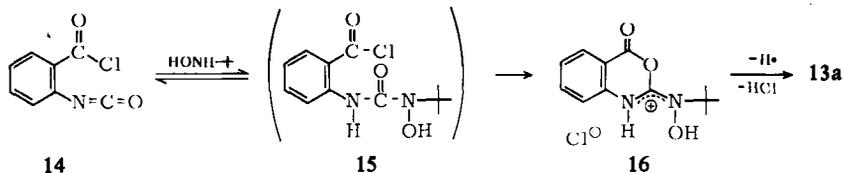
	a_{NO}^{N} (G)	$a_{\text{Azom.}}^{\text{N}}$ (G)	$a_{5,7}^{\text{H}}$ (G)	$a_{4,6}^{\text{H}}$ (G)	$a_{\text{sonstige}}^{\text{H}}$
13a	7.95	2.53	1.08	0.35	—
b	7.25	2.79	1.19	0.48	2.69 (1H) 0.24 (6H) } CH(CH ₃) ₂
c	7.17	2.64	0.93	0.32	1.26 (3H) <i>o</i> - und <i>p</i> -H 0.64 (2H) <i>m</i> -H

Die Stickstoffkopplungskonstanten der Nitroxide **13** liegen im Gegensatz zu denen der Radikale **8** und **9** etwa in der gleichen Größenordnung wie die der meisten Azomethin-nitroxide³⁾. Der Ersatz des starken Elektronenacceptors >C=O durch die Gruppierung —O—CO— am Kohlenstoffatom 2 bewirkt also eine drastische Änderung der ESR-Spektren.

⁷⁾ K. Kabs, unveröffentlichte Versuche.

Darstellung von 13a auf unabhängigem Wege

Die unabhängige Synthese des Radikals **13a** gelang durch Umsetzung von *o*-Isocyanato-benzoylchlorid (**14**)⁸⁾ mit tert.-Butylhydroxylamin zum Hydrochlorid **16** und anschließende Oxydation mit Bleidioxid in Benzol.

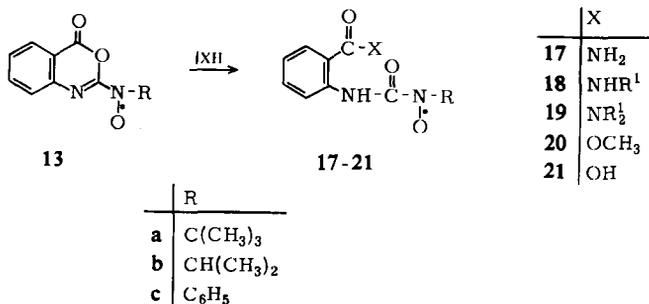


Das ESR-Spektrum des auf diesem Wege erhaltenen Radikals stimmt völlig mit dem des durch Umwandlung von **8a** erhaltenen Radikals überein. Die Struktur des Hydrochlorids **16** wurde durch C,H,N-Analyse, Massenspektrum und Infrarotspektrum gesichert. **16** entsteht bei der Umsetzung von **14** mit tert.-Butylhydroxylamin allerdings nur in sehr geringer Ausbeute. Es läßt sich nur in Form des Hydrochlorids isolieren, da das freie Nitron instabil ist.

Die besonderen Schwierigkeiten bei der Synthese von **16** dürften weiterhin darauf zurückzuführen sein, daß einmal der Angriff des tert.-Butylhydroxylamins nicht nur wie gewünscht an der Isocyanatogruppe, sondern auch an der Säurechloridgruppe von **14** erfolgt und daß zum anderen *N*-Hydroxy-harnstoffe wie **15** leicht in die Ausgangskomponenten dissoziieren und sich schließlich zu *N*-tert.-Butyl-*O*-arylcarbamoyl-hydroxylaminen umlagern können⁹⁾.

Reaktionen der Nitroxide 13 mit Nucleophilen

Die besondere Labilität des 3.1-Benzoxazinon-(4)-Systems zeigt sich auch bei den Reaktionen von **13** mit einer Reihe von Nucleophilen. Durch Ringöffnung entstehen hierbei unter Erhaltung der Nitroxidfunktion die entsprechenden Carbamoyl-nitroxide **17–21**.



Die Säureamide **17** bilden sich bei Zugabe einer konzentrierten wäßrigen Ammoniaklösung zur benzolischen Lösung von **13**. Zusatz von primären oder sekundären

⁸⁾ Y. Iwakura, K. Uno und S. Kang, J. org. Chemistry **31**, 142 (1966).

⁹⁾ H. G. Aurich, H. G. Scharpenberg und K. Kabs, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 3559.

Aminen liefert **18** bzw. **19**. Auch mit Methanol entstehen sofort die Ester **20**, während im Zweiphasensystem Benzol/Wasser die Umwandlung in **21** nur ganz langsam erfolgt.

Auch gegenüber Natronlauge sind **13a** und **b** verhältnismäßig stabil, was ja bereits dadurch deutlich wird, daß sie aus **8a** und **b** in Gegenwart von Natronlauge entstehen. Allerdings sind die Spektren von **13a** und **b** gelegentlich von Linien der entsprechenden Carbamoyl-nitroxide **21a** und **b** überlagert, wenn bei ihrer Bildung kein Oxydationsmittel zugegen ist. Durch längere Einwirkung von Natron- oder Kalilauge auf die Nitroxide **13a** und **b** tritt jedoch auch vollständige Umwandlung zu **21a** und **b** ein. Sehr viel leichter erfolgt dagegen die Umwandlung von **13c**, hier gelingt der ESR-spektroskopische Nachweis von **13c** nur bei sehr kurzzeitiger Einwirkung der Lauge auf eine benzolische Lösung von **8c** in Gegenwart von Oxydationsmitteln, sonst tritt leicht Weiterreaktion zu **21c** ein.

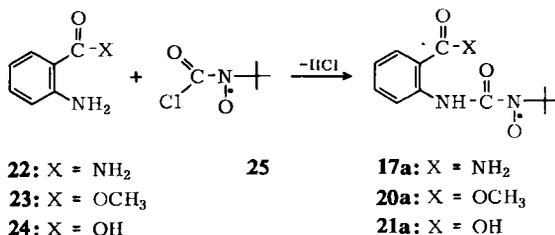
Die ESR-Spektren der Carbamoyl-nitroxide **17–21** unterscheiden sich nur durch geringfügig veränderte Kopplungskonstanten (Tab. 4), da die Verteilung des ungepaarten Elektrons von der Arylamino-Gruppierung nur wenig beeinflusst wird. Dieser Teil des Moleküls trägt daher auch nicht mit zur Aufspaltung bei, so daß die ESR-Spektren der Radikale mit $R = C(CH_3)_3$ nur aus drei Linien, die der Radikale mit $R = CH(CH_3)_2$ nur aus sechs Linien bestehen, während mit $R = C_6H_5$ eine Aufspaltung des Triplett durch die fünf Aromatenprotonen erfolgt.

Die Stickstoffkopplungskonstanten der entsprechenden unsubstituierten Phenyl-carbamoyl-nitroxide⁹⁾ sind um 0.4–0.7 G größer als die von **17–21**.

Tab. 4: Kopplungskonstanten der Carbamoyl-nitroxide **17–21**

	a_{NO}^N (G)	a^H
17a–21a	9.65–9.80	—
17b–21b	9.2	3.2 (1H) $CH(CH_3)_2$
17c–21c	8.6	1.8 (3H) <i>o</i> - und <i>p</i> -H 0.8 (2H) <i>m</i> -H

In einigen Fällen haben wir auch die Carbamoyl-nitroxide durch Umsetzung der entsprechenden Anthranilsäurederivate **22–24** mit tert.-Butyl-chlorformyl-nitroxid (**25**)¹⁰⁾ dargestellt und auf diese Weise die Struktur der Umwandlungsprodukte gesichert.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁰⁾ H. G. Aurich und K. Stork, Tetrahedron Letters [London] **1972**, 555.

Beschreibung der Versuche

tert.-Butyl-[3-oxo-indolinylden-(2)]-amin-N-oxid (6a): Eine Lösung von 0.8 g (5 mMol) *2-Methoxy-3-H-indolon-(3) (4)*¹¹⁾ in 30 ccm wasserfreiem Benzol wurde mit 0.45 g (5 mMol) *tert.-Butylhydroxylamin* versetzt und stand 3 Tage unter Lichtabschluß bei Raumtemp. Aus der auf 10 ccm eingeeengten Lösung fielen rote Nadeln aus. Dieses Produkt wurde an lufttrockenen Dünnschichtplatten mit Kieselgel PF als Adsorbens und Benzol/Dichlormethan (3 : 1) als Fließmittel chromatographiert ($R_F = 0.4$). Nach Eluieren mit Methanol und Fällern aus Benzol/Petroläther betrug die Ausb. 0.25 g (23%). Schmp. 149° (Zers.).

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218.3) Ber. C 66.03 H 6.47 N 12.84 Gef. C 66.16 H 6.46 N 12.91

Isopropyl-[3-oxo-indolinylden-(2)]-amin-N-oxid (6b): Das analog zu **6a** gewonnene Produkt wurde unter gleichen Bedingungen gereinigt. Ausb. 0.22 g (21%), Schmp. 169° (Zers.).

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204.2) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72 Gef. C 64.53 H 6.05 N 13.60

N-[3-Oxo-indolinylden-(2)]-anilin-N-oxid (6c): Eine Lösung von 0.55 g (5 mMol) *Phenylhydroxylamin* in 15 ccm Benzol wurde langsam unter Eiskühlung zu 0.8 g (5 mMol) *2-Methoxy-3-H-indolon-(3) (4)*¹¹⁾ in 15 ccm Benzol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde dünn-schichtchromatographisch (Träger: Kieselgel PF, Fließmittel: Benzol/Aceton 3 : 1) getrennt ($R_F = 0.7$). Nach Eluieren mit Aceton und Fällern mit Äther Ausb. 0.15 g (13%). Schmp. 196° (Lit.¹²⁾: 196–197°).

4.6-Di-tert.-butyl-isatin (3) (Methode nach *Sandmeyer*¹³⁾): Eine Mischung von 20.6 g (0.1 Mol) *3.5-Di-tert.-butyl-anilin*¹⁴⁾ in 60 ccm Wasser mit 8.7 ccm konz. *Salzsäure*, 22 g (0.22 Mol) *Hydroxylaminhydrochlorid* in 100 ccm Wasser, 88 g Natriumsulfat in 350 ccm Wasser und 33 g (0.23 Mol) *Chloralhydrat* in 300 ccm Äthanol wurde 3 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Alkohols fiel das *3.5-Di-tert.-butyl-isonitrosoacetanilid* als braunes Öl aus, das langsam im Kühlschrank erstarrte. Ausb. 19.5 g (70%), Schmp. 155–158° (Benzol). 18 g (0.65 Mol) des *Isonitrosoacetanilids* wurden bei 50° in 40 ccm konz. *Schwefelsäure* eingetragen. Dabei stieg die Temp. auf 100° und wurde für weitere 30 Min. auf 110° erhöht. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde vorsichtig auf 800 g Eis gegossen und bis zum Farbumschlag von rot nach gelb geführt. Der mit kaltem Wasser gewaschene und luftgetrocknete flockige Niederschlag konnte durch langsames Fällern aus 200 ccm siedendem Äthanol mit 200 ccm Wasser in goldgelbe Nadeln übergeführt werden: Ausb. 10.2 g (60%), Schmp. 220–225°. Analysenreines **3** wurde durch zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (2 : 1) erhalten, Schmp. 244°.

$C_{16}H_{21}NO_2$ (259.3) Ber. C 74.10 H 8.16 N 5.40 Gef. C 74.21 H 8.31 N 5.35

2-Methoxy-4.6-di-tert.-butyl-3-H-indolon-(3) (5): 5.2 g (20 mMol) *4.6-Di-tert.-butyl-isatin (3)* wurden in 90 ccm siedendem Äthanol mit dem aus gesättigten Lösungen von 3.6 g *Silbernitrat* und 3.6 g wasserhaltigem *Natriumacetat* frisch gefällten und in 90 ccm heißem Wasser aufgenommenen *Silberacetat* umgesetzt. Das *Silbersalz* von **3** fiel als feiner bordeauxroter Niederschlag, der mehrere Tage bei 110° getrocknet wurde. Ausb. 5.1 g (70%).

Zu einer Aufschlammung von 5.0 g (14 mMol) des *Silbersalzes* in 20 ccm Äther wurden 4 g (30 mMol) *Methyljodid* getropft. Nach dreitägigem Stehenlassen unter Lichtabschluß

¹¹⁾ E. J. Moriconi und J. J. Murray, J. org. Chemistry **29**, 3577 (1967).

¹²⁾ L. Alessandri, Gazz. chim. ital. **57**, 195 (1929).

¹³⁾ T. Sandmeyer, Helv. chim. Acta **2**, 234 (1919).

¹⁴⁾ J. Burges, W. van Hartingsveldt, J. van Keulen, P. E. Verkade und B. M. Wepster, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **75**, 301 (1956).

bei Raumtemp. wurde der i. Vak. eingedampfte Rückstand viermal mit 10 ccm Benzol extrahiert. Da sich der Imidsäureester **5** nicht isolieren ließ, wurden die vereinigten Extrakte sofort weiterverarbeitet.

tert.-Butyl-[3-oxo-4.6-di-tert.-butyl-indolinylden-(2)]-amin-N-oxid (7a): 10 ccm der benzolischen Lösung von **5** wurden mit 0.45 g (5 mMol) *tert.-Butylhydroxylamin* 2 Tage im Dunkeln bei Raumtemp. gerührt. Mit lufttrockenem Kieselgel PF als Träger und Dichlormethan/Aceton (6 : 1) als Fließmittel konnte das Reaktionsgemisch dünn-schichtchromatographisch getrennt werden ($R_f = 0.45$). Nach Eluieren mit Methanol und Umfällen aus Benzol/Petroläther erhielten wir **7a** als orangefarbene Kristalle, Ausb. 70 mg, Schmp. 180–181° (Zers.).

$C_{20}H_{30}N_2O_2$ (330.5) Mol.-Gew. 330 (massenspektroskopisch)

Isopropyl-[3-oxo-4.6-di-tert.-butyl-indolinylden-(2)]-amin-N-oxid (7b): Darstellung und Aufarbeitung wie vorstehend ($R_f = 0.55$). Orangefarbene Nadeln, Ausb. 50 mg, Schmp. 251° (Zers.).

$C_{19}H_{28}N_2O_2$ (316.4) Ber. C 72.11 H 8.92 N 8.85 Gef. C 72.07 H 8.84 N 8.87

tert.-Butyl-[4-oxo-1.2-dihydro-4H-3.1-benzoxazinylden-(2)]-amin-N-oxid-hydrochlorid (16): Eine Lösung von 1.8 g (20 mMol) *tert.-Butylhydroxylamin* in 30 ccm wasserfreiem Äther wurde bei 0° zu 1.8 g (10 mMol) *o-Isocyanato-benzoylchlorid*⁸⁾ (**14**) in 20 ccm Äther getropft. Es fiel ein Gemisch aus **16** und *tert.-Butylhydroxylaminhydrochlorid* aus, das abgesaugt und durch Waschen mit kaltem Wasser getrennt werden konnte. Das zurückgebliebene *Hydrochlorid* **16** wurde vorsichtig aus Äthanol/Äther umgefällt: 50 mg (2%) farblose Kristalle, Schmp. 129–133° (Zers.).

$C_{12}H_{15}N_2O_3Cl$ (270.7) Ber. C 52.24 H 5.59 N 10.35 Gef. C 51.59 H 5.95 N 10.00

Lösungen der Nitroxide (Aminyloxide) 8 und 9: Eine etwa $10^{-3}m$ Lösung der Nitrone **6** oder **7** in Benzol wurde 5 Min. mit PbO_2 geschüttelt, filtriert und auf Konzentrationen zwischen 10^{-4} und $5 \cdot 10^{-4}m$ verdünnt. Der Sauerstoff konnte durch mehrmaliges Einfrieren (flüssiger Stickstoff), Evakuieren sowie Auftauen unter Vakuum und anschließendes Einschmelzen in ESR-Röhrchen entfernt werden. Anstelle von PbO_2 wurden auch *Bleitetraacetat* und *p-Nitro-perbenzoesäure* eingesetzt.

Lösungen der Nitroxide (Aminyloxide) 13: Eine $10^{-3}m$ Lösung der Nitrone **8** in Benzol wurde mit einer gesättigten Lösung von *Kaliumhexacyanoferrat(III)* in $2n NaOH$ unterschichtet und ca. 2 Min. intensiv geschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, verdünnt, entgast und eingeschmolzen. Außerdem konnten die Radikale **13** durch Schütteln der benzolischen Lösungen von **8** mit $2n NaOH$ bzw. KOH erhalten werden.

13a wurde aus einer Suspension des *Hydrochlorids* **16** in Benzol durch Oxydation mit PbO_2 gewonnen.

Umsetzungen der benzolischen Lösungen von **13** mit konz. NH_3 , primären und sekundären *Aminen*, *Methanol* und *Wasser* führten zu den Radikalen **17–21**. Einige dieser Nitroxide wurden auch durch Versetzen einer benzolischen Lösung von **25** mit den Anthranilsäurederivaten **22–24** dargestellt.

Alle Umsetzungen mit Radikallösungen wurden unter Ausschluß von Luftsauerstoff durchgeführt. Wir verwendeten dazu ESR-Doppelröhrchen (zwei über eine Brücke verbundene ESR-Röhrchen). Die Lösungen der Nitroxide und die verschiedenen Komponenten wurden in die beiden Röhrchen eingeführt, nach obigem Verfahren entgast und nach dem Einschmelzen miteinander gemischt.

Zur Aufnahme der ESR-Spektren wurde das Gerät Varian E 9 benutzt.